



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

Instituto de Neurociencias de Castilla y León

Máster en Neurociencias

Proyecto de Finalización de Máster

**CONTRIBUCIONES NEUROPSICOLÓGICAS AL DIAGNÓSTICO DEL DETERIORO
COGNITIVO LEVE**

Presentado por:

Vanessa Johanna Suazo Bonnelly

Dirigido por: Dr. Juan Luis Sánchez Rodríguez

19 de Junio del 2009

Salamanca, España



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

DON JUAN LUIS SÁNCHEZ RODRÍGUEZ INFORMA:

Que el Trabajo de Fin de Master realizado bajo mi dirección por Dña. Venessa Johanna Suazo Bonnelly con el título "Contribuciones Neuropsicológicas al Diagnóstico del Deterioro Cognitivo Leve", reúne los requisitos de calidad, originalidad y presentación exigibles a una investigación científica, y está en condiciones de ser sometida a la valoración del Tribunal encargado de juzgarla.

Fdo.. Juan Luis Sánchez Rodríguez

RESUMEN

El Deterioro Cognitivo Leve (DCL) es un término que indica un estado inicial en el proceso demencial; considerado por algunos una situación precoz de la demencia, en especial la de tipo Alzheimer, y por otros una entidad independiente. En los pacientes con DCL se está desarrollando una amplia línea de investigación que busca definir factores que predigan el desarrollo a demencia y encontrar estrategias terapéuticas para retardar o si es posible prevenir un deterioro cognitivo mayor que conduce a los cuadros demenciales. En este trabajo se pretende hacer una revisión general del DCL. A pesar de que la evaluación neuropsicológica no es suficiente para realizar el diagnóstico de deterioro cognitivo leve (DCL), esta brinda ventajas importantes a todos los clínicos que evalúan y tratan a pacientes con quejas cognoscitivas. Sin embargo, se necesitan desarrollar instrumentos más sensibles y específicos, para el estudio de algunas áreas del funcionamiento cognitivo.

Palabras Clave: Deterioro Cognitivo Leve, Criterios Diagnósticos, Pruebas Neuropsicológicas, Enfermedad de Alzheimer.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
I. DETERIORO COGNITIVO LEVE. CONSIDERACIONES GENERALES.....	2
II. SUBTIPOS DEL DCL	4
III. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL DCL	6
IV. EPIDEMIOLOGÍA (INCIDENCIA/PREVALENCIA) DEL DCL	7
V. MARCADORES DE PROGRESIÓN A DEMENCIA	8
a. MARCADORES BIOLÓGICOS	9
b. MARCADORES CONDUCTUALES Y PSICOLÓGICOS.....	10
c. MARCADORES NEUROPSICOLÓGICOS.....	10
d. MARCADORES DE NEUROIMÁGEN FUNCIONAL	11
VI. EVALUACIÓN DEL DCL	13
a. PASOS PARA UN DIAGNÓSTICO ADECUADO.....	13
b. PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS	14
c. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	27
VII. TRATAMIENTO DEL DCL.....	30
CONCLUSIONES.....	38
BIBLIOGRAFÍA	I

INTRODUCCIÓN

Pese a los esfuerzos en el área de la investigación para definir la frontera entre lo normal y lo patológico, la experiencia nos demuestra que no es nada fácil. Y en esa encrucijada se encuentra el Deterioro Cognitivo Leve (DCL), término que indica un estado inicial en el proceso demencial; considerado por algunos un estadio precoz de la demencia (Morris, y cols., 2001), en especial la de tipo Alzheimer, y por otros una entidad independiente (Celsis, 2000) cuyo desarrollo puede progresar o estancarse, dependiendo de si se toman una serie de medidas preventivas para frenar su evolución.

La aparición del DCL conlleva otro cambio importante, el de desterrar la creencia de que los déficit asociados al envejecimiento normal corresponden a este cuadro. Si observamos estudios recientes como los de Amor y Martín (2007); Agüera, Cervilla y Martín (2006) e Iñiguez (2004, 2006) entre otros, se ha demostrado que la enfermedad de Alzheimer (EA), puede iniciarse varios años antes de su diagnóstico. Esta fase pre-clínica puede ser aún más larga en la medida de que la capacidad intelectual adquirida sea mayor.

En estos pacientes con DCL se está desarrollando una amplia línea de investigación que busca definir factores que predigan el desarrollo a demencia y encontrar estrategias terapéuticas para retardar o si es posible prevenir un deterioro cognitivo mayor que conduce a los cuadros demenciales.

En este trabajo se pretende hacer una revisión general del DCL. En primer lugar se define el contexto histórico del término y su significado, así como sus subtipos y los criterios diagnósticos definidos por Petersen y otros autores, integrados para los fines de esta revisión. También, se exponen los datos epidemiológicos (incidencia/prevalencia) que han ido apareciendo en diferentes estudios.

La segunda parte comprende la exposición de los principales marcadores de evolución del DCL hacia la demencia. Se dividen en cuatro grupos: biológicos, conductuales-psicológicos, neuropsicológicos y de neuroimagen funcional.

En la tercera parte de este trabajo se habla de la evaluación del DCL. Se describen los pasos o etapas para realizar un adecuado diagnóstico de la enfermedad. Van desde el estudio del historial médico y pruebas de laboratorio, pasando por la valoración funcional del paciente, pruebas neuropsicológicas y complementarias y diagnóstico diferencial con otras enfermedades como delirium, depresión o deterioro cognitivo asociado a la edad.

En la cuarta parte se describen los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos vigentes en la actualidad y las posibles estrategias de combinación entre ellos propuestas en diferentes estudios para conseguir el ajuste óptimo terapéutico.

Finalmente se exponen las consideraciones finales donde se aportan los hechos más sobresalientes del presente trabajo así como una serie de reflexiones sobre el DCL y su futuro.

I. DETERIORO COGNITIVO LEVE. CONSIDERACIONES GENERALES.

En la actualidad existe mucho interés en conocer las dificultades cognitivas asociadas a la edad que se encuentran entre el envejecimiento fisiológico normal y los síndromes de demencia. Esta categoría de alteraciones cognitivas, incluye varias entidades nosológicas, como Deterioro de la Memoria Asociado a la Edad (AAMI – *Age-Associated Memory Impairment*), Deterioro Cognitivo Leve (DCL), y las etapas de síndromes particulares de demencia, especialmente las que resultan de procesos degenerativos primarios. Es necesario conocer las diferencias entre estas categorías, para diagnosticar a tiempo, intervenir y tratar de la forma más eficaz, y así mejorar la calidad de vida futura. El interés en el DCL radica en la necesidad de intervención temprana para la posible prevención de daños en el sistema nervioso central causados por enfermedades neurodegenerativas.

Estudios realizados por Otero y Scheitler (2003) afirman que el anciano normal no presenta deterioro cognitivo, ni tampoco alteraciones neuropatológicas degenerativas significativas. Por lo tanto, la queja de memoria en el adulto mayor no presupone normalidad, sino por el contrario, enfermedad.

Para obtener un reconocimiento temprano del deterioro cognitivo la “Conferencia de Consenso: Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias” estableció que las facultades intelectuales que destacan, como mayormente afectadas, son las que aparecen a continuación:

Síntomas de sospecha del deterioro cognitivo:

- Deterioro de la orientación
- Dificultad en la adquisición de información nueva
- Deterioro de la memoria reciente

- Problemas con el razonamiento lógico
- Cálculo
- Dificultad para realizar tareas complejas
- Lenguaje
- Incapacidad para la programación
- Otras funciones intelectuales
- Los síntomas persisten durante 6 meses

* Tomado de Iñiguez Martínez (2004)

Para Petersen, el DCL hace referencia a una condición patológica que alude a un déficit cognitivo que distingue al sujeto de sus pares normales pero de severidad insuficiente para cumplir criterios internacionales de demencia o de EA (Otero y Scheitler, 2003). Hoy en día no está claro si el DCL es una etapa prodromal al EA o es una entidad con sus propias características. En éste capítulo se pretende dar a conocer algunos de los autores que intentan aclarar esta cuestión y así exponer ambos puntos de vista.

En el año 2000, Celsis en su estudio ofreció evidencia de que el deterioro en la memoria episódica puede ser observado tanto en personas ancianas normales, como en sujetos con DCL, y una gran proporción de éstos últimos no evolucionaron a demencia. Por otro lado, el hallazgo más relevante en la investigación de Morris y colaboradores (2001) fue que los individuos diagnosticados de DCL, según los criterios establecidos hasta el momento, en realidad ya presentaban una EA muy leve.

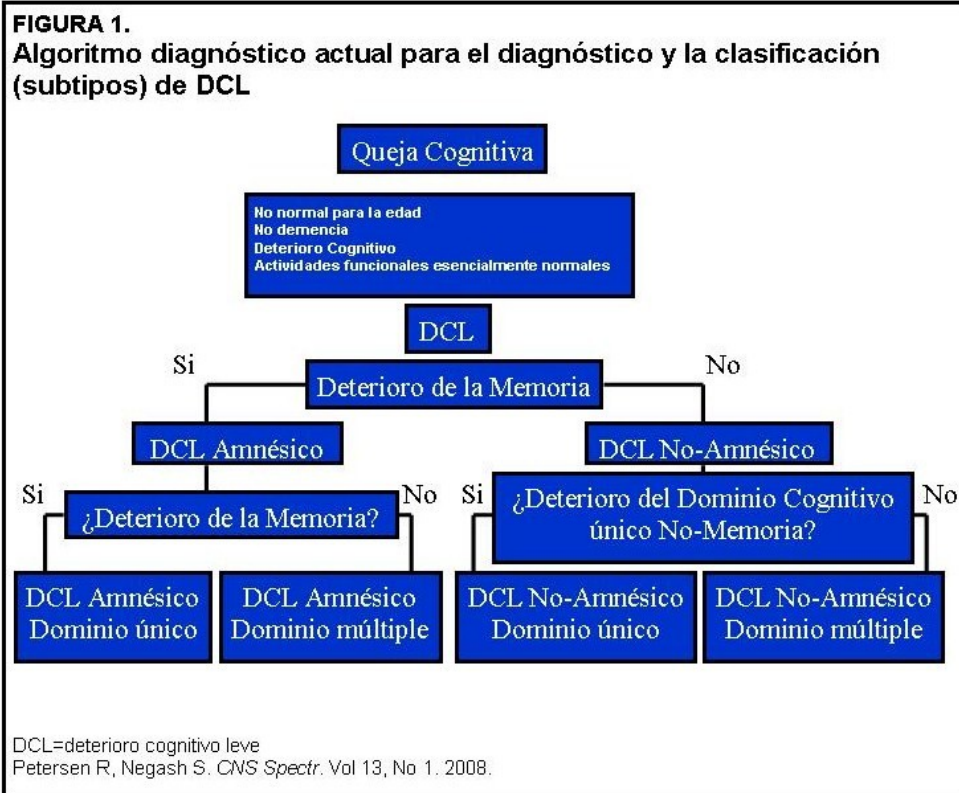
En su artículo Rosenberg y colaboradores (2006) hicieron mención de un primer estudio epidemiológico sobre demencia llevado a cabo en Europa. En este estudio se identificó un grupo de individuos que claramente no pertenecían al grupo de cognición normal ni al grupo de demencia. Los estudios de continuidad para estos individuos, mostraron que más de un tercio progresó a una demencia en el transcurso de los años, mientras que los demás continuaron mostrando dificultades en la memoria y otras quejas, pero no progresaron a un proceso neurodegenerativo. Esta observación, posteriormente confirmada en otros estudios, llevó a esfuerzos para un mejor entendimiento de este grupo cuyo funcionamiento cognitivo se sitúa entre “normal para edad y educación” y demencia. Varios términos emergieron para describir este grupo, teniendo en cuenta la causa del deterioro cognitivo, incluyendo “olvido benigno leve” y “deterioro de la memoria asociado a la edad”- ambos sugieren que muchos de estos individuos están exhibiendo cambios relacionados a la edad considerados normales. Sin embargo, estos términos fueron reconocidos como inadecuados. Para Rosenberg, años después se evidenció que muchos individuos de este grupo estaban exhibiendo un síndrome prodromal de la EA.

Según Petersen y Negash (2008), el término DCL fue utilizado inicialmente en 1980 por Reisberg y sus colaboradores para describir individuos con una Escala de Deterioro Global (GDS – Global Deterioration Scale) de 3. La Escala de Puntaje de Demencia Clínica (CDR- Clinical Dementia Scale) utilizó otra clasificación para identificar individuos con un estadio CDR 0.5 de “demencia cuestionable”. Hoy en día, sujetos con un deterioro cognitivo leve tienen un deterioro de la memoria más allá del esperado para su edad y nivel educativo, sin embargo, no presentan demencia (Petersen y cols., 1999).

En el año 2008, Nelson y O'Connor pusieron su interés en estudios de individuos que a lo largo de su vida nunca presentaron síntomas de demencia, pero al morir y realizarse las autopsias, se encontraron rastros neuropatológicos inequívocos de la EA. Por otro lado, pudieron observar pacientes que exhibían síntomas de demencia grave en vida que al realizarse su autopsia presentaron características neuropatológicas leves de la EA. Nelson y O'Connor afirmaron que a pesar de que una gran mayoría de los pacientes que reciben el diagnóstico de DCL eventualmente evolucionan a un diagnóstico de demencia, un porcentaje pequeño no lo hace. Lo cual, según estos autores, pone en duda la afirmación de que el DCL es un síndrome prodromal de la EA.

II. SUBTIPOS DEL DCL

En su artículo del año 2006, Rosenberg y colaboradores, llegaron al consenso de que el paciente con DCL no es ni normal ni demente, y tiene quejas cognitivas subjetivas además de evidencia objetiva de déficit cognitivo. Teniendo en cuenta esta situación, el DCL ha sido subdividido en amnésico (con déficit en la memoria) y en no-amnésico, y a su vez cada subdivisión se puede clasificar en dominio cognitivo único o múltiple. Por ejemplo, un paciente cuya única queja cognitiva es el déficit en la memoria sería categorizado con “DCL de tipo amnésico con dominio único”. Un paciente con déficit de memoria y quejas adicionales de dificultades en dominios cognitivo no-memoria – por ejemplo, resolución de problemas (función ejecutiva) o encuentro de palabras (lenguaje expresivo) – sería categorizado con “DCL de tipo amnésico con dominios múltiples”. Si no hay ninguna queja de memoria pero hay quejas de dominios cognitivos no-memoria, el paciente sería categorizado con “DCL no-amnésico”, lo cual similarmente pudiese ser de dominio único o dominios múltiples. El diagnóstico y prognosis del DCL de tipo amnésico es el más estudiado de estos subtipos. Esta subdivisión del DCL fue aportada por Petersen y colaboradores como se muestra en la Figura 1.



* Traducción realizada por Vanessa Suazo (2009) para fines de esta revisión.

En el año 2008, Nelson y O'Connor pudieron observar que algunos pacientes presentan déficit prominentes en el lenguaje, procesamiento visoespacial, y funciones ejecutivas, o con síntomas en una combinación de dominios. Por ejemplo, un subtipo de DCL basado en el lenguaje puede presentarse con un deterioro de referencia en la habilidad para nombrar objetos o realizar una tarea escrita, mientras que un paciente con un subtipo de DCL visoespacial puede quejarse de problemas perceptivos. Una posible explicación a estas observaciones es que los subtipos de DCL predicen síndromes específicos de demencia. Por ejemplo, el subtipo amnésico puede ser más propenso a convertirse en EA, mientras que un subtipo de dominio único en la disfunción ejecutiva puede ser el estado prodromal habitual que provoca la demencia frontotemporal. Los pacientes que presentan un subtipo basado en el lenguaje pueden tener más probabilidad de presentar en el futuro variantes de demencia frontotemporal, mientras que aquellos con déficits visoespaciales pueden tener una mayor probabilidad de progresión a demencia con cuerpos de Lewy.

Actualmente se ha definido un nuevo tipo de DCL, el de tipo vascular. Son sujetos con pérdidas cognitivas más allá de las esperables para su edad, con un perfil neuropsicológico de tipo frontal, y presentan riesgos como hipertensión arterial, diabetes, hipercolesterolemia, hiperglucemia, etc. (Junqué y Vendrell, 2004, citados en Agüera y cols., 2006).

Según Bermejo (2001, citado en Iñiguez, 2004), el DCL presenta una disminución del nivel cognitivo pero sin llevar asociada incapacidad funcional. En el caso de que la hubiera, se le denominaría demencia. Sin embargo, todavía no existen unos criterios diferenciales definitivos que lleven a considerar al DCL como una entidad clínica nosológica aunque sí que hay algunos que pueden definirla como olvidos frecuentes y déficit mnésicos observados por medio de instrumentos de evaluación neuropsicológica.

III. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL DCL

Un diagnóstico preciso del DCL es un tanto más difícil por el hecho de que no existen criterios precisos de diagnóstico. A pesar de que en los últimos años se ha desarrollado un consenso en relación al diagnóstico de DCL, los parámetros de diagnóstico que delimitan esta enfermedad aún no han sido claramente definidas (Bidzan y cols., 2007).

Para Otero & Scheitler (2003) el diagnóstico correcto del DCL adquiere importancia dado que implica:

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

Para delimitar los aspectos más importantes se integraron los criterios diagnósticos elaborados por distintos autores, entre ellos Nelson y O'Connor (2008), el grupo de trabajo del European Consortium on Alzheimer's Disease (EADC) sobre DCL realizado en el 2006 y tomado de De la Vega y Zambrano (2008), y finalmente Petersen cuyos criterios han sido tomados de Otero & Scheitler (2003):

1. Síntomas subjetivos de pérdida de la memoria corroborados por un informante válido.

2. El sujeto y/o el informante refieren un declive en uno o más dominios del funcionamiento cognoscitivo en relación con las capacidades previas durante los últimos 12 meses.
3. Evidencias de deterioro leve u moderado de la memoria y otras funciones cognitivas.
4. Las actividades de la vida diaria (AVD) permanecen esencialmente normales.
5. Esta situación no puede ser explicada por demencia u otra causa médica.

Estos cinco criterios hacen posible identificar un "Síndrome de DCL", lo que constituye el primer paso del procedimiento diagnóstico. Utilizando la figura 1 de esta revisión elaborada por Petersen y Negash (2008) se iniciaría el segundo paso del procedimiento diagnóstico basado en los subtipos.

IV. EPIDEMIOLOGÍA (INCIDENCIA/PREVALENCIA) DEL DCL

La epidemiología del deterioro cognitivo no-demencia varía en función de la amplitud utilizada en la definición de este síndrome, siendo el deterioro de la memoria asociado con la edad, mucho más amplio, en relación al empleado en el DCL. Las estimaciones de la prevalencia de DCL van desde 3% a 53% y por lo general son aproximadamente el doble de los de la demencia. Una de las más sólidas previsiones, basadas en una muestra de la población, sitúa la prevalencia de DCL en 19% entre las personas de más de 75 años de edad. Las tasas de incidencia de DCL se estiman entre 1%-1,5% anualmente en este rango de edad, con síntomas depresivos, el aumento de la edad, y la educación pobre como factores de riesgo. Estimaciones de prevalencia de deterioro cognitivo no demencia, una categoría diagnóstica más amplia, se encuentra en un rango de 15% a 30% (Rosenberg y cols., 2006).

Aproximadamente del 60% al 65% de las personas con DCL desarrollan demencia clínica durante su vida. La progresión de DCL a la demencia parece ser dependiente del tiempo, ocurriendo principalmente dentro de los 18 meses iniciales (Busse y cols., 2006).

Para Morris y colaboradores (2001) las implicaciones de que el DCL potencialmente representa una etapa temprana de EA, son enormes. Estos autores citan dos estudios poblacionales sobre adultos mayores, los cuales indican que la prevalencia de DCL es más del doble que el de demencia. El Estudio Canadiense de Salud y Envejecimiento concluyó, que la prevalencia de "deterioro cognitivo no demencia" es del 16.8% en individuos mayores de 64 años. El Estudio Longitudinal Italiano de Envejecimiento encontró que la

prevalencia de “deterioro cognitivo no demencia” es 10.7% y de “deterioro cognitivo asociado a la edad” es del 7.5% en sujetos de 65 a 84 años. La prevalencia de demencia en estos estudios se situaba entre el 8% y 5.5% respectivamente. Si el DCL avanza a EA en un rango de 10% a 15% por año, estos autores sugieren que muchos casos de DCL son realmente EA.

V. MARCADORES DE PROGRESIÓN A DEMENCIA

Posibles Factores de Progresión a Demencia		
Factores	De Riesgo	Protectores
Biológicos	<ul style="list-style-type: none"> * Edad * Alelo ApoE4/ApoE4 * Mutaciones en genes codificados (APP; PS1; PS2) * Sexo Femenino * Dim. PPC β-amiloide * Aum. proteína tau fosforilada * Hipercolesterolemia * Hipertensión Arterial * Cardiopatía Isquémica * Fibrilación Auricular * Diabetes * Enfermedad de Tiroides * Trauma Craneal * Antecedentes Familiares * Síndrome de Down * Vitamina B12 * Tratamiento prolongado con estrógenos * Mutaciones cromosómicas (EAF) * BMI * Folato * TCE 	<ul style="list-style-type: none"> * Tratamiento prolongado con AINEs * Tratamiento con IECA * Tratamientos con antioxidantes (Vitaminas E y C) * Uso de antiinflamatorios no-esteroides
Conductuales y Psicológicos	<ul style="list-style-type: none"> * Historia Familiar * Bajo Nivel Educativo * Aislamiento Social * Síntomas Depresivos (ideas suicidas) * Ansiedad (miedos y fobias) * Cambios Ritmo Circadiano (insomnio) * Síndrome de Ocaso y Adelanto Horario * Hábito de Fumar * Ingestión de Bebidas Alcohólicas * Irritabilidad * Apatía 	<ul style="list-style-type: none"> * Alto nivel educacional * Actitud positiva * Consumo moderado de vino tinto * Actividades Físicas y Sociales
Neuro-psicológicos	<ul style="list-style-type: none"> * Alteración de Memoria Episódica * Anomia * Pérdidas Procesos de Atención * Pérdidas en Funciones Ejecutivas 	<ul style="list-style-type: none"> * Habilidades lingüísticas * Fluidez Verbal * Actividad Cognitiva

* Tabla elaborada a partir de los marcadores de progresión a demencia de Otero y Scheitler (2003) y Morris (2005).

a. MARCADORES BIOLÓGICOS

Los marcadores de progresión a demencia se encuentran en constante cambio debido a los hallazgos encontrados en los estudios actuales, en éste acápite resumimos los marcadores biológicos más significativos:

- La disminución de la PPC β -amiloide y el aumento de la proteína tau fosforilada tiene buena sensibilidad y especificidad en la predicción de la transición de DCL a EA y puede resultar útil en la práctica clínica en un futuro próximo (Rosenberg y cols., 2006).
- El alelo e4/e4 de la ApoLipoproteína E (ApoE), codificada en el cromosoma 19, es un factor de riesgo genético para el desarrollo de EA. 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 del alelo ApoE e4/e4 como un factor de riesgo, y no una causa para la EA. 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. 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 EA. Por el contrario, la ausencia del alelo ApoE4 se vincula con un envejecimiento exitoso desde el punto de vista cognitivo (Otero y Scheitler, 2003).
- Recientemente vuelven a jerarquizarse los factores de riesgo cerebrovascular. En este sentido los altos niveles de colesterol 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 (Otero y Scheitler, 2003).

Los marcadores biológicos actualmente disponibles para el diagnóstico de la EA según Jiménez (2001), incluyen los test genéticos, los estudios de proteínas del plasma y finalmente la determinación de péptidos en el líquido cefalorraquídeo.

b. MARCADORES CONDUCTUALES Y PSICOLÓGICOS

En el estudio prospectivo de Róterdam, 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 (Otero y Scheitler, 2003).

Las Historias Clínicas de los Pacientes muestran que muchas personas padecen de EA, por razones poco claras pero que influyen al momento de diagnosticar. Ejemplo: los pacientes suelen alejarse de sus amigos y relaciones más cercanas, se retiran de su vida familiar, evitan nuevas tareas y actividades, poco a poco abandonan sus funciones, y se alejan de su vida social antes de la aparición de la enfermedad. La retirada de uno de los roles sociales parece ser típica de la etapa preclínica de la EA. También aparecen diferencias significativas con respecto a los síntomas depresivos que prevalecen en la fase preclínica de la demencia. En un estudio realizado por Bidzán y colaboradores (2007) la evaluación de la disminución de ánimo diferenciaba a pacientes con bajas tasas de progresión a demencia de las personas con altas tasas de progresión en un nivel estadísticamente significativo.

c. MARCADORES NEUROPSICOLÓGICOS

Estudios realizados por Bidzán y colaboradores (2007) sobre las primeras etapas de la EA señalaron la importancia fundamental de los síntomas neuropsicológicos en la predicción de los resultados clínicos en EA. Los Síntomas emocionales, en particular fueron los más frecuentes, y algunos síntomas que fueron prevalentes en la fase preclínica incluyeron la disminución de la capacidad de comunicación. En 1996 Snowdown y colaboradores, con el “*Nun Study*” (estudio de las monjas) han demostrado que la baja capacidad lingüística, medida incluso en épocas tempranas de la vida, puede ser un factor predictivo de deterioro cognitivo y EA en edades avanzadas (Agüera y cols., 2006).

En su reseña del 2004 Iñiguez Martínez destaca que el más significativo, y quizás más específico, declive cognitivo es un descenso en el rendimiento de la memoria episódica; este declive comienza a manifestarse afectando, sobre todo, al aprendizaje y a la

recuperación de información reciente, mientras que la retención de la información suele estar menos afectada en general. Al margen de la memoria episódica, también han sido descritos otros declives en el funcionamiento cognitivo; por ejemplo en las habilidades del lenguaje (fluencia verbal, denominación y comprensión verbal), habilidades visuoespaciales y funciones ejecutivas, mientras que la memoria implícita y la lectura permanecen estables. Aunque también es importante señalar que las personas con un alto nivel de educación suelen ser más resistentes a cambios en la memoria secundaria, sin embargo el nivel de educación no influye sobre los procesos atencionales y las habilidades visuoespaciales.

En general, las pruebas de memoria episódica, lenguaje (capacidad nominativa y fluidez verbal) y funciones ejecutivas son los mejores factores pronósticos de conversión entre DCL y EA (Agüera y cols., 2006).

En resumen, cuando se habla de DCL e, incluso, de estadios preclínicos de la EA, se hace referencia a un deterioro en el funcionamiento de la memoria, más concretamente de la memoria episódica. Aunque, como sabemos, hay estudios que indican que existen otros procesos cognitivos implicados en el DCL y no sólo los que se refieren a los procesos de memoria. Del conjunto de los procesos cognitivos, el lenguaje, y más concretamente la fluidez verbal y la denominación, son las más severamente deterioradas en pacientes con DCL que desarrollarán un proceso de demencia, comparados con los que permanecerán estables. Por otro lado, también se ha reflejado un déficit en el proceso de atención y en la función ejecutiva, como una señal temprana y sensible para identificar a sujetos con DCL, incluso sin evidencia de deterioro, que pueden desarrollar un proceso de demencia (Iñiguez Martínez, 2006).

d. MARCADORES DE NEUROIMÁGEN FUNCIONAL:

Otero y Scheitler (2003) han señalado varios posibles marcadores paraclínicos de DCL. Siendo los marcadores de neuroimagen, los más importantes. La resonancia magnética (RM), permite comprobar la presencia de lesiones específicas, sin embargo puede usarse para detectar marcadores alternativos de daño neuronal, como la atrofia regional en EA a nivel entorrinal e hipocámpica, y atrofia globales. La atrofia hipocámpica medida por técnicas de RM (volumetría hipocámpica) es uno de los indicadores más usados. No obstante, su especificidad es discutible, entre otros motivos porque existen enfermedades exclusivas del hipocampo (por ejemplo, la esclerosis

hipocampal). Se debate, por lo tanto, el valor de la volumetría regional hipocámpica o entorrinal, o ambas. Algunos trabajos no encuentran diferencias significativas, aunque se prefiere por razones de practicidad (dificultades de procesamiento de imagen), la volumetría hipocámpica.

Las técnicas de neuroimagen, pueden ayudar al clínico a discriminar a los sujetos con DCL, y más aún, a saber qué individuos podrían progresar más rápidamente que otros. Los estudios funcionales como el SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único) y el PET (tomografía computarizada por emisión de positrones) han sido útiles en el estudio del DCL. En una encuesta realizada por Serrano y colaboradores (2007), con respecto a las peticiones de estudio de neuroimagen, las más solicitadas por los expertos, fueron en especial la TAC (tomografía axial computarizada), y en casos particulares el SPECT.

Un flujo sanguíneo disminuido a nivel temporoparietal objetivado en el SPECT, puede ser un predictor útil para la evolución de DCL a EA, utilizándose en ocasiones en la evaluación y diagnóstico del DCL. Un patrón en el SPECT de hiperpofusión similar a la de la EA puede sugerir un mayor riesgo de conversión a la demencia en años posteriores. (Rosenberg y cols., 2006).

En un grupo de DCL estudiado durante 36 meses, se demostró mediante análisis de regresión, que en los sujetos que evolucionaron a EA, los predictores más sólidos fueron el descenso del consumo de glucosa a nivel temporoparietal izquierdo y alteraciones en el diseño con cubos del WAIS. Dieron cuenta de una clasificación correcta en el 90% de los casos de EA, en tanto la certeza de cada uno por separado fue de 75% y 65%, respectivamente. Un trabajo realizado sobre una muestra pequeña pero bien individualizada de sujetos con DCL establece un índice determinando de los niveles de proteína tau en líquido cefalorraquídeo (LCR) dividido por el flujo sanguíneo regional en la corteza cingulada posterior. A juicio de los autores este cociente alcanza una sensibilidad de 88,5% y una especificidad de 90% distinguiendo los DCL que evolucionan a EA de aquellos que permanecen estables (Otero y Scheitler, 2003).

VI. EVALUACIÓN DEL DCL

a. PASOS PARA UN DIAGNÓSTICO ADECUADO

El diagnóstico comienza con una queja, preferentemente de memoria. La queja puede ser expresada por el paciente o por un informador, comúnmente un miembro de la familia. Entre la gama de preocupaciones destacamos: el olvido de nombres de conocidos, dificultades para encontrar palabras, pérdida de artículos personales, desorientación en entornos no familiares, y pérdida de continuidad en medio de una conversación o en el curso de las actividades (por ejemplo, entrar en una habitación para buscar algo) (Nelson y O'Connor, 2008). Para determinar las razones por las cuales el paciente acude a una consulta se deben recoger los datos relevantes que requiera la Historia Clínica.

Es indispensable que un médico especialista realice la exploración general y neurológica de los pacientes, mas las pruebas complementarias, orientadas preferentemente a descartar demencias 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 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, glucemia, colesterol, pruebas de función hepática, calcio, sodio y potasio, hormonas tiroideas y vitamina B12), serología, VIH y sistemático de orina (proteinuria y leucocituria). Se aconseja también un electrocardiograma (ECG) y una radiografía de tórax (Pérez Martínez, 2005).

Los 5 criterios, presentados en el apartado de criterios diagnósticos, 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 sólo dominio cognoscitivo (distinto de la memoria). Finalmente, debe ser identificado el subtipo etiopatogénico. De la Vega y Zambrano (2008) afirman que 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.

Para Otero y Scheitler (2003) una exploración neuropsicológica completa consta de las siguientes etapas:

1. Entrevista clínica al paciente y al familiar. Esta es la primera aproximación al paciente; de ella se extrae información necesaria para establecer la conciencia mórbida y la capacidad de reconstrucción autobiográfica del paciente. El familiar o el allegado, si es un informante válido, proporciona el perfil del olvido y los datos necesarios para establecer la capacidad real de funcionamiento del paciente en las actividades cotidianas. Sin embargo, la valoración clínica y las preguntas al familiar, son componentes necesarios pero no suficientes para el diagnóstico. Se aplican, además, escalas, y se realiza la valoración neuropsicológica completa.
2. Escalas. Se incluyen test de “*screening*” breves (MMSE – Mini-Examen del Estado Mental, SKT - Syndrom-Kurztest) útiles especialmente para futuros controles evolutivos. También se utilizan diferentes escalas de funcionamiento en actividades de la vida diaria.
3. Examen neuropsicológico. Explorando especialmente memoria y demás funciones cognitivas.

b. PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

En el 2001, Jiménez afirmó que parte del diagnóstico de los pacientes con EA u otras demencias, consiste en demostrar si el paciente tiene un déficit cognitivo. Es muy importante tener en cuenta que los test psicométricos no van a permitir por si solos el diagnóstico de una demencia, pero los criterios diagnósticos del deterioro cognitivo y las demencias requieren que el paciente sea evaluado con uno de estos exámenes. Algunas de las pruebas y escalas descritas por este autor son las siguientes:

- *Mini-Mental Status Exam (MMSE)* El minimental o miniexamen cognoscitivo, fue descrito por Folstein en 1975, existiendo una versión traducida al castellano por Lobo y colaboradores en 1976. Se trata de un test rápido (~5 minutos) de examen en 11 preguntas de las capacidades cognitivas, orientación, memoria, atención, lenguaje y habilidades visuoespaciales. En su versión americana puntúa de 1 a 30 (1 a 35 en la versión española), siendo la normalidad mayor de 25 si bien la cifra límite debe ser matizada según la edad y nivel intelectual del sujeto. Desde el punto de vista estadístico sus variables son semicuantitativas. Por una parte, da igual valor el no conocer el día de la semana que el año en el que se está. Por ello no puede considerarse que un paciente que tiene un MMSE de 12 presenta el doble de trastorno cognitivo que el que tiene una puntuación de 24. También está muy influenciado por la edad y sobre todo por el nivel intelectual previo del sujeto lo que debe tenerse en cuenta a la hora de considerar el resultado. Finalmente tiene un efecto techo, que impide detectar bien casos leves y sobre todo un efecto suelo, que impide detectar severidad de afectación a partir de un cierto grado de demencia (Jiménez, 2001). Una primera evaluación clínica por medio de la escala MMSE en un estudio realizado por Bidzán y colaboradores (2007) no se diferenció a los participantes con altas o bajas tasas de progresión a DCL. Estos autores sugieren que se deben tener en cuenta las conocidas limitaciones de esta escala en la evaluación de las funciones cognitivas. Debido al amplio rango e imprecisión de las funciones cognitivas que supuestamente evalúa esta escala, el MMSE no se puede utilizar para llevar a cabo un análisis detallado de la gravedad de la demencia. Rami y Marcos (2004) consideraron que para precisar el diagnóstico entre entidades en las que los límites suelen ser difusos, como puede ser el caso del DCL y la EA, es necesaria una valoración neuropsicológica especializada que contenga pruebas específicas de diferentes funciones cognitivas. En este sentido, el MMSE ha mostrado una baja sensibilidad y especificidad para detectar, entre algunos sujetos ancianos con alteraciones cognitivas leves asociadas a la edad, un DCL y una EA, especialmente cuando el paciente presenta un EA incipiente o cuando tiene un nivel intelectual premórbido elevado.
- *Blessed Information-Memory-Concentration Test (BIMC)* El Blessed Test de Información, Memoria y Concentración es un test rápido (~10

minutos) que examina las capacidades cognitivas, principalmente la memoria, la orientación y las actividades de la vida diaria (AVD). Desarrollado inicialmente en Inglaterra en una escala de 37 puntos, hoy se suele utilizar más una escala reducida de 27 puntos, con una puntuación que va desde 0 (no alteración) a 33 (alteración severa). Su principal fuerza proviene de que ha sido validada con estudios anatomopatológicos y neuroquímicos. Sin embargo, al no cubrir todas las alteraciones cognitivas presentes en la EA es relativamente insensible en estados iniciales de la enfermedad (Jiménez, 2001). El *Blessed Dementia Scale* (BDS) es un instrumento de recopilación de información a través de una entrevista semi-estructurada con el informante. El BDS presenta tres grandes ámbitos: la ejecución de las actividades cotidianas (por ejemplo, las tareas domésticas, el manejo del dinero, la búsqueda-encuentro), los hábitos personales (por ejemplo, comer, vestirse, continencia), y la personalidad (por ejemplo, el aumento de egocentrismo, impedimentos en el control emocional, iniciativa disminuida) (Nelson y O'Connor, 2008).

- *Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive* (ADAS-Cog) La Escala de Evaluación para la Enfermedad de Alzheimer Sub-escala Cognitiva es un test dividido en 11 partes, cuya aplicación lleva 30-45 minutos, permitiendo un examen más completo de las alteraciones cognitivas que el MMSE a expensas de necesitar más tiempo para su realización. Examina siete ítems de capacidades, además de memoria, lenguaje, praxis y orientación, con una puntuación que va desde 0 (normal) a 70 (demencia severa). Existe una porción no cognitiva del ADAS que examina la presencia de psicosis, agitación y depresión. El ADAS-cog es un test que cubre el estudio de amplias áreas cognitivas, muy utilizado, con preguntas alternativas que permiten su uso repetido sin que esto lo invalide, pero su administración es larga y no puede aplicarse a sujetos con demencia severa. Al igual que el MMSE su puntuación está muy afectada por alteraciones del lenguaje o analfabetismo (Jiménez, 2001).
- *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) La escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler es una medida habitual de la inteligencia, examina el vocabulario, la información general y contiene cinco subtests no verbales. Hasta hace poco este test se usaba con frecuencia para examinar los déficit de los pacientes con EA. Sin embargo, al no incluir

el examen la mayor parte de las funciones cognitivas afectadas en la EA, especialmente la memoria, no es aplicable para la mayoría de los casos de EA (Jiménez, 2001).

- *Clock Drawing Test (CDT)* El Test del reloj es una prueba diseñada inicialmente para valorar funciones visuoespaciales, posteriormente se ha comenzado a utilizar como test cognitivo útil sobre todo para “*screening*” por su sencillez, rapidez de aplicación (~5 minutos), posibilidad de aplicarse a colectivos y menor interferencia del nivel educacional. Consiste en hacer dibujar al paciente un reloj, señalándose que dibuje un círculo grande y coloque en su interior todos los números de las horas. Finalmente se le hace poner las agujas del reloj en una cierta hora (Jiménez, 2001).
- *Neuropsychiatric Inventory (NPI)* El Inventario Neuropsiquiátrico examina 12 trastornos neuropsiquiátricos comunes en la demencia: delirio, alucinaciones, agitación, disforia, ansiedad, apatía, irritabilidad, euforia, desinhibición, comportamiento motor aberrante, alteraciones en el comportamiento nocturno y alteraciones en la ingesta (Jiménez, 2001).
- *Clinical Dementia Rating (CDR)* El CDR examina la capacidad del paciente en 6 ítems, memoria, orientación, juicio y resolución de problemas, actividad social, actividad en casa y cuidado personal. Es una escala de cinco puntos (0=no alteración, 0.5=alteración cuestionable; 1=enfermedad leve; 2=enfermedad moderada; 3= enfermedad severa) (Jiménez, 2001). El CDR es un instrumento de recopilación de información a través de una entrevista semi-estructurada con el informante (Nelson & O'Connor, 2008).

Jiménez (2001) resume que las escalas de impresión global de la EA, no evalúan las alteraciones cognitivas sino la situación clínica global. Algunas como el CDR o el *Global Deterioration Scale (GDS - Escala de Deterioro Global)* evalúan al paciente de acuerdo con unos parámetros externos objetivos, mientras que la *Clinical Global Impression of Change (CGIC)* lo evalúan de acuerdo con su nivel previo.

Otro tipo de escalas son las escalas funcionales que están diseñadas para medir la capacidad del paciente para realizar las actividades de la vida diaria (AVD). En muchas

ocasiones, especialmente en el curso de ensayos clínicos este parámetro tiene más importancia que las medidas neuropsicométricas. La mayoría de las escalas están derivadas del trabajo de Katz de 1963, este autor desarrolló una escala que mide seis actividades básicas de la vida diaria (comida, aseo, vestido, desplazamiento, baño y cuidado personal), añadiéndose en otras escalas el uso del dinero, compras o conducción. Algunas de estas escalas tienen una parte correspondiente al cuidado y mantenimiento de la persona y otra más elaborada correspondiente al manejo de instrumentos (Jiménez, 2001). El *Record of Independent Living* es una escala a ser completada por un informante que proporciona una perspectiva más amplia del estatus funcional del paciente. Además de proporcionar información acerca del funcionamiento cotidiano, los miembros de la familia se encuentran en una posición única para informar sobre cambios en el comportamiento que tienen un significado neuropsiquiátrico (Nelson y O'Connor, 2008).

Dominios cognitivos típicos y pruebas comúnmente utilizadas incluyen: retraso verbal-episódico (Test de Aprendizaje Verbal - Hopkins); categoría verbal y fluidez semántica (animales, palabras que empiezan con F-A-S), atención (*span* de dígitos, hacia adelante y hacia atrás), velocidad de procesamiento (Test del Trazo Parte A); función visoconstruccional (Test de Figuras Complejas - Rey-Osterrieth); funcionamiento ejecutivo (Test del Trazo Parte B, sustitución símbolo-dígito). Una batería típica de instrumentos de evaluación neuropsicológica que asesora estos dominios cognitivos es más sensible que las pruebas rutinarias de oficina y puede ofrecer un perfil más completo del déficit. El escaneo neuropsicológico computarizado ofrece una alternativa más eficiente en tiempo y costo en comparación a las tradicionales pruebas neuropsicológicas, y puede ser especialmente útil para el diagnóstico de DCL. Una variedad de baterías computarizadas están disponibles con evidencias de fiabilidad y validez, estas herramientas podrán ser más ampliamente utilizadas en el futuro (Rosenberg y cols., 2006). Los tests de aprendizaje verbal, especialmente el Test de Aprendizaje Auditivo-Verbal de Rey y el Test del Trazo en su forma A son buenos indicadores de DCL (Otero y Scheitler, 2003).

Algunas de las escalas de memoria, validadas en España y que pueden utilizarse para la valoración de DCL, son el test Barcelona o el subtest de memoria de la batería neuropsicológica para la valoración de enfermos de Alzheimer CERAD (Rami y Marcos, 2004).

En una sección de su artículo del año 2008, Nelson y O'Connor examinaron una muestra de pruebas agrupadas por dominio cognitivo, utilizadas en la evaluación de los pacientes con DCL. Esta lista, no exhaustiva, ofrece una visión general de los tipos de

pruebas que pueden utilizarse en la evaluación neuropsicológica de los pacientes con sospecha de DCL en relación al dominio cognitivo que se quiere evaluar:

- Evaluación del nivel básico de Inteligencia:

El diagnóstico de DCL requiere un cambio de la habilidad cognitiva de referencia. Por tanto, la estimación de referencia premórbida es necesaria para medir la importancia de los resultados obtenidos en las pruebas. Las decisiones relativas a las funciones cognitivas premórbidas de un individuo se basan en información respecto a su educación, ocupación, y sus logros importantes. Además, el nivel básico de inteligencia puede ser inferido sobre la base del rendimiento en las pruebas “*hold*” que tienden a ser resistentes al deterioro cognitivo general. Porque el conocimiento léxico tiende a resistirse al deterioro neurodegenerativo temprano, las pruebas de conocimiento y reconocimiento de palabras se han utilizado para este propósito. Estos incluyen la prueba de vocabulario de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-III (WAIS-III), la Prueba de Wechsler para Adultos de lectura y la Prueba Nacional Americana de Lectura para Adultos.

- Medidas globales de la función cognitiva:

Las evaluaciones normalmente incluyen una o más medidas globales de la función cognitiva, como el MMSE y la *Dementia Rating Scale* (DRS). El MMSE y el DRS no proporcionan información detallada respecto a las capacidades funcionales en cualquier dominio y estos instrumentos son, invariablemente, complementados por pruebas más detalladas. No obstante, el MMSE y DRS son fáciles de administrar, y pueden usarse con pacientes con demencia avanzada.

- Atención:

El término "atención" abarca un conjunto complejo de procesos cognitivos incluyendo atención “*span*”, atención y velocidad de procesamiento. En el proceso de atención el deterioro es inespecífico, el déficit de atención en las tareas no es necesariamente indicativo de demencia o DCL. Incluso la alteración en el rendimiento en tareas de la atención no implica daños en una región del cerebro. Estas tareas atencionales varían mucho en extensión y complejidad. Para evaluar la atención auditiva el paciente debe repetir progresivamente una serie de dígitos, mientras que la evaluación de la atención visual requiere que el paciente señale un punto en una serie de lugares indicados por el examinador en una matriz espacial.

Otras tareas de atención se centran en la capacidad de mantener la vigilancia continua o el rendimiento. Para las personas de edad avanzada, el examinador utiliza a menudo tareas cortas y sencillas, de atención sostenida, como el Test del Trazo en su forma A, que conlleva el uso de un lápiz para conectar varios puntos numerados en secuencias numéricas.

- Función Ejecutiva:

Las funciones ejecutivas comprenden la atención selectiva, la capacidad de resistir a las interferencias, la activación/inhibición, la flexibilidad cognitiva, la toma de decisiones, planificación, y el pensamiento abstracto. Se considera hoy en día que estas funciones son medidas por las regiones frontales del cerebro, sin embargo, un desempeño bajo en las pruebas de funciones ejecutivas pueden ser debido a daños en otro lugar del cerebro. En el *Stroop* al individuo se le pide que identifique el nombre del color de las palabras mostradas, incluso cuando las palabras y el color de la tinta en el que se imprimen son disonantes, por ejemplo, la palabra "azul" está impreso en tinta roja. Esta prueba requiere que el individuo inhiba la tendencia a leer las palabras. La flexibilidad mental es evaluada con el Test del Trazo en su forma B, que conlleva el trazo de líneas para conectar una secuencia alternante de números y letras que, a su vez, dependen de la capacidad del sujeto de desplazar la atención hacia adelante y hacia atrás entre dos flujos de información distintos entre sí. Algunas tareas más complejas de la función ejecutiva incluyen el Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin, encuestas de habilidades conjuntas de mantenimiento y desplazamiento, así como tendencias perseverantes. El Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin exige que el individuo ordene un conjunto de tarjetas de acuerdo a una serie de principios de clasificación, entre ellas la clasificación por color, forma y número. Ni el principio activo de selección ni los cambios en el transcurso de la prueba son articulados explícitamente. El sujeto debe deducir la estrategia correcta de clasificación basada en la limitada información dada por el examinador. Esta prueba es utilizada para medir la capacidad de cambio cognitivo establecido en respuesta a los cambios de contingencia ambiental.

- Memoria:

El asesoramiento de la memoria comienza con una entrevista. Las preguntas se centran en la orientación en espacio-tiempo y el motivo de la remisión. Al paciente se le pide que recuerde los detalles más destacados de su vida personal,

como los nombres y circunstancias de los miembros de su familia y sus antecedentes educativos y profesionales. Algunas medidas de memoria objetivas son las pruebas que varían en longitud y complejidad (es decir, estimulación corta y estructurada vs. listas largas de palabras o figuras visuales complicadas), la modalidad de la presentación (es decir, visual o auditiva) y las demandas lingüísticas (por ejemplo, formas geométricas vs. palabras). Además, se solicita información con respecto a las diferentes etapas del proceso de aprendizaje: la codificación, la retención y la recuperación. El objetivo del clínico es identificar si el paciente tiene un problema de memoria y, en caso afirmativo, si el grado de déficit está más allá de lo esperado para un envejecimiento normal. También se solicita información en busca de alguna interrupción en una etapa de la memoria. Porque la memoria depende en gran medida de la atención, los déficits de atención pueden menoscabar la capacidad del paciente para codificar o recuperar información. Los problemas de memoria basados en la atención pueden observarse en una amplia variedad de condiciones médicas, así como en DCL y demencia. La evaluación de la memoria a menudo incluye una lista de tareas de aprendizaje, como el Test de Aprendizaje Auditivo-Verbal de Rey o el Test de Aprendizaje Verbal California. En estas pruebas una lista de palabras es presentada en varias ocasiones sobre una serie de cinco ensayos de aprendizaje, el Test de Aprendizaje Auditivo-Verbal de Rey utiliza 15 palabras, la Prueba de Aprendizaje Verbal de California utiliza 16 palabras. Son asesorados el retraso en el recuerdo y en el reconocimiento de la lista de palabras. El CERAD incluye una lista de palabras más breve, utilizando solo 10 palabras y tres ensayos de adquisición. Una prueba de memoria visual distinta se centra en la memoria para la información narrativa. Al paciente se le pide que aprenda y retenga una breve historia como la historia de Anna Thompson de la escala WAIS-III. Una vez más, se evalúa el recuerdo inmediato y la memoria diferida. Las pruebas de memoria no-verbal podrán exigirle al paciente que estudie y posteriormente reproduzca dibujos y/o que estudie y reconozca imágenes de rostros. Algunos pacientes muestran problemas de memoria de "material específico" con deterioro desproporcionado en el aprendizaje y la memoria, ya sea material verbal o no verbal. Un impedimento desproporcionado sobre las medidas de memoria visual es sugestivo de una disfunción temporal de lateralización derecha. Una tendencia opuesta (es decir, verbal > disfunción de la memoria visual) es sugestiva de una disfunción temporal de lateralización izquierda.

- Lenguaje:

Un componente básico de la evaluación del DCL es el asesoramiento del lenguaje. El discurso narrativo es evaluado en términos de la fluencia y prosodia; problemas para hallar palabras son observados. La confrontación de nombres oficiales es evaluada con pruebas tales como el Test de Denominación de Boston. La velocidad de recuperación de palabras se evalúa con una medida de fluidez verbal y funciones ejecutivas COWAT (*Controlled Oral Word Association Test*) que requiere que el paciente genere palabras en respuesta a una letra (por ejemplo, M, A, S) o una categoría (por ejemplo, animales, frutas) bajo parámetros de tiempo. Considerando que la mayoría de los sujetos cognitivamente intactos producen más palabras dentro de una categoría en lugar de una letra, un déficit desproporcional de generación en la categoría puede estar asociado con la degradación de los sistemas de lenguaje/semántica y puede ser visto en DCL o demencia incipiente. La comprensión del lenguaje puede ser evaluada durante la entrevista o con preguntas objetivas del Test Token, o el Test de Boston para Afasia; estas pruebas incluyen elementos que varían en términos de complejidad gramatical y longitud de la frase.

- Funciones Espacial y Constructiva:

La evaluación visoespacial incluye medidas de percepción, así como tareas que requieren que el paciente construya o copie un diseño de dos o tres dimensiones. Tareas de cancelación, tales como las desarrolladas por Mesulam en 1987, se utilizan para evaluar estrategias de exploración, así como los posibles cortes de campo visual o la negligencia visual. Otras pruebas se centran en aspectos específicos de la percepción visual. El Test de Reconocimiento Facial de Benton es una medida de discriminación facial que requiere que el paciente combine una serie de fotografías de caras con otros rostros que están parcialmente oscurecidos. El Test de Orientación de Líneas de Benton requiere la percepción de un desplazamiento angular de las líneas. Pruebas visuales más complejas incluyen el La sub-prueba de compleción de figuras del WAIS-III que supone el análisis y la identificación de caracteres faltantes en la línea de dibujo (por ejemplo, una cara que le falta una nariz). Esta prueba se basa tanto en la agudeza visual como en las habilidades de razonamiento deductivo, por lo tanto, no es simplemente una medida de la percepción visual. La integración de las funciones visuales puede ser evaluada con una variedad de tareas incluyendo el Test de Organización Visual de Hooper. En esta prueba, un dibujo de línea se presenta de manera fragmentada, similar a un pequeño rompecabezas, y el individuo debe reunir los fragmentos

mentalmente, a fin de determinar la gestáltica. La Visuoconstrucción se evalúa con tareas simples, como el Test del Reloj y El Test de Dibujo del Cubo. Tareas visuoconstructivas más complejas incluyen el sub-test de Diseños de Bloques del WAIS-III que requiere que el paciente ensamble un conjunto de bloques de color rojo y blanco para que coincidan con un estímulo visual. El procesamiento visual es simple y requiere de sólo cuatro bloques en una matriz de 2x2. Mientras avanza la prueba, los diseños se vuelven más complejos y se requiere del uso de nueve bloques en una matriz de 3x3. El Test de Figuras Complejas de Rey-Osterrieth requiere que el paciente copie un dibujo detalladamente. La aproximación a la tarea por parte del sujeto puede ser reflexiva y bien organizada, empezando con el marco de la figura y luego la incorporación de pequeños detalles internos. Alternativamente, puede abordar la tarea de una manera segmentada, sin utilizar la plantilla de referencia. Esta última aproximación se considera indicativa de la mala organización visual, y esto puede constituir una señal de deterioro en regiones delanteras del hemisferio derecho del cerebro.

- Estado de Ánimo:

El asesoramiento del estado de ánimo y el estado emocional es un componente crítico de la evaluación del paciente con DCL, especialmente porque la angustia emocional puede causar o agravar los problemas cognitivos. Pruebas específicas son seleccionadas en base a la expresión de las emociones del paciente, así como los comentarios en relación al estado de ánimo, el nivel de energía, los hábitos de sueño, el apetito, la socialización con los demás, el optimismo, el autoestima, y sobre todo el sentido de bienestar. Para la mayoría de los pacientes, el asesoramiento del estado de ánimo se compone de datos de la entrevista y las respuestas a informes autocríticos breves, tales como el Inventario de Depresión de Beck-2, la Escala de Depresión Geriátrica, y el Inventario de Ansiedad de Beck.

Baterías Neuropsicológicas:

Nelson y O'Connor (2008) afirman que hasta la fecha no existe un consenso con respecto a una batería óptima de pruebas útiles en la detección de DCL. La selección de las pruebas se ve influenciada por una serie de factores, incluyendo la base teórica y la formación del neuropsicólogo, la naturaleza y el alcance de la cuestión de referencia, y el estado funcional del paciente en el momento de la evaluación. La información referente a

las capacidades adquiridas a lo largo de la vida del paciente antes de su proceso educativo y su formación profesional es obtenida durante la entrevista y es utilizada para medir el nivel intelectual referencial y guiar la selección de las pruebas. La mayoría de los neuropsicólogos seleccionan y personalizan una batería de pruebas para satisfacer las necesidades y habilidades del paciente. Estudios han demostrado que la inteligencia superior en la línea de base puede oscurecer la detección de deficiencias cognitivas y, por tanto, resultar en la pérdida de un diagnóstico de DCL o de demencia. También se puede dar el caso de que una inteligencia baja lleve al clínico a la conclusión de que un paciente tiene nuevos déficit cognitivos, cuando no existe un cambio real de la línea de base. Muchos neuropsicólogos dependen de un conjunto básico de pruebas utilizadas para diagnosticar, mientras la evaluación procede se añaden u omiten pruebas en respuesta al desempeño del paciente en tareas específicas. Este abordaje proporciona una visión global de las limitaciones del paciente y las habilidades que este preserva. A pesar de que los neuropsicólogos no se atan a un modelo uniforme de baterías de pruebas en el asesoramiento del DCL, la mayoría están de acuerdo en que la evaluación debe mostrar una variedad de dominios cognitivos relevantes para el diagnóstico y debe obtener una clara comprensión del conjunto de habilidades funcionales del paciente. Este enfoque contribuirá a la determinación de los subtipos de DCL, distinguiendo entre los pacientes con un déficit circunscrito único y con esos resultados, en varios aspectos de la función cognitiva, la medida del nivel general de deterioro presente en el perfil de la prueba que es importante para descartar la demencia. Además de evaluar una gran variedad de dominios cognitivos la batería debe incluir pruebas que varían en términos de nivel de dificultad. Las pruebas que son demasiado fáciles pueden no ser lo suficientemente sensibles a los cambios cognitivos sutiles del DCL. Las pruebas que son demasiado difíciles no pueden ser de utilidad para monitorear el progreso del deterioro cognitivo más adelante en el proceso de la enfermedad cuando las limitaciones cognitivas del paciente se han vuelto más severas.

El SIDAM consta de una batería de pruebas neuropsicológicas incluyendo el Mini-Examen del Estado Mental (MMSE), una sección para el juicio clínico y los datos de informantes sobre el deterioro psicosocial. La batería de pruebas neuropsicológicas de la SIDAM cubre seis áreas de funcionamiento neuropsicológicos (Busse y cols., 2006):

1. Orientación: evaluación de la orientación en espacio y tiempo.
2. Memoria: medido por el retraso en la evocación al recordar una lista de palabras, de nombres y direcciones ficticias, y el retraso en la reproducción

visual, preguntas sobre el conocimiento biográfico y los datos históricos que no estén relacionados con la vida del sujeto.

3. Capacidad intelectual: evaluadas por los ítems de pensamiento abstracto (diferencias, explicando el significado de expresiones idiomáticas) y juicio (describiendo imágenes que representan acciones, y el juicio plausible).
4. Habilidades verbales y de cálculo: evaluado mediante el cálculo de series del número siete, deletreo de palabras al revés, y de series de dígitos arbitrarios al revés.
5. Habilidades de construcción (visoespaciales): evaluados por medio de la copia de figuras;
6. Afasia y apraxia: evaluada por nombrar objetos, al leer y seguir instrucciones de una oración, al escribir una oración, y realizando un comando de tres etapas.

La batería neuropsicológica del Consorcio para el Establecimiento de un Registro de la Enfermedad de Alzheimer CERAD fue un proyecto financiado por el Instituto Nacional del Envejecimiento de los Estados Unidos con la intención de desarrollar métodos de diagnóstico clínico, neuropsicológico, neuropatológico y neuroradiológico estandarizados de la EA. La batería neuropsicológica del CERAD consta de siete test, incluyendo el MMSE, test de fluencia verbal, denominación de imágenes del Test de Boston, y varios subtest del ADAS-cog, llevando 20-30 minutos su realización. Con ello se dispone de una batería amplia que permite estudiar desde demencia severa a formas leves, siendo sensible para la detección de estas últimas. Su principal desventaja es el mayor tiempo que lleva realizarla y que al ser una batería de test no se obtiene una puntuación como resultado (Jiménez, 2001).

Dado que el MMSE no es útil para valorar individuos con un déficit severo (lo que se ha llamado efecto suelo), en estos casos es preciso utilizar otras escalas diseñadas al efecto como el *Severe Impairment Battery* (SIB – La Batería de Incapacidad Severa). En ella se examinan nueve áreas (interacción social, lenguaje, atención, praxis, capacidades visoespaciales, construcción y orientación), mediante preguntas u órdenes con una palabra o una única orden, combinada con gestos (Jiménez, 2001).

Estrategias de Evaluación Neuropsicológica:

Desde una perspectiva neuropsicológica, evidencias sobre funcionamiento cognitivo anormal, en uno o más dominios, es medido por el rendimiento del paciente en pruebas objetivas. Nelson y O'Connor (2008) destacan dos estrategias primarias que se pueden describir: el enfoque inter-individual y el enfoque intra-individual.

El enfoque interindividual define la función cognitiva normal comparando los resultados de pruebas con el desempeño normativo del grupo de individuos con las mismas características del paciente en una prueba dada. Los resultados de las pruebas neuropsicológicas son más frecuentemente normatizados con respecto a la estandarización de muestras similares de género, edad y nivel educativo. De esta manera, el rendimiento de un paciente de sexo masculino con 71 años de edad y estudios universitarios se compara con el desempeño de otras personas de antecedentes demográficos similares. Si existen datos suficientes para una prueba determinada, se puede caracterizar el rendimiento del paciente en relación con la media o promedio. En este sentido, el promedio de calificación en las pruebas para la cohorte demográfica se supone que representa la ejecución normal.

El enfoque intra-individual conlleva evidencias de cambio en el paciente a lo largo del tiempo. La evidencia más directa sería la evaluación serial en una prueba o conjunto de pruebas, controlando los elementos de cambio normales relacionados con la edad. La falta de datos normativos sobre las tasas de disminución en los diversos ámbitos de la función cognitiva es un reto para este enfoque. Una forma de evaluación menos directa sería mediante la perspectiva de un informante en relación a cambios longitudinales en áreas de habilidades cognitivas específicas. Esto puede hacerse retrospectivamente o a través de series de puntuaciones a lo largo del tiempo. Por supuesto que este planteamiento está sujeto a errores o sesgos en puntuaciones, así como de errores asociados con la memoria para los detalles de la conducta del paciente de meses o años atrás. Los investigadores han encontrado que este enfoque intra-individual puede ser un marcador más sensible a la conversión futura a EA que el inter-individual.

c. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La alteración cognitiva que causa el envejecer normal es leve, lenta y continua, y apenas tiene repercusiones para las actividades diarias de la persona. En su artículo Pérez Martínez (2005) señala los 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 secundario a una crisis epiléptica, con el uso de benzodiazepinas (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 autoresuelve en menos de 24 horas 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 psicomotores. 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 se pueden 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.

El diagnóstico diferencial de los problemas cognitivos está cargado de dificultades, esto se debe a que aún no se conocen todos los elementos implicados en el origen y el desarrollo del deterioro cognitivo.

El DCL no es igual a la alteración de la memoria asociada a la edad (AAMI). Según Jiménez (2001) el primero indica lesión cerebral y riesgo de progresión a EA, mientras que lo segundo es el extremo de la pérdida de memoria que aparece con la edad. Bidzán y colaboradores (2007) afirman que algunos estudios indican que hasta un 67% de los casos de AAMI también cumplen los criterios de DCL. Un diagnóstico diferencial correcto de las deficiencias de memoria en las personas de edad avanzada es muy importante dado el riesgo de desarrollar demencia y las considerables diferencias en las estrategias de gestión para determinadas enfermedades. Mientras el AAMI se considera un estado permanente, que normalmente no se convierte a demencia, el DCL se piensa que es un importante factor de riesgo para trastornos neurodegenerativos.

En el DCL los pacientes no tienen déficits funcionales significativos. Si un paciente tiene un importante déficit funcional y el deterioro cognitivo es global, se ve afectada la memoria y otra zona de la cognición. En este caso el diagnóstico sería de demencia, no de DCL. Por lo tanto, la presencia de déficit funcional sugiere un diagnóstico de demencia. Los pacientes con DCL se encuentran en alto riesgo de desarrollar demencia en un período de tiempo corto, la definición de DCL fue desarrollada en parte para mejorar el valor predictivo del síndrome (Rosenberg y cols., 2006).

Relación del DCL con la Depresión:

Basándose en la suposición de que el DCL es un estadio preclínico de la EA, Rosenberg y colaboradores (2006) afirman que los síntomas de la depresión en la EA difieren de los individuos cognitivamente intactos, y los síntomas de la depresión en el DCL, pueden ser parte del espectro de la EA.

Baquero y colaboradores (2003) aplicaron pruebas neuropsiquiátricas, a una serie de 100 pacientes (61 mujeres y 39 hombres) diagnosticados de DCL. La edad media de la muestra fue de 74.3 +/- 10, en un rango de edad 65-86. En un 62% de los casos existían trastornos conductuales o psicológicos. No hubo diferencias en la presentación de estos síntomas según sexos, ya que se encontraron en el 61% de mujeres y en el 64% de varones. El trastorno más relevante fue la depresión, en un 36% de casos, seguido de irritabilidad (35%), ansiedad (24%) y apatía (19%). Poco frecuentes, pero presentes en algún caso, estuvieron la agitación (4%), la actividad motora aberrante (3%), y el delirio (sólo un caso). No se encontraron alucinaciones, desinhibición o euforia en este grupo de pacientes. Estos resultados indican que la prevalencia de la depresión en los sujetos diagnosticados con DCL es muy significativa.

La unión de síntomas depresivos y cognitivos se duplica en frecuencia por cada intervalo de 5 años después de los 70, con un 25% de ancianos de 85 años de edad presentando depresión y disfunción cognitiva. Pacientes depresivos sin demencia presentan déficit en muchos dominios cognitivos que persisten. Para algunos autores la depresión en edades avanzadas ha demostrado ser un pródromo de la EA y el DCL, y la estimación de la prevalencia de síntomas depresivos clínicamente significativos en pacientes con EA o DCL es de 25%. Dado que los signos neuropatológicos de la EA preceden a los síntomas clínicos por muchos años, la dirección de la causalidad no está clara, la depresión y la EA pueden ser diferentes manifestaciones clínicas de la patología de Alzheimer, la depresión puede ser secundaria a la patología de Alzheimer, la depresión puede mediar y aumentar la patología de Alzheimer, o la depresión puede ser un mecanismo neurotóxico totalmente independiente (Rosenberg y cols., 2006).

A pesar de que hay suficientes evidencias para plantear la posibilidad de que la depresión represente un factor de riesgo para el declive cognitivo, los resultados de un estudio realizado por Sánchez y Rodríguez (2004) con 58 sujetos diagnosticados con demencia de tipo Alzheimer de inicio tardío esporádico, no revelan diferencias entre los enfermos de Alzheimer en función de la presencia o ausencia de síntomas depresivos en ninguna de las medidas neuropsicológicas empleadas.

VII. TRATAMIENTO DEL DCL

Para el tratamiento del DCL se han 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 (De la Vega y Zambrano, 2008). Hasta la fecha no hay tratamiento probado (Rosenberg y cols., 2006). En el siguiente apartado, con el fin de abarcar la mayor cantidad de intervenciones estudiadas en la actualidad, se ha clasificado el tratamiento del DCL en específico y no específico:

Tratamiento específico:

- Inhibidores de la colinesterasa

Según Otero y Scheitler (2003) se han ido desarrollando tres estudios multicéntricos que tienen como finalidad común evaluar el posible efecto de los inhibidores de la acetil-colinesterasa central en el DCL. Estos estudios incluyen donepezilo, rivastigmina y galantamina, fármacos que han demostrado su eficacia en EA. Por lo expuesto, se puede suponer que esta familia de fármacos pueda tener incidencia en la evolución del DCL. 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 EA; ello apoya la idea de la afectación de la neurona colinérgica como origen del deterioro cognitivo (Gallego y cols., 2002).

- La tacrina: Cognex®

La tacrina (Cognex®) es el primer medicamento aprobado por el Ministerio de Sanidad español y comercializado en este país para el tratamiento de la EA. La tacrina es una sustancia que aumenta la cantidad de acetilcolina a este nivel porque bloquea la enzima (acetilcolinesterasa) que destruye al neurotransmisor en el cerebro. Para ello, este medicamento debe administrarse cuatro veces al día y a largo plazo. Este tratamiento sintomático tiene como objetivo mejorar la pérdida de la memoria y es eficaz mientras se está tomando. Sin embargo, un reciente análisis a largo plazo sugiere que existe un cierto efecto enlentecedor de la enfermedad (Giménez Serrano, 1996).

- El donepezilo: Aricept®

En 2003 se publicó el primer ensayo clínico con un inhibidor de la colinesterasa en pacientes con DCL. El ensayo evaluaba el donepezilo y mostró una mejora cognitiva no muy significativa. Este ensayo no fue adecuadamente diseñado para evaluar la progresión del DCL para EA (De Mattos Gomes y Koszouski, 2005). La administración de donepezilo (a la dosis de 10 mg al día) tiene efectos discretísimos y transitorios. Este tratamiento aún no puede ser considerado como eficaz e indicado para el DCL, hasta que existan suficientes ensayos clínicos bien diseñados que así lo confirmen (De la Vega y Zambrano, 2008).

- La rivastigmina: Exelon®

Con relación al uso de la rivastigmina en el tratamiento de DCL, De Mattos Gomes y Koszouski (2005) encontraron un estudio que comparaba a pacientes con DCL tratados con rivastigmina y a pacientes con EA leve o DCL, que no recibieron la droga. De esta forma, aunque el estudio sugirió un posible efecto positivo en el tratamiento de DCL con rivastigmina, no revela si hay un impacto de esta droga sobre la mejora de la sintomatología del DCL y la prevención contra la progresión de la enfermedad. Una vez que fueron mezclados pacientes con EA leve y DCL se debilitó la utilidad de los datos.

- La galantamina: Razadyne®

La galantamina Razadyne®, antiguamente conocida como galantamina Remynil® es un inhibidor de la acetilcolinesterasa reversible y selectivo. Tiene una acción moduladora sobre los receptores nicotínicos, favoreciendo la transmisión colinérgica por estimulación presináptica. Los distintos ensayos han demostrado eficacia con dosis diarias de 16-24 mg. Los efectos adversos más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales y ocurren a dosis altas. El tratamiento puede mantenerse mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente. La observación de una mejoría, por leve que sea, o el retraso en la progresión de la sintomatología es motivo suficiente para mantener el tratamiento siempre que sea bien tolerado por el paciente (Martín Calle, 2006).

- Memantina: Namenda®

El antagonista no competitivo del receptor glutamatérgico NMDA (N-metil-D-aspartato) memantina, está demostrando eficacia para mejorar el deterioro cognitivo del paciente demenciado puesto que en el anciano no se pierden neuronas aunque se deteriore su función. Sin embargo, deben hacerse ensayos clínicos en ancianos con DCL, antes de que estos fármacos puedan prescribirse a estos pacientes; algunos de ellos ya están en marcha (Gallego y cols., 2002). Esta droga anti-glutamatérgica ejercería una acción neuroprotectora, con posibles efectos sobre la progresión hacia la demencia, por lo cual los sujetos con DCL se verían beneficiados pero la mayoría de los estudios publicados sobre memantina y demencia, no muestran un efecto suficientemente beneficioso. Se requieren más estudios (Lisso, 2004).

Nuevos tratamientos:

El “Rember”, es un derivado del azul de metileno (Tinte). Su actuación se basa en la “destrucción” de los ovillos neurofibrilares, causados por una acumulación anómala de proteína Tau. Este medicamento se encuentra en estos momentos en estudios en fase II. Podría ralentizar hasta en un 80% el deterioro cognitivo de los pacientes de Alzheimer. Los resultados han sido presentados en el “Congreso Internacional de Alzheimer” celebrado en Chicago (2008).

Ensayos Clínicos:

- Selegilina y vitamina E

Un estudio realizado por Sano y colaboradores (1997) en el cual se evaluó la eficacia de la selegilina y la vitamina E, solas o en forma combinada con el objetivo de disminuir la progresión de la EA se pudo ver que se enlentece la progresión de la enfermedad en pacientes con un deterioro moderado. Se estudiaron 341 pacientes a los cuales se le administró selegilina 10 mg/día, vitamina E 2.000 unidades internacionales UI/día, la combinación de ambas o placebo por el término de 2 años. Sin embargo, un estudio reciente de Petersen y colaboradores publicado en la revista *The New England Journal of Medicine*, demuestra que la

vitamina E (administrada a la dosis de 2.000 UI/ día) no tiene sobre el DCL de tipo amnésico ningún efecto diferente al de la administración de placebo (De la Vega y Zambrano, 2008).

- Estrógenos

Algunos estudios en mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos sugieren un efecto neuroprotector 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. Su capacidad neuroprotectora está siendo objeto de un estudio multicéntrico. 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) (Otero y Scheitler, 2003).

- Antiinflamatorios no esteroideos

Existen estudios epidemiológicos que hacen suponer que la administración de algunos fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) 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 (Otero y Scheitler, 2003). Además, un estudio pequeño ha demostrado un menor deterioro cognitivo en pacientes con EA tratados con indometacina que en el grupo control, si bien una parte importante de los casos no toleró el fármaco (Calvo Romero y Lima Rodríguez, 2000).

- Estatinas

Con respecto a la utilización de estatinas como prevención del deterioro cognitivo, los estudios han observado resultados diferentes a lo largo de los años, llamativamente como en etapas. Observaciones realizadas entre los años 2000 y 2002 mostraron que las estatinas (lovastatina, sinvastatina y pravastatina), reducen el riesgo de EA y demencia vascular. Dos estudios randomizados controlados con

más de 25.000 personas del año 2002 no encontraron beneficios cognitivos. Un estudio en pacientes con DCL y DCV muestra que el uso de estatinas parece ser significativamente protector, y más importante en mayores de 80 años y en pacientes con DCL. Sin embargo, se necesitan más estudios para sacar conclusiones relevantes (Monczor, 2007).

- Ginkgo biloba

Se sabe que el estrés oxidativo es uno de los mecanismos patogénicos centrales en los procesos degenerativos. De todos los antioxidantes el ginkgo biloba es el de más bajo costo y baja incidencia de efectos adversos (Lisso, 2004). En un ensayo clínico que incluyó 31 pacientes con déficit de memoria leve a moderado, el extracto de ginkgo biloba mejoraba algunas funciones cognitivas; sin embargo son necesarios estudios con mayor seguimiento para comprobar si dicho extracto retrasa la progresión a EA (Gallego y cols., 2002).

Tratamiento no específico:

- Psicoenergizantes

Hay pruebas que demuestran que existe un vínculo entre la nutrición y la protección contra el deterioro cognitivo. Por ejemplo, los estudios que han examinado la nutrición, tales como el de consumo de grasas, han encontrado que el bajo consumo de grasas totales, ácidos grasos saturados y el colesterol está asociado con un deterioro cognitivo menor en la ancianidad. Los efectos acumulativos de esos factores de estilo de vida han demostrado ser efectivos en tres grandes estudios de cohortes: El *Health Professionals Follow-Up Survey*, el *Women's Health Initiative* y el *Nurses Health Study*. Los participantes que no fumaban, hacían ejercicios regularmente (3-4 veces por semana), y añadían una dieta saludable (por ejemplo, dietas altas en fibra y proporciones de grasas poliinsaturados a saturadas) experimentaron sustancialmente menores riesgos de sufrir enfermedades coronarias y paros cardíacos. Se conoce menos sobre la relación entre el DCL y los elementos del estilo de vida, por tanto, se necesita trabajar más en este tema (Petersen y Negash, 2008).

- Nootropos

Numerosos nootrópicos han sido estudiados para conocer los posibles efectos en EA, y la mayoría de estos estudios han sido negativos. Sin embargo, la posibilidad de que estos compuestos podrían ser útiles en las etapas iniciales de la enfermedad ha conducido a la realización de estudios con piracetam en DCL (Petersen, 2003). Una combinación de piracetam y entrenamiento en memoria mostró ser efectiva en pacientes con diagnóstico de EA. Esto justificaría el uso de éste en el tratamiento del DCL. De todas formas las revisiones sistemáticas acerca de este tema concluyen que se necesitan más estudios incluso en pacientes con demencia (Lisso, 2004). Además del original piracetam, hoy se dispone de otros derivados como oxiracetam, etiracetam, pramiracetam o aniracetam (Gallego y cols. 2002).

- Psicoestimulantes

En la actualidad, los enfoques preventivos para el tratamiento han generado una atención considerable. Por ejemplo, varios estudios han encontrado que la participación frecuente en actividades cognitivamente estimulantes puede proteger contra el deterioro cognitivo y reducir el riesgo de EA. La construcción de actividades cognitivas es mediada generalmente a través del uso de un número de escalas que miden la frecuencia de las actividades cognitivas, especialmente las actividades de procesamiento de información. Estas pueden incluir la lectura de un libro, jugar un juego como el ajedrez, realizar crucigramas, o escuchar a un programa de radio. Estos estudios han encontrado que las personas que participan en actividades cognitivas e interactúan con su entorno muestran menos disminución de las funciones cognitivas en comparación con aquellos con un estilo de vida retirado. Por otra parte, un fomento de la actividad cognitiva durante la infancia ha mostrado estar asociado a un mayor funcionamiento cognitivo en la edad avanzada. Más aún, varios estudios han encontrado una asociación con la incidencia de EA, esos individuos con menos participación en actividades cognitivamente estimulantes se encontraban con un mayor riesgo de desarrollar EA en comparación con los que informaban tener una participación frecuente en estas actividades (Petersen y Negash, 2008).

En su investigación Panza y colaboradores (2009) hacen mención de un estudio reciente que investigó los efectos de una terapia grupal cognitiva-comportamental,

eran un total de 22 pacientes con DCL y sus seres queridos, las sesiones de 2 horas se realizaron en 10 semanas. En este estudio, a pesar de que no se mostraron cambios en el estado de ánimo, los pacientes mostraron un nivel elevado de aceptación y satisfacción conyugal. Los seres queridos reportaron un incremento en la identificación de problemas comportamentales y de memoria. Aunque estos resultados eran preliminares, los hallazgos sugieren una intervención basada en principios de terapias cognitivas-comportamentales combinadas con elementos psico-educativos para pacientes con DCL. Esta aproximación puede ser incluida en el futuro de las intervenciones no-farmacológicas en DCL. Por otro lado, Baquero y colaboradores (2003) afirman que probablemente la existencia de trastornos conductuales y psicológicos en pacientes con DCL puede ser un factor predictivo del desarrollo ulterior de demencia. Además, puede intentarse activamente su detección ya que estos trastornos, en su mayoría son susceptibles a una aproximación terapéutica, farmacológica o no farmacológica.

Actualmente son bien conocidos los denominados programas de psicoestimulación, basados en el concepto de neuroplasticidad, que conllevan un potencial grado de modificabilidad funcional cognitiva y de potencial de aprendizaje, en base a las estructuras neurales intactas para que se puedan establecer nuevas conexiones nerviosas que sustituyan a las ya dañadas. Estos programas de potenciación de estimulación cognitiva, en general, poseen unos resultados moderados, ofreciendo una mejora parcial de algunas funciones cognitivas, y lo que es clínicamente relevante respecto al DCL, una ralentización del deterioro progresivo en pacientes que cursan un proceso leve-moderado de demencia. Es por ello de suponer que este tipo de estimulación cognitiva temprana, en pacientes que se les sospecha un DCL, pueden tener efectos muy favorecedores aunque todavía no existan estudios que lo hayan demostrado clínicamente (Iñiguez Martínez, 2006).

- **Psicotónicos**

Son fármacos que mejoran la asociación superficial de ideas, incrementando la iniciativa y produciendo una discreta euforia. La indicación fundamental de estas sustancias es: el cuadro hiperquinético infantil o la disfunción cerebral mínima. El más empleado es el metilfenidato (anfetamina), y su acción va a incrementar: la actividad motora y la alerta mental. Disminuye la sensibilidad de fatiga. Se usa para el trastorno de déficit de atención e hiperactividad motriz.

- Vasodilatadores

Un grupo de fármacos con utilidad paliativa son los reguladores neurovasculares como agentes vasoactivos y bloqueadores de los canales de calcio, se utilizan para aumentar la perfusión cerebral y optimizar la función cerebrovascular (Cacabelos, 1995). En el ensayo clínico Syst-Eur fue evaluada la cognición, y el tratamiento fue llevado a cabo con un agente antihipertensivo bloqueador de los canales de calcio, los resultados mostraron una reducción de alrededor de 50% en la frecuencia de demencia entre 2,000 individuos ancianos con hipertensión sistólica aislada. Debido a la proporción tan alta de ancianos que tienen hipertensión sin llevar a cabo tratamiento, estudios secundarios de tratamiento preventivo como el Syst-Eur pueden tener implicaciones importantes para el curso del deterioro cognitivo (Petersen, 2003).

- Otros

Los ampakines son moduladores de los receptores de glutamato, se ha sugerido que tienen un papel en la función de la memoria, y se han producido algunos resultados positivos en estudios preliminares. Como tales, estos medicamentos han sido considerados para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas incluyendo el DCL, y se ha puesto en marcha un estudio destinado a mejorar los síntomas (Petersen, 2003).

Según Brandt (2001) las metas del tratamiento para el DCL son las siguientes: mejorar o maximizar el funcionamiento y demorar o prevenir la conversión a EA. En el momento actual, algunas estrategias utilizadas incluyen la instrucción y la práctica en el uso de agendas, calendarios, recordatorios, aparatos indicadores electrónicos, teléfonos con marcación automática, etc. Sin embargo, existe poca evidencia empírica del éxito de estas aproximaciones en pacientes con DCL.

CONCLUSIONES

A pesar de que la evaluación neuropsicológica no es suficiente para realizar el diagnóstico de deterioro cognitivo leve (DCL), esta brinda ventajas imprescindibles a todos los clínicos que evalúan y tratan a pacientes con quejas cognoscitivas. Entre las aportaciones, se encuentran la evaluación objetiva de dominios cognitivos a través de una gama amplia de instrumentos estandarizados y validados en diversos países, instrumentos que miden desde las actividades funcionales hasta el estado anímico, una serie de baterías neuropsicológicas, que sin su uso no se pudiesen detectar déficits cognitivos sutiles y específicos. También es importante tener en cuenta que el funcionamiento cognitivo y global, evaluado a través de las pruebas neuropsicológicas, puede ser útil en el pronóstico clínico de los pacientes afectados con DCL. Además, por medio del análisis neuropsicológico se puede hacer un diagnóstico diferencial efectivo para así realizar un tratamiento más eficaz.

Al evaluar no solo se toman en cuenta los resultados de los pruebas, sino que es indispensable el juicio del clínico y los aportes de los informadores. Teniendo en cuenta todos estos elementos y las exploraciones médicas se puede generar un diagnóstico preciso. Sin embargo, se necesitan desarrollar instrumentos más sensibles y específicos en algunas áreas del funcionamiento cognitivo tomando en cuenta las diferencias individuales de los sujetos, y éste es el reto que se deben plantear los neuropsicólogos de hoy en día.

También es interesante la posible relación existente entre la depresión y el DCL, por lo que el diagnóstico y los futuros tratamientos pudiesen formularse en base a más investigaciones alrededor de los elementos que unen estas dos patologías. Siempre teniendo en cuenta la necesidad subyacente de la utilización tanto de tratamiento farmacológico como intervenciones no farmacológicas. Algunas preguntas que los neuropsicólogos y demás profesionales de la salud deben buscar responder son si el deterioro cognitivo leve es o no un estadio previo a la patología de Alzheimer y en el caso de serlo si se debe iniciar el tratamiento farmacéutico en esta etapa.

Todo esto define al DCL como un síndrome muy amplio que precisa de investigaciones más exhaustivas para delimitar sus características, como sintomatología, grado de desarrollo y tratamientos eficaces. De conseguir esto podríamos hablar de él como una entidad clínica más relacionada con el déficit cognitivo, independiente de la etapa inicial en demencias, especialmente la tipo Alzheimer o al menos sentar unas bases que permitan frenar su proceso degenerativo hacia formas más graves.

En este comienzo de año, las publicaciones relativas a DCL tienen el denominador común de encontrar diferencias tanto neuroanatómicas como funcionales en pacientes con DCL estable, que no evoluciona, de aquellos en los que pasado un tiempo determinado, desarrollan una demencia tipo Alzheimer. Para ello se cuenta con técnicas diagnósticas como las de neuroimagen y aplicación de test y baterías que miden el estado cognitivo de forma global y por funciones cognitivas. Estos métodos aportan unos resultados más ricos, objetivos y determinantes a la hora de poder establecer diferencias y sacar conclusiones más consistentes, lo cual ya se considera un paso firme en el propósito de establecer límites en esta patología.

Como en el caso de las demencias, en especial la EA, aquí también se necesita un trabajo interdisciplinario por parte de neurólogos, gerontólogos, psicólogos y otros especialistas del ámbito clínico, educativo y social. De esta manera se puede mejorar su estudio, tanto a nivel médico como en el ámbito familiar y/o de los cuidadores primarios ya que, como ocurre en las demencias, aquí también pueden existir ciertos problemas de índole psicológico que lleven a enfermar a los miembros del núcleo familiar impidiendo que puedan desempeñar sus funciones de ayuda y soporte al enfermo y las presentes en su vida cotidiana. Así, se hace urgente el hecho de que se incorporen en las baterías de evaluación neuropsicológica ítems relacionados con las informaciones que aportan los cuidadores.

BIBLIOGRAFÍA

- Agüera Ortiz, L., Cervilla Ballesteros, J., & Martín Carrasco, M. (2006). *Psiquiatría Geriátrica*. Barcelona: Elsevier-Masson.
- Alberca, R., & López Pousa, S. (2003). Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. *Neurología* , 18(1) 45.
- Amor Andrés, M. S., & Martín Correa, E. (2007). Deterioro Cognitivo Leve. In S. E. Gerontología, & V. autores, *Tratado de Geriátria para Residentes* (pp. 16: 169-172). Madrid: Sociedad Española de Geriátria y Gerontología.
- Baquero, M., Blasco, R., Campos, A., Garcés, M., Fages, E., & Andreu, M. (2003). Estudio Descriptivo de los Trastornos Conductuales en el Deterioro Cognitivo Leve. II Congreso Internacional de Neuropsicología en Internet, (pp. 1-5). Valencia, España.
- Beinhoff, U., Tumani, H., Brettschneider, J., Bittner, D., & Riepe, M. W. (2008). Gender-specificities in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Neurol* , 255: 117–122.
- Bidzan, L., Pachalska, M., & Bidzan, M. (2007). Predictors of Clinical Outcome in MCI. *Med Sci Monit* , 13(9) CR398-CR405.
- Bondi, M. W., Lak, A. J., Delano-Wood, L., Jacobson, M. W., Delis, D. C., & Salmon, D. P. (2008). Neuropsychological Contributions to the Early Identification of Alzheimer's Disease. *Neuropsychol Rev* , 18: 73–90.
- Brandt, J. (2001). Mild Cognitive Impairment in the Elderly. *American Family Phisician* , 620, 622, 625-6.
- Busse, A., Angermeyer, M. C., & Riedel-Heller, S. G. (2006). Progression of mild cognitive impairment to dementia: a challenge to current thinking. *British Journal of Psychiatry* , 189 399-404.
- Cacabelos, R. (1995). Tacrina: primera generación de fármacos antidemencia. *Med Clin (Barc)* , 105: 105-115.
- Calvo Romero, J. M., & Lima Rodríguez, E. M. (2000). Tratamiento farmacológico de los déficits cognitivos de la enfermedad de Alzheimer. *Medicina General* , 26: 653-660.
- Celsis, P. (2000). Age-related cognitive decline, mild cognitive impairment or preclinical Alzheimer's disease? *Annals of Medicine* , 32(1) : 6-14.
- Congreso Internacional de Alzheimer. (2008, 07 30). Un fármaco en estudio podría frenar la progresión del Alzheimer. Chicago (EEUU) , pp. 1-1.
- De Mattos Gomes, A., & Koszowski, R. (2005). Evidencias Actuales del Impacto Terapéutico de los Inhibidores de la Acetilcolinesterasa en el Deterioro Cognitivo Leve y la Demencia Vascular. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sol* , 50-62.
- De la Vega, R., & Zambrano, A. (2008, Septiembre). Deterioro Cognitivo Leve [En Línea]. Retrieved Febrero 8, 2009, from La Circunvalación del hipocampo: <http://www.hipocampo.org/mci.asp>

- Donoso, A., Behrens, M. I., & Venegas, P. (2003). Deterioro cognitivo leve: seguimiento de 10 casos. Retrieved Diciembre 19, 2007, from http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272003000200005&Ing=es&nrm=iso
- Fletcher, P. C., & Henson, R. N. (2001). Frontal lobes and human memory: Insights from functional neuroimaging. *Brain* , 124 849-881.
- Gallego Sandín, S., Novalbos, J., & García, A. G. (2002). Tratamiento del Deterioro Cognitivo Leve - Capítulo 14. In A. G. García, & L. Gandía, *Fronteras en la Enfermedad de Alzheimer* (pp. 255-267). Madrid: Farmaindustria.
- García-Ogueta, M. I. (2001). Mecanismos atencionales y síndromes neuropsicológicos. *Revista de Neurología* , 32(5) 463-467.
- Giménez Serrano, S. (1996, Junio). Tacrina, La primera esperanza para la Enfermedad de Alzheimer. Retrieved Mayo 17, 2009, from *Medicina y Comunicación MCS*: <http://www.medycm.com/lavanguardia/tacrina.html>
- Gómez Viera, N., Bonnin Rodríguez, B. M., Gómez de Molina Iglesias, M. T., Yáñez Fernández, B., & González Zaldívar, A. (2003). Caracterización Clínica de Pacientes con Deterioro Cognitivo. *Rev Cubana Med* , 42(1) 12-17.
- Iñiguez Martínez, J. (2006). El Deterioro Cognitivo Leve (2): factores predictivos y abordaje terapéutico. *Informes Portal Mayores* , 1-20.
- Iñiguez Martínez, J. (2004, Noviembre 15). El Deterioro Cognitivo Leve. La Importancia de su diagnóstico diferencial para detectar un posible proceso de demencia de tipo Alzheimer. Retrieved Febrero 25, 2009, from *Portal Mayores*: <http://www.imsersomayores.csic.es/documentos/documentos/iniguez-deterioro-01.pdf>
- Jiménez, A. (2001). Tema 17. Alzheimer. En *Aula Acreditada. Programa Anual de Formación Continua Acreditada para Médicos de Atención Primaria [Versión Electrónica]*. <http://www.medynet.com/elmedico/aula/tema17/alzheimer5.htm> .
- Kalaria, R. N., Maestre, G. E., Arizaga, R., Friedland, R. P., Galasko, D., & Hall, K. (2008). Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *The Lancet Neurology* , 812-826.
- Knopman, D. S., DeKosky, S. T., Cummings, J. L., Chui, H., Corey-Bloom, J., Relkin, N., et al. (2001). Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* , 56: 1143-1153.
- Lisso, J. (2004). Deterioro Cognitivo Leve (MCI) Una Nueva Entidad Nosológica. *Revista del Hospital Privado de Comunidad* , Vol.7: 64-68.
- Martín Calle, M. C. (2006). Demencia con Cuerpos de Lewy: diagnóstico, clínica y tratamiento. *SEMERGEN*, 32(4): 167-171.

- Monczor, M. (2007). Criterios diagnósticos del deterioro cognitivo leve: estrategias terapéuticas posibles. In J. Moizeszowicz, *Actualizaciones 2007 Psicofarmacología Psicodinámica IV* (pp. 91-104). Buenos Aires: DERECHOS RESERVADOS ©.
- Morris, J. C., Storandt, M., Phillip Miller, J., McKeel, D. W., Price, J. L., Rubin, E. H., et al. (2001). Mild Cognitive Impairment Represents Early Stage Alzheimer Disease. *Arch Neurol.* , 58: 397-405.
- Nelson, A. P., & O'Connor, M. G. (2008). Mild Cognitive Impairment: A Neuropsychological Perspective. *CNS Spectr* , 13:1 56-64.
- Olazarán, J. (2001). Hechos clínicos típicos y atípicos de la Enfermedad de Alzheimer. *Alzheimer: Teoría y Práctica* , 81-92.
- Otero, J. L., & Scheitler, L. F. (2003). Las fronteras entre el envejecimiento cognitivo normal y la enfermedad de Alzheimer. El concepto de deterioro cognitivo leve. *Rev Med Uruguay* , 19: 4-13.
- Panza, F., Frisardi, V., Santamato, A., Capurso, C., D'Introno, A., Colacicco, A. M., et al. (2009). Cognitive behavioural group therapy in mild cognitive impairment: Intervention with a cognitive or behavioural/psychological focus? *Rehabilitation Medicine* , 41: 293-294.
- Pérez Martínez, V. T. (2005). El deterioro cognitivo: una mirada previsor. *Rev Cubana Med Gen Integr* , 21 1-2.
- Petersen, R. C. (2003). Mild Cognitive Impairment Clinical Trials. *Nature Reviews* , 646-653.
- Petersen, R. C., & Negash, S. (2008). Mild Cognitive Impairment: An Overview. *CNS Spectr*: 13:1 , 45-53.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome. *Arch Neurol* , VOL 56, 56:303-308.
- Rami, L., & Marcos, T. (2004). Deterioro Cognitivo Leve. Tema Monográfico - Demencia: Una Epidemia en el Siglo XXI , VOL. LXVII (N.º 1.537), 22-28.
- Rosenberg, P. B., Johnston, D., & Lyketsos, C. G. (2006). A Clinical Approach to Mild Cognitive Impairment. *Am J Psychiatry* , 163:11 1884-1890.
- Sánchez-Rodríguez, J. L., & Rodríguez-Álvarez, M. (2004). Rendimiento neuropsicológico y sintomatología depresiva en la demencia de tipo Alzheimer de inicio tardío esporádica. *Revista de Neurología* , 38 (7): 625-630.
- Sano, M. S., Ernesto, C., & Thomas, R. G. (1997). La vitamina E y la selegilina son efectivos para disminuir la progresión de la enfermedad de Alzheimer. *New Engl J Med* , 336:1216-1222.
- Serrano, C. M., Allegri, R. F., Caramelli, P., Taragano, F. E., & Camera, L. (2007). Deterioro Cognitivo Leve: Encuesta Sobre Actitudes de Medicos Especialistas y Generalistas. *Medicina (Buenos Aires)* , 67: 19-25.
- Wadley, V. G., Crowe, M., Marsiske, M., Cook, S. E., Unverzagt, F. W., Rosenberg, A. L., et al. (2007). Changes in everyday function among individuals with psychometrically defined Mild Cognitive Impairment in the Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly Study. *J Am Geriatr Soc.* , 55(8): 1192-1198.