Volumen 12, Número 1
Enero-Junio 2012



REVISTA NEURO

Psicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias

Organo oficial de:

Asociación Latinoamericana de Neuropsicología -ALAN
Asociación Colombiana de Neuropsiología
Sociedad Neuropsicológica de Antoquia
Grupo de Neurociencias de Antioquia
Universidad de San Buenaventura
Hispanic Neuropsychological Society

Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias volumen 12, núm. 1, enero-junio del 2012, es una publicación digital semestral, editada por la Asociación Latinoamericana de Neuropsicología (ALAN, A.C.), con domicilio para recibir notificaciones en Colomos núm. 2390, interior 85, colonia Providencia, C.P. 44630, Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 3338174383

Página electrónica de la revista:

http://revistaneurociencias.com

Correo electrónico: maria.matute@academicos.udg.mx

Editor responsable: Alfredo Ardila Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo núm. 04-2026-030214122100-102. ISSN: (en trámite) - ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.

Responsable de la última actualización de este número: Dra. Gabriela Castillo Parra, Editor Técnico-administrativo, Colomos núm. 2390, interior 85, colonia Providencia, C.P. 44630, Guadalajara, Jalisco, México. Fecha de la última modificación: 29 de mayo del 2012. Tamaño del archivo: 3.70 MB.

Revista
Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias

Neuropsicología , Neuropsiquiatría y Neurociencias es una revista semestral. Publica artículos teóricos y clínicos en Neuropsicología, Neuropsiquiatría y otras áreas de las Neurociencias del comportamiento.

Fundadores de la Revista
Asociación Latinoamericana de Neuropsicología
Asociación Colombiana de Neuropsicología
Sociedad Neuropsicológica de Antioquia
Grupo de Neurociencias de Antioquia

Editor
Alfredo Ardila

Asistente Editorial
Gabriela Castillo-Parra

Editores Asociados
Mauricio A. Garcia-Barrera
Francisco Lopera
Esmeralda Matute
Alejandro Múnera
Feggy Ostrosky-Solís
David A. Pineda
Mónica Rosselli

Comité Editorial
María Teresa Acosta
Marcelo Berthier
María Antonieta Bobes
Byron Bernal
Hugh Búckingham
Silvia Mejía
Moisés Gaviria
Jorge Lorenzo
Marcelo Pontón
Antonio Puente
José León Carrión
Patricia Cardona
Carlos Conde
Gonzalo Arboleda
Hernán Pimienta
Martha Escobar
Cesar Arango
Margarita Gómez
Jaime Castellanos
Liliana Turner
Angel Céspedes
Jairo Tovar
Zulma Dueñas
Marisol Lamprea

Diseño de Portada
María Isabel Ayora H.

Webmaster
Jorge Santiago

ISSN: 0124-1265
Vol.12 N°1 Abril 2012

REVISTA
Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias

Órgano Oficial de:
Asociación Latinoamericana
de Neuropsicología –ALAN-
Asociación Colombiana de Neuropsicología.
Sociedad Neuropsicológica de Antioquia.
Grupo de Neurociencias de Antioquia.
Universidad de San Buenaventura,
Seccional Medellín.
Hispanic Neuropsychological Society.

Contenidos

ISSN: 0124-1265

Vol. 12 Nº1
Abril 2012

Presentación
Mónica Rosselli

A. Envejecimiento Típico
A. Typical Aging

1 **Neuropsicología del Envejecimiento Normal**
Neuropsychology of Normal Aging
Alfredo Ardila

21 **Cambios Cerebrales en el Envejecimiento Normal y Patológico**
Cerebral Changes in Normal and Pathological Aging
Dámaso Crespo-Santiago & Carlos Fernández-Viadero

37 **Reorganización de las Funciones Cerebrales en el Envejecimiento Normal**
Reorganization of Cerebral Functions in Normal Aging
María Beatriz Jurado & Mónica Rosselli

59 **Efecto de la Edad y la Escolaridad en el Desempeño Lector de Adultos**
Effects of aging and Schooling in Reading Performance in Adults
Ana Luisa González Reyes, Esmeralda Matute, Denisse Carmina Ramírez Jiménez, Amparo Viridiana Márquez García, & Edgar Abraham Ruiz Sánchez

B. Envejecimiento Atípico
B. Atypical Aging

75 **Demencia: Definición y Clasificación**
Dementia: Definition and Classification
Ricardo Nitrini & Sonia Brucki

99 **Evaluación Neuropsicológica de la Demencia**
Neuropsychological Evaluation of Dementia
Mónica Rosselli & María Beatriz Jurado

133 **Rastreo Cognitivo en Demencia**
Cognitive Tracking in Dementia
Valentina Ladera & María Victoria Perea

151 **Deterioro Cognitivo Leve: Definición y Clasificación**
Mild Cognitive Impairment: Definition and Classification
Mónica Rosselli & Alfredo Ardila

163 **Enfermedad de Alzheimer Familiar**
Familial Alzheimer Disease
Francisco Lopera

189 **Demencia Frontotemporal**
Frontotemporal Dementia
Feggy Ostrosky & Azucena Lozano Gutiérrez

203 **Demencia Vascular y Deterioro Cognitivo de Origen Vascular**
Vascular Dementia and Cognitive Impairment of Vascular Origin
Gustavo Román & Belén Pascual

219 **Neuropsicología de la Enfermedad de Parkinson**
Neuropsychology of Parkinson Disease
María Victoria Perea & Valentina Ladera

243 **Depresión Tardía: ¿Factor de Riesgo o Síntoma Prodrómico de Demencia?**
Late Depression: Risk Factor or Prodromic Syndrome of Dementia?
Gabriela Castillo-Parra & Esther Gómez-Pérez

C. Intervención Neuropsicológica
C. Neuropsychological Intervention

259 **Intervención Cognitiva en el Deterioro Cognitivo y la Demencia**
Cognitive Intervention in Cognitive Impairment and Dementia
Lucia Ventura Castro

Instrucciones a los Autores 267

Presentación

El envejecimiento se acompaña de cambios en la estructura de muchos órganos incluyendo el cerebro. Las modificaciones que se observan en los diferentes sistemas del cuerpo se reflejan también en el sistema nervioso. Sin embargo, el cerebro, a diferencia de otros órganos, se enfrenta al proceso senil con dinamismo y se adapta al proceso con plasticidad. Cuando surgen condiciones neurológicas de tipo degenerativo o vascular los cambios del envejecimiento normal son sustituidos por modificaciones de tipo patológico. Los artículos que se presentan en este número monográfico tienen por objetivo describir los cambios cerebrales y neuropsicológicos que caracterizan el envejecimiento típico, y analizar las modificaciones estructurales y funcionales que sufre el cerebro con el envejecimiento atípico o patológico. Los artículos incluyen revisiones extensas y actualizadas de la literatura de un amplio espectro de temas relacionados con la neuropsicología del envejecimiento, y están organizado en tres secciones: envejecimiento típico, envejecimiento atípico e intervención neuropsicológica.

Al inicio de la primera sección Alfredo Ardila hace una detallada descripción de los cambios neuropsicológicos que acompañan al envejecimiento normal. Se anota que durante éste decaen la mayoría de las funciones cognitivas; sin embargo, no todas declinan de manera similar. Así por ejemplo, mientras que el proceso de adquisición de nuevas huellas de memoria es muy sensible a la senectud, otras habilidades como seria la capacidad lingüística para definir palabras (vocabulario) presentan cambios mínimos. Además anota Ardila que un factor fundamental subyacente al envejecimiento es la lenificación en el procesamiento de la información. Es por ello que siempre que se utilizan límites de tiempo, las personas mayores tienden a estar en desventaja con relación a los grupos más jóvenes. Constituye aún un reto determinar los perfiles neuropsicológicos típicos en la diversas décadas de la vida dadas las grandes diferencias individuales que se observan.

Seguidamente, Dámaso Crespo-Santiago y Carlos Fernández-Viadero muestran que las diferencias en el funcionamiento cognitivo pueden ser explicadas, al menos en parte, por el envejecimiento cerebral que se asocia a modificaciones en la morfología y fisiología de la neurona, además de disminución en el número de sinapsis y la reducción en la capacidad funcional de la misma, por alteración en la síntesis, liberación y unión del neurotransmisor que se libera al espacio sináptico. Se resalta la importancia de factores genéticos en interacción con aspectos ambientales para explicar la heterogeneidad de este proceso en la población senil. Se incluye el análisis de la reserva cognitiva como un prueba de la poderosa influencia del medio ambiente sobre el llamado envejecimiento cerebral. Además los autores analizan los cambios neuropatológicos observados en la enfermedad degenerativa de Alzheimer y explican los procedimientos terapéuticos utilizados en el manejo de esta enfermedad.

María Beatriz Jurado y Mónica Rosselli distinguen los cambios en la reorganización cerebral funcional que acompañan al envejecimiento normal. El adulto senil típico modifica los patrones de actividad cerebral durante el desempeño de tareas cognitivas, logrando un desempeño más eficiente en dichas tareas comparado con el mismo en adultos de la misma edad que no logran

esta reorganización cerebral. Es interesante recalcar que este cambio de activación refleja patrones hemisféricos bilaterales (mas áreas cerebrales están activas en los dos hemisferios) y modificación del patrón de activación de áreas posteriores (lóbulos temporal y occipital) a áreas anteriores (lóbulo frontal). La información presentada en este capítulo respalda la capacidad plástica del cerebro aun en etapas tardías de la vida.

En el cuarto y, último capítulo de la sección, la *neuropsicología del envejecimiento típico,* Ana Luisa González Reyes, Esmeralda Matute, Denisse Carmina Ramírez Jiménez, Amparo Viridiana Márquez García, y Edgar Abraham Ruiz Sánchez analizan los efectos combinados de la edad y la escolaridad en el desempeño lector, en medidas de velocidad, fluidez, precisión y comprensión de la lectura de una narrativa. Se estudiaron 251 adultos hispanohablantes con edades entre los 20 y los 69 años Los resultados sugieren que el desempeño lector se ve fuertemente influido por los años de escolaridad, y que este factor es más determinante que la edad. Llama la atención que la transparencia ortográfica del español no facilitó la precisión de la lectura, dado que ésta también se encuentra influida por la experiencia escolar.

La segunda sección de este número monográfico titulada *neuropsicología del envejecimiento atípico* incluye 9 artículos; el primero de Ricardo Nitrini y Sonia Maria Dozzi Brucki define la demencia y la describe como una entidad clínica de diversas etiologías. Se explican además los diferentes criterios de clasificación de la demencia. La heterogeneidad de los diversos cuadros demenciales es claramente presentada por los autores, que incluyen además las etapas en el diagnóstico de un síndrome demencial. Seguidamente, Mónica Rosselli y María Beatriz Jurado describen la relevancia de la evaluación neuropsicológica en el diagnóstico de un deterioro cognitivo leve o de un cuadro demencial. Enfatizan la necesidad de realizar diagnósticos diferenciales entre estas dos entidades clínicas y el envejecimiento normal. Se presentan las pruebas neuropsicológicas en español más utilizadas y se subraya el interés de incluir pruebas funcionales que analicen si los déficits cognitivos del paciente están alterando su función social y laboral. Siguiendo esta misma línea Valentina Ladera y Ma. Victoria Perea presentan en el tercer capítulo de esta sección una descripción de las pruebas de tamizaje o cribado más frecuentemente empleadas en la evaluación de individuos mayores hispano parlantes. Analizan para cada una de estas pruebas la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de deterioro cognitivo leve y de demencia en sus etapas iniciales. Enfatizan que unas pruebas de tamizaje válidas y confiables pueden colaborar en la detección de un envejecimiento patológico temprano y propiciar la implementación de un tratamiento oportuno.

Los seis artículos restantes de esta segunda sección, presentan las condiciones neurológicas más frecuentemente asociadas con alteraciones neuropsicológicas en la vejez. Es así como Mónica Rosselli y Alfredo Ardila describen el deterioro cognitivo leve como una entidad clínica heterogénea y de difícil diagnóstico; Francisco Lopera especifica en otro capítulo las características de la enfermedad de Alzheimer familiar e identifica los diferentes subtipos; Gustavo Román y Belén Pascual describen las característica neuropsicológicas y los cambios cerebrales que se observan en la demencia vascular y en el deterioro cognitivo leve de etiología vascular; Feggy Ostrosky y Asucena Lozano Gutiérrez ilustran el perfil neuropsicológico de la demencia frontotemporal y Ma. Victoria Perea y Valentina Ladera identifican las

características neurológicas y neuropsicológica de la enfermedad de Parkinson. La sección sobre neuropsicología del envejecimiento atípico se cierra con el artículo de Gabriela Castillo-Parra y Esther Gómez-Pérez que responde a la inquietud de si la depresión en los adultos mayores puede considerarse como un factor de riesgo para un cuadro demencial.

La tercera y última sección de este número monográfico se titula *intervención neuropsicológica* e incluye un artículo de Lucia Ventura Castro sobre el tema de la intervención cognitiva en el manejo del deterioro cognitivo leve y la demencia. Se describen las técnicas más comunes en el manejo de dificultades de memoria y en las funciones ejecutivas. A pesar de que la mayoría de las demencias no son tratables, la estimulación cognitiva puede ofrecer una alternativa que retrase el deterioro asociado a la enfermedad que ocasiona la demencia.

Cada uno de los artículos presentados en este número monográfico informa sobre un aspecto distintivo dentro de la neuropsicología del envejecimiento. Todos unidos proporcionan un cuadro integrado de las características del envejecimiento típico o normal y de las condiciones neurológicas y los perfiles neuropsicológicos derivados de un envejecimiento atípico o patológico. Esperamos que la información que aquí se presenta genere un interés investigativo y sea de utilidad clínica para los neuropsicólogos, neurólogos, psiquiatras, geriatras y demás profesionales de la salud que trabajen con poblaciones de adultos mayores.

Mónica Rosselli
Editor

Neuropsicología del Envejecimiento Normal

Alfredo Ardila

Florida International University. Miami, Florida, EE.UU.

Correspondencia: Alfredo Ardila, Ph.D., ABPN, Florida International University, Department of Communication Sciences and Disorders, HLS139, Miami, Florida 33199, USA. Phone and fax: (305) 348-2750. Correo electrónico: ardilaa@fiu.edu

Resumen

Se revisan y analizan los cambios observados en percepción, habilidades psicomotores, memoria, atención, lenguaje y nivel intelectual general ("inteligencia") a través de la vida. Se enfatiza que los cambios cognoscitivos asociados con el envejecimiento se inician alrededor de la cuarta o quinta década de la vida, pero se hacen evidentes en la memoria y las habilidades especiales a partir de la sexta década y en las habilidades verbales a partir de la octava década. Sin embargo, existen diferencias individuales importantes, las cuales se acentúan con el paso de los años, y en tanto que algunos individuos presentan una caída anormal de las habilidades intelectuales (demencia), otros sujetos mantienen un funcionamiento relativamente normal (envejecimiento exitoso). La lentificación general representa una de las dimensiones centrales del envejecimiento y todas las tareas dependientes del tiempo tienden a decaer durante el proceso normal de envejecimiento. Las dificultades en la memoria representan la queja más frecuente observada durante el envejecimiento normal: en tanto que la memoria inmediata y a corto plaza tiende a conservarse, el proceso de establecimiento de huellas de memoria a largo plazo tiende a ser defectuoso. Se concluye que dada la dispersión significativa que existe, es razonable suponer que es posible desarrollar estrategias que ayuden a mantener una actividad cognoscitiva óptima durante tiempos mayores.

Palabras clave: Envejecimiento, cognición, habilidades intelectuales, demencia.

Neuropsychology of Normal Aging

Summary

Age-related changes in perception, psychomotor abilities, memory, attention, language, and general intellectual functioning ("intelligence') are analyzed. It is emphasized that age-related cognitive changes begin around the fourth or fifth decade, but they become evident in memory and spatial abilities during the sixth decade and in language abilities during the eighth decade. Nonetheless, there are significant individual differences: while some individuals present a significant decline in intellectual abilities (dementia), others maintain a relatively normal cognition (successful aging). General slowness represents a core dimension of the aging process, and all the time-dependent tasks present an age-associated decline. Memory difficulties represent the most frequent complain: while immediate and short-term memory tends to present a relative conservation during normal aging, the memory process becomes defective. It is concluded that, because of the significant dispersion in age-related cognitive changes, it can be assumed that it is possible to develop strategies to maintain for an optimal intellectual performance of a longer time.

Key words: Aging, cognition, intellectual abilities, dementia.

Introducción

El envejecimiento implica una serie de cambios físicos, psicológicos y sociales asociados con cambios en todos los órganos, incluyendo el cerebro. Con el paso del tiempo, se comienzan a observar una serie de modificaciones en diferentes áreas cognoscitivas y que incluyen pero no se limitan a, la memoria, el lenguaje, la percepción y la atención. Estos cambios cognoscitivos constituyen uno de los factores centrales de las etapas tardías de la vida.

El aumento en la duración promedio de la vida representa uno de los aspectos más sobresalientes del mundo contemporáneo (ver Tablas 1 y 2). Se estima que la expectativa de vida de principios del siglo XX en los EE.UU. era de 48 años comparada con los 80.8 años que tienen las mujeres y 75.6 años los hombres de hoy (Federal Interagency Forum on Aging-Related Statistics, 2010). Esto es el resultado de una multiplicidad de factores, tales como los avances médico-farmacológicos, los más altos niveles nutricionales, las mejores condiciones de higiene y los progresos logrados en el control de las enfermedades infantiles. Estrictamente hablando, sin embargo, la ciencia y la tecnología han modificado las causas de muerte temprana, pero no la duración máxima de la vida. Hoy sigue siendo tan inusual como hace algunos siglos, encontrar a una persona mayor de 100 años. Si se lograran controlar las causas de muerte más importantes, la duración de la vida del hombre se situaría quizás alrededor de los 90-100 años. Se espera entonces que la población mayor de 80 años vaya en aumento progresivo durante los próximos años, aunque no necesariamente que la duración máxima se incremente significativamente.

La perspectiva es que para el siglo XXI el neuropsicólogo clínico va a recibir un número progresivamente creciente de pacientes pertenecientes a la tercera edad, lo cual necesariamente implica conocer mejor los cambios ocurridos con la edad y los instrumentos adecuados para

determinar qué constituye un envejecimiento normal y cómo diferenciarlo de un envejecimiento patológico (Nussbaum, 1997). Más aún, dados los cambios demográficos de la población actual, se han requerido nuevas clasificaciones de la población senil. Así por ejemplo, se consideran seniles jóvenes (*young old*) a los individuos con edades comprendidas entre los 55 y los 74 años, seniles viejos (*old-old*) a aquellos por encima de 75 y los seniles más viejos (*oldest-old*) a los mayores de 85 años (Backman, Small, & Wahlin, 2000).

Tabla 1.
Esperanza de vida al nacer en diferentes momentos de la historia.

Época	Esperanza de vida al nacer (en años)
Paleolítico superior	33
Neolítico	20
Edad de Bronce	26
Grecia clásica	28
Roma clásica	28
Medioevo	30
Comienzo siglo XX	31
Promedio mundo contemporáneo	67.2

Tabla 2.
Expectativa de vida en algunos países del mundo.

País	Promedio	Hombres	Mujeres
Japón	82.6	79.0	86.1
España	80.9	77.7	84.2
Canadá	80.7	78.3	82.9
Alemania	79.4	76.5	82.1
Costa Rica	78.8	76.5	81.2
Estados Unidos	78.3	75.6	80.8
México	76.2	73.7	78.6
Argentina	75.3	71.6	79.1
Colombia	72.9	69.2	76.6
Paraguay	71.8	69.7	73.9
Bolivia	65.6	63.4	67.7
Haití	60.9	59.1	62.8
Swazilanda	39.6	39.8	39.4

Existe una observación de gran importancia con respecto a los cambios cognoscitivos asociados con el envejecimiento: Al aumentar los rangos de edad, los puntajes en diferentes pruebas neuropsicológicas tienden a mostrar una dispersión mayor

(Ardila, 2007; Ardila & Rosselli, 1989). Es decir, al avanzar en la edad, la ejecución se hace más heterogénea. En tanto que algunos sujetos continúan presentando una ejecución relativamente alta, otros muestran una caída acelerada. El primer grupo correspondería a lo que se conoce como "envejecimiento exitoso" (sujetos que aun en edades muy avanzadas continúan presentando una ejecución apropiada en pruebas cognoscitivas y continúan llevando una vida relativamente normal). Por el contrario, aquellos sujetos que presentan una caída acelerada en sus habilidades cognoscitivas, llegaran a presentar una demencia de tipo Alzheimer (DTA) (Figura 1). De hecho, las diferencias entre el envejecimiento normal y la DTA son más cuantitativas que cualitativas. En la DTA, los cambios cognoscitivos asociados con el envejecimiento se encuentran patológicamente aumentados.

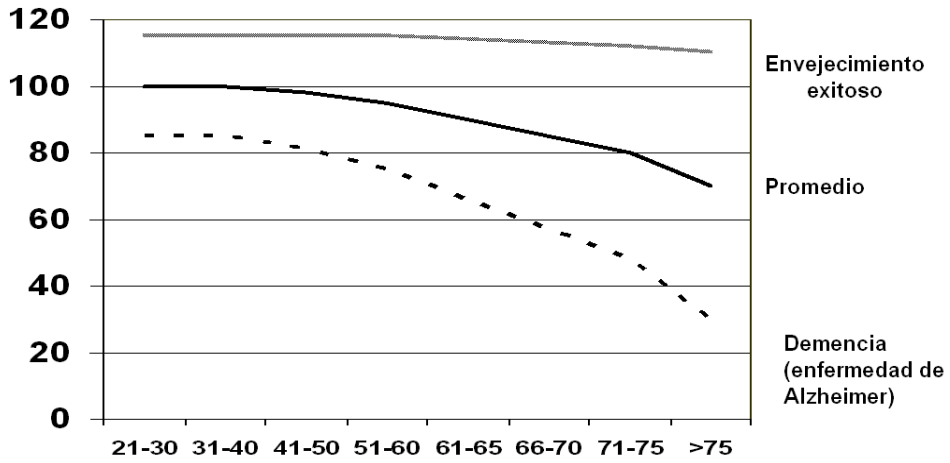


Figura 1. Con el transcurso de los años, las diferencias individuales en habilidades cognoscitivas se incrementan: en tanto que algunos sujetos continúan presentando una ejecución en tareas intelectuales relativamente conservada ("envejecimiento exitoso"), otros muestran una caída acelerada que eventualmente puede resultar en una demencia de tipo Alzheimer.

En este artículo se examinarán algunos cambios generales asociados con el proceso de envejecimiento.

- Percepción

La senectud se asocia con una serie de cambios sensoriales y perceptuales distintivos. La agudeza visual y auditiva disminuye. Un altísimo porcentaje de personas mayores de 65 años son hipermétropes, es decir, presentan pérdida de la visión cercana ya que el endurecimiento del cristalino impide la proyección nítida de las imágenes visuales sobre la retina. Los ancianos presentan igualmente dificultades para adaptarse a la oscuridad y para discriminar diferentes niveles de iluminación, ya que la pupila disminuye de tamaño con la edad. Requieren de niveles altos de iluminación para ver bien. Las cataratas, con mayor frecuencia observadas en la población senil, constituyen otra causa de disminución de la agudeza visual. La hipoacusia, especialmente la dificultad para discriminar frecuencias altas, es también usual en edad

avanzada.

Se han señalado igualmente dificultades en la exploración visual. Los movimientos exploratorios y de seguimiento se alteran levemente en sujetos normales, pero de manera más pronunciada en casos de atrofia cortical. Jenkyn y Reeves (1981) describen dificultades en la mirada hacia arriba. Estas fallas de exploración, aunque leves, pueden alterar el proceso perceptual. La discriminación de tridimensionalidad y el reconocimiento de figura-fondo se han encontrado disminuidos en algunos pacientes seniles (Ardila & Rosselli, 1989). Botwinck (1981) describe dificultad en la integración de la información visual, con un aumento en el tiempo necesario para reconocer e integrar los estímulos.

En estudios transversales, se describen en general diferencias significativas entre los diversos grupos de edad en la velocidad perceptual, con las personas mayores respondiendo más lentamente. La velocidad perceptual se refiere a la rapidez con la que se pueden comparar dos estímulos, por ejemplo, determinar si dos figuras son iguales o diferentes. Aún después de controlar por diferencias en la capacidad motora o de memoria, persisten las discrepancias grupales por edad, en las diferentes pruebas perceptuales (Salthouse, 1992). Se ha estimado que gran parte de los perfiles con un decremento en otras funciones neuropsicológicas, tales como memoria, se puedan deber a esta lenificación perceptual (Wilson, Bennett, & Swartzendruber, 2000). Schneider & Pichona-Fuller (2000) describen la estrecha relación que existe durante el envejecimiento entre percepción y otros procesos cognoscitivos más complejos.

El olfato y el gusto no parecen sufrir mayores cambios a través del tiempo, aunque se han descrito disfunciones olfativas importantes en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Después de la sexta década de la vida se describe disminución en el reconocimiento táctil de formas y en la discriminación de intensidades dolorosas (Botwinck, 1981).

En breve, la agudeza sensorial y la habilidad perceptual disminuyen progresivamente con la edad. Estos cambios afectan el funcionamiento del individuo en otras áreas de la cognición.

- Habilidades Visomotoras

Cierto deterioro en las habilidades visoespaciales y construccionales se correlaciona muy significativamente con la edad (Albert, 1988). Ardila y Rosselli (1989) administraron una batería de pruebas neuropsicológicas a 346 sujetos normales entre los 55 y 80 años, y encontraron diferencias significativas dependientes de la edad y del nivel educacional. Se observó que un solo factor explicaba el 36% de la varianza en los puntajes. Este factor incluía pruebas construccionales, visoespaciales y visomotoras, por lo cual se propuso que este factor representaba el factor central en el envejecimiento (factor “general” de envejecimiento).

Tareas tales como ensamblaje con cubos, dibujo de figuras tridimensionales y complejas tienen un alto nivel de dificultad en personas de edad avanzada. Cuando la ejecución en estas tareas es dependiente del tiempo, las diferencias entre jóvenes y viejos aumentan considerablemente (Ardila & Rosselli, 1989; Cummings & Benson, 1993), mostrando que la lentificación motora al igual que el aumento en los tiempos de reacción son parcialmente responsables de los bajos puntajes que obtienen estas personas en tareas

visomotoras. La disminución en el reconocimiento de figuras incompletas ha sido igualmente descrita en personas de edad avanzada, y los errores en la copia de figuras bidimensionales y tridimensionales han sido correlacionados con la edad. Problemas de segmentación (pobre integración de los elementos) y perseveración representan los errores más frecuentemente encontrados en estos sujetos. La Tabla 3 y la Figura 2 presentan los puntajes a diferentes edades correspondientes a la copia de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth.

Tabla 3.
Puntajes observados en diferentes edades y niveles educacionales en copia de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth (Ardila & Rosselli, 2003).

	Edad				
Nivel educacional	56-60	61-65	66-70	71-75	> 75
0 - 5 años	23.48	22.57	18.78	15.60	14.07
6 - 12 años	28.94	27.01	24.07	21.72	17.42
> 12 años	32.33	31.57	30.32	25.66	20.50

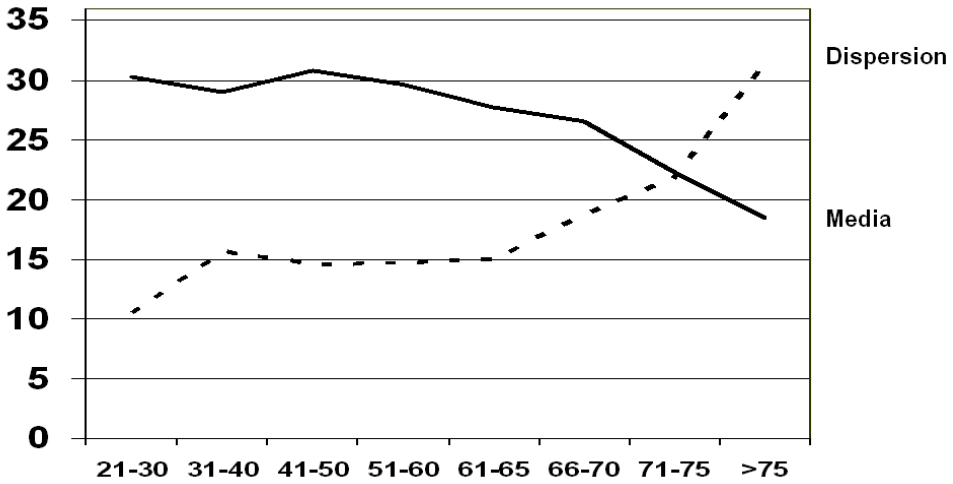


Figura 2. Puntajes promedios y dispersión en la copia de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth observados a diferentes edades (Ardila, 2007).

· Memoria

La senectud se asocia con una disminución en la capacidad de memoria y aprendizaje. Se incrementa la tasa de olvido al tiempo que disminuye la capacidad para adquirir nueva información. Estas dificultades se inician hacia la quinta década de la vida y se van haciendo lentamente progresivas. Este deterioro de la memoria es lento en el envejecimiento normal pero acelerado en

caso de demencia.

Uno de los aspectos más sobresalientes en la memoria del anciano es la dificultad para recordar hechos recientes, a pesar de describir con relativa facilidad eventos antiguos, particularmente aquellos relacionados con situaciones emocionales. La edad no parece afectar particularmente la memoria antigua pero sí la reciente.

La memoria sensorial se encuentra también alterada en la senectud. Walsh (1975) observó que un estímulo de solo 50 milisegundos inducía una imagen (memoria sensorial icónica) solamente en 20% de los ancianos y en un 100% de los adultos normales. En la memoria inmediata se evidencia lentificación (Craik, 2004). Sin embargo, la ejecución en pruebas de memoria inmediata, como es la retención de dígitos, no muestra cambios significativos con la edad (Ardila & Rosselli, 1989).

La memoria más alterada es la memoria reciente, debido a una reducción en la memoria secundaria. Con la edad se reduce la capacidad para el almacenamiento de información nueva. El sujeto logra percibir información inmediata, pero no la convierte adecuadamente en huellas a largo plazo. Estas dificultades en el almacenamiento son evidentes tanto para material verbal como no verbal (Crook et al., 1986), a pesar de observarse en general mayores defectos en la memoria no verbal (Eslinger, Pepin, & Benton, 1988). La edad reduce no solo la capacidad de almacenamiento, sino también el proceso de evocación. Sin embargo, el proceso que se encuentra más seriamente alterado durante la senectud es el de recobro (Cummings & Benson, 1993). Las claves semánticas mejoran la ejecución en pruebas de memoria en sujetos seniles, lo cual implica dificultades en el recobro de la información almacenada.

El anciano se encuentra en especial desventaja frente al joven cuando el material se presenta con velocidades altas y existe un tiempo limitado para responder. La lenificación en el procesamiento de la información contribuye significativamente con una ejecución pobre en pruebas de memoria (Diamond et al., 2000). Arenberg (1980) comparó el aprendizaje en ancianos cuando la información era presentada con tasas altas y bajas, y halló que los sujetos se comportaban como amnésicos en la primera condición, mientras que en la segunda tendían más a comportarse como los sujetos jóvenes. Entre los jóvenes la tasa de presentación no constituía un factor crítico en la probabilidad de retención, como sí sucedía en el anciano.

La capacidad de la memoria operativa o memoria de trabajo es otro tipo de memoria que parece alterarse con la edad. Este tipo de memoria se refiere a la capacidad para procesar información mientras se mantienen en memoria reciente los resultados de ese procesamiento, las metas y las estrategias utilizadas (Raz, 2000). Este tipo de memoria le permite al individuo manejar o estar “en linea” (*on line*) con respecto a varios tipos de información. Así, por ejemplo, al mismo tiempo que se lee una oración y se entiende su significado se recuerda la última palabra de la oración leída. La capacidad de memoria operativa sería aquí definida como el mayor número de palabras de la oración que son correctamente leídas con capacidad par recordar la ultima palabra de la frase. Algunos estudios sugieren que la reducción de la capacidad de memoria de trabajo limita la capacidad para que simultáneamente se pueda almacenar,

monitorear y manipular información (Schneider & Pichona-Fuller, 2000).

La reducción en la memoria reciente se relaciona no solo con la lentificación en el proceso de almacenamiento sino también con la reducción en las estrategias de metamemoria. Los sujetos necesitan más tiempo y un número mayor de ensayos para aprender material verbal, y con frecuencia no utilizan adecuadamente estrategias de almacenamiento ni de recuperación de la información. Cuando el proceso de almacenamiento es frágil se incrementan los agentes interferentes. Es normal la presencia de cierta interferencia proactiva y retroactiva en el proceso de retención al igual que dificultades para inhibir lo irrelevante. Sin embargo, estos factores interferentes parecen estar incrementados en la senectud. Se describen dificultades en la memoria para actividades de la vida diaria: localización de objetos, reconocimiento de caras y lugares, y aprendizaje de nuevas rutas.

En general, la memoria no verbal (al igual que las habilidades no verbales) se presenta una caída más acelerada durante el envejecimiento normal. Las Tablas 4 y 5 presentan los puntajes a diferentes edades obtenidos en una prueba típica de memoria verbal (Memoria Lógica) y en una prueba típica de memoria no verbal (evocación de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth). Se observa que en entre el rango 56-60 años y > 75 años, la memoria verbal medida a través de la prueba de memoria lógica se decrementa en aproximadamente un 10%, la memoria no verbal medida a través de la evocación inmediata de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth se deteriora en aproximadamente un 40%.

Tabla 4.
Puntajes observados en diferentes edades y niveles educacionales en la subprueba de Memoria Lógica de la Escala de Memoria de Wechsler (Ardila & Rosselli, 1989). Se señala el porcentaje recordado en la condición de evocación diferida.

		Edad				
Nivel educacional		**56-60**	**61-65**	**66-70**	**71-75**	**> 75**
0 - 5 años	inmediata	12.43	11.29	11.05	10.75	9.32
	diferida	11.11	10.67	10.21	8.79	7.55
		(89%)	(94%)	(92%)	(82%)	(81%)
6 - 12 años	inmediata	13.96	13.46	12.22	12.09	10.91
	diferida	12.50	12.00	11.46	10.23	8.74
		(90%)	(89%)	(93%)	(85%)	(80%)
> 12 años	inmediata	14.94	14.87	13.63	12.82	12.52
	diferida	13.71	12.90	11.85	11.20	10.67
		(92%)	(87%)	(87%)	(87%)	(85%)

La presencia de dificultades en la cronología de los eventos (memoria temporal o secuencial) es otra característica del envejecimiento. La dimensión temporal de la memoria se reduce notoriamente durante el envejecimiento normal, pero muy especialmente durante el envejecimiento patológico.

Las dificultades en la memoria reciente pueden también ser secundarias a otros

defectos cognoscitivos. Horn (1982) demuestra que el deterioro en la memoria del anciano es uno más de los componentes que caracterizan un deterioro global asociado con la edad. La lentificación en todos los procesos cognoscitivos puede reducir el proceso de memoria. Es evidente, sin embargo, que los puntajes no sólo dependen de la edad del sujeto, sino también de su nivel educacional (Ardila & Rosselli, 1989; Loewenstein et al., 1992). Hay factores educacionales y culturales que pueden potencialmente afectar la ejecución en pruebas neuropsicológicas.

El reconocimiento de un deterioro en la memoria reciente correlativa con la edad, independiente de un deterioro cognoscitivo global, ha sido definido como "olvido senil benigno" o *age-associated memory impairment* (Cummings & Benson, 1993). Crook y colaboradores (1986) presentan los criterios de diagnóstico diferencial entre las alteraciones de memoria ligadas al envejecimiento normal y aquellas indicadoras de demencia:

1) Durante el envejecimiento normal se observan fallas discretas en la memoria particularmente en personas mayores de 50 años.
2) En el olvido senil benigno las quejas de memoria se reflejan en actividades de la vida diaria: olvido de nombres, números telefónicos, dificultad para recordar información en forma inmediata, y similares.
3) El defecto de memoria debe tener una evolución gradualmente lenta, sin un empeoramiento acelerado durante los últimos meses.
4) En el olvido senil benigno el desempeño en pruebas de memoria debe encontrarse hasta a una desviación estándar por debajo de la media para adultos normales.
5) Existe evidencia de un funcionamiento intelectual global adecuado, mostrando un desempeño normal -de acuerdo con la edad- en pruebas de inteligencia.
6) Hay ausencia de signos de demencia.

Tabla 5.
Puntajes observados en diferentes edades y niveles educacionales en la evocación inmediata de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth (Ardila & Rosselli, 2003).

		Edad				
Nivel educacional		**56-60**	**61-65**	**66-70**	**71-75**	**> 75**
0 - 5 años	**copia**	**23.48**	**22.57**	**18.78**	**15.60**	**14.07**
	inmediata	**11.23**	**9.12**	**6.92**	**5.13**	**3.55**
		(47%)	**(40%)**	**(38%)**	**(32%)**	**(25%)**
6 - 12 años	**copia**	**28.94**	**27.01**	**24.07**	**21.72**	**17.42**
	inmediata	**14.36**	**12.05**	**9.74**	**7.36**	**4.45**
		(49%)	**(44%)**	**(40%)**	**(33%)**	**(25%)**
> 12 años	**copia**	**32.33**	**31.57**	**30.32**	**25.66**	**20.50**
	inmediata	**16.71**	**14.70**	**12.63**	**10.63**	**7.24**
		(50%)	**(45%)**	**(40%)**	**(38%)**	**(35%)**

Crook y colaboradores (1986) proponen el diagnóstico de “deterioro de memoria asociada con la edad” para aquellos pacientes que se quejan de fallas de memoria y cumplen los criterios arriba mencionados. La existencia de un síndrome de deterioro de memoria sin alteraciones en otras habilidades cognoscitivas ha sido confirmada por diversos autores. Estos pacientes parecen beneficiarse de técnicas de recobro por reconocimiento, mientras que fallan en pruebas de recobro libre. En 1991, Flicker, Ferris y Reisberg utilizaron el término de “trastorno cognoscitivo leve” (*mild cognitive impairment*) para referirse a individuos con alteraciones importantes en la memoria, pero con un funcionamiento adecuado en las actividades de la vida diaria. Recientemente se ha sugerido que el trastorno cognoscitivo leve constituye, en la mayoría de los casos, una etapa inicial de la demencia de tipo Alzheimer (Smith & Rush, 2006).

Las dificultades en la memoria en sujetos normales pueden ser compensadas con otras estrategias cognoscitivas que permiten superar parcialmente los defectos de memoria. En algunos ancianos, sin embargo, los defectos en la memoria reciente pueden afectar su desempeño de la vida diaria, al olvidar nombres de personas que acaban de conocer o actividades que deben realizar. Algunos sujetos aceptan los cambios de memoria como cualquier otra limitación que se asocia con el envejecimiento. Para otros, sin embargo, se convierte en una fuente de ansiedad, con un temor permanente de estar sufriendo un proceso de deterioro patológico.

Es importante enfatizar que existen marcadas diferencias individuales en el deterioro de la memoria dependiente de la edad (Dixon, Hertzog, Friesen, & Hultsch, 1993; Sinnett & Holen, 1999). No todos los ancianos presentan un deterioro benigno equivalente de la memoria. En tanto que en algunos puede ser particularmente evidente, en otros su importancia es menor. Igualmente no todos los tipos de memoria presentan los mismos cambios con el envejecimiento. Las memorias que se han establecido hace mucho tiempo en memoria remota tienden a permanecer y pueden ser recobrados mientras que los eventos más recientes están más alterados tanto en su almacenamiento como en su evocación (Zacs, Hasher, & Li, 2000).

Se han propuesto diferentes explicaciones teóricas de las alteraciones de la memoria durante el envejecimiento. En primer lugar, se ha dicho que estas fallas de memoria son consecuencia de una reducción en la capacidad de procesamiento de la información, reflejada en una disminución en la capacidad de memoria operativa y de atención. Igualmente se ha propuesto que con la edad los recursos personales autogenerados (*self-iniciative*) para almacenar y recobrar información general y, en especial, novedosa, están disminuidos. Es decir el individuo va perdiendo la habilidad para hacer asociaciones entre nuevos aprendizajes para realizar planes de recobro o evocación. Si el individuo recibe ayudas externas, como claves de recobro, puede compensar estas fallas en su autoiniciativa de recobro de la información. Es por eso que las personas seniles se benefician con pruebas que utilizan estrategias de reconocimientos y ejecutan muy pobremente en pruebas de recobro libre (Zacs et al., 2000).

Una segunda explicación a la caída de la memoria durante la tercera edad es la lentificación que se observa en el

procesamiento de la información. Esta lenificación, principalmente observada en la percepción, puede generar una disminución cognoscitiva generalizada incluyendo las habilidades de memoria. Salthouse (1992) propuso dos mecanismos subyacentes a esta lentificación en el procesamiento de la información. En primer lugar, el envejecimiento reduce el mecanismo que posibilita realizar actividades en un tiempo restringido y, en segundo lugar, reduce el mecanismo de simultaneidad que hace que los resultados de procesos cognoscitivos inmediatamente anteriores no se pueden utilizar porque se han perdido.

La tercera explicación se relaciona con una reducción en el proceso inhibitorio de la atención sobre los procesos de memoria de trabajo (Hasher, Zacks, & Rahhal, 1999). De acuerdo con esta explicación, el envejecimiento se caracterizaría por la presencia de información irrelevante, y por una reducción en el autocontrol de los procesos llevados a cabo durante la memoria operativa o de trabajo. Esta falta de control inhibitorio congestionaría la capacidad de la memoria de trabajo disminuyendo su eficiencia en el almacenamiento de nueva información e incrementando la posibilidad de interferencia en el proceso de recobro de la información.

La cuarta y última explicación de la caída de memoria en el envejecimiento es la reducción en el recobro de las características contextuales de experiencias vividas y de la fuente de esas memorias (Zacs et al., 2000). La memoria de cualquier evento requiere de nexos entre las características del evento y la situación que lo rodea. Quizás en el envejecimiento estos nexos, de origen perceptual o cognoscitivos están debilitados.

- Tiempos de Reacción y Atención

La lentificación de las respuestas constituye una característica central del proceso de envejecimiento. El nivel general de actividad motora disminuye y los ancianos se observan lentos en sus respuestas.

El tiempo de reacción (TR) se refiere a la latencia de una respuesta. Es el tiempo que media entre la presentación de un estímulo y la aparición de la respuesta correspondiente. Las tareas de tiempo de reacción simple miden la velocidad de respuesta ante la presencia de un estímulo específico. Se le presenta al sujeto un estímulo cualquiera (i.e., una luz, un sonido, etc.) al cual debe responder oprimiendo un botón o bajando una palanca. Mientras que las tareas de tiempo de reacción selectivas (TRS) exigen la selección de una respuesta entre varias, después de haberse presentado el estímulo. El TR representa una medida sencilla que se correlaciona con la edad: tiende a estar incrementado en niños y a disminuir progresivamente con la maduración cerebral, para volver a incrementarse durante la senectud. Cuando se introduce un reconocimiento activo, como es el caso del TRS, las latencias aumentan para todos los grupos de edades. Este incremento, sin embargo, es especialmente notorio en los extremos (niños y ancianos).

El TR se ha correlacionado con la lentificación motora que se observa durante el envejecimiento, y parece ser particularmente cierto por encima de los 70 años (Bleecker, Bolla-Wilson, AgNueva, & Meyers, 1987). Esta lentificación parece producirse de manera diferencial en hombres y en mujeres. Bleecker y colaboradores estudiaron el TR en 176 adultos hombres y mujeres, con edades entre los 40 y los 90 años. Los hombres

fueron consistentemente más rápidos que las mujeres en todos los grupos de edad. Los hombres presentaron un incremento en los TR después de los 80 años, mientras que en el grupo de mujeres este incremento era observable una década antes.

Las dificultades atencionales han sido particularmente estudiadas en pacientes con DTA. Craik (2004) demostró alteraciones atencionales en sujetos seniles normales, utilizando tareas de atención divida (como puede lograrse con el método de audición dicótica). Los jóvenes producen un 83% de respuestas correctas, mientras que los ancianos sólo un 29%, indicando una disminución en tal habilidad. Sin embargo, los procesos atencionales, la capacidad para concentrarse, la atención selectiva y la distractibilidad no han sido aún adecuadamente estudiados durante el envejecimiento normal. La Tabla 6 presenta los puntajes en las diferentes pruebas de atención incluidas en la batería breve Neuropsi (Dígitos Inversos, Detección Visual y 20 menos 3) en diferentes grupos de edad y con niveles educacionales extremos (analfabetas y 10-24 años de educación) (Ostrosky, Ardila, & Rosselli, 1999).

- Lenguaje

El desempeño en pruebas verbales no presenta mucha variación con el paso del tiempo. Como norma general, se asume que los procesos verbales son bastante resistentes al envejecimiento, en contraposición con los conocimientos experienciales y las habilidades espaciales. En general, la memoria semántica se conserva durante la senectud en tanto que la memoria episódica sufre un mayor deterioro (Mitrushina et al., 1999). Este patrón tipo de envejecimiento (mejor conservación de las habilidades verbales y mayor decremento de las habilidades no verbales) podría no ser válido en sujetos analfabetos, lo que llevaría a suponer que tampoco sea necesariamente válido en todas las culturas; o en otras palabras, que lo que se reconoce como patrón típico de envejecimiento sea válido solamente dentro de determinadas condiciones culturales.

Tabla 6.
Promedios y desviaciones estándar en las tres pruebas atencionales incluidas en el Neuropsi en diferentes rangos de edad y distintos niveles educacionales (Ostrosky et al., 1999).

	Edad (años)			
	16-30	31-50	51-65	66-85
Analfabetas				
Dígitos inversos	2.2 (1.1)	2.8 (1.1)	2.9 (1.0)	2.7 (0.9)
Detección visual	11.4 (3.5)	11.1 (3.6)	10.0 (4.3)	7.5 (5.6)
20 menos 3	2.2 (1.6)	3.8 (1.5)	3.1 (1.8)	2.9 (1.8)
10-24 años de educación				
Dígitos inversos	4.3 (0.9)	4.4 (0.9)	4.0 (0.9)	3.9 (1.0)
Detección visual	14.0 (2.5)	14.3 (2.6)	12.9 (2.7)	10.9 (2.9)
20 menos 3	4.7 (0.8)	4.7 (0.7)	4.9 (0.4)	4.8 (0.6)

En general se acepta que los efectos de la edad sobre el lenguaje no son evidentes sino a partir de la octava década de la vida. Sin embargo, algunos cambios sutiles comienzan a observarse después de la sexta década. Botwinick, West y Storandt (1975) compararon la ejecución en la subprueba de Vocabulario de la Escala de Inteligencia de Weschler entre jóvenes y ancianos. Encontraron, que a pesar de que los ancianos producían definiciones adecuadas, éstas eran cualitativamente inferiores a las producidas por los jóvenes, tanto con relación al tipo de descripciones, como en la utilización de sinónimos. La Figura 3 muestra los puntajes en la subprueba de Vocabulario de la Escala de Inteligencia de Wechsler observados a diferentes edades; se observa que los puntajes comienzan a disminuir a partir del rango 55-64 años. Sin embargo, Mitrushina et al (1999) estudiaron cualitativamente las respuestas a la misma prueba de vocabulario en 156 sujetos con edades comprendidas entre los 58 y los 85 años y no encontraron correlaciones significativas entre la calidad de las respuestas y la edad.

- Fluidez verbal

Los resultados obtenidos en los estudios sobre memoria semántica no siempre han sido consistentes. Cerella y Fozard (1984) y Mitchell y Perlmutter (1986) no encuentran ningún decremento léxico asociado con el envejecimiento. Cerella y Fozard demuestran alguna estabilidad en el proceso de registro y evocación de información semántica. Más aún, funciones lingüísticas como el estilo narrativo pueden mejorar y volverse más complejas y sofisticadas con la edad avanzada. Sin embargo, otros autores han encontrado que la edad afecta la fluidez verbal dentro de categorías semánticas (i.e., animales) más que la producción de palabras dentro de categorías fonológicas (Tombough, Kosak, & Rees, 1999) demostrando que de alguna manera la memoria semántica es más sensible al envejecimiento.

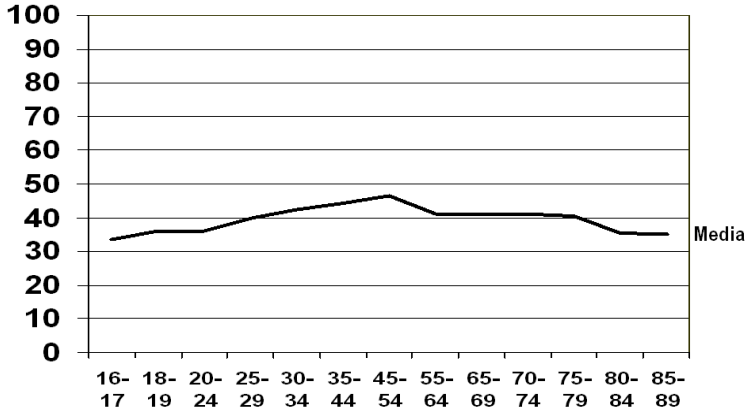


Figura 3. Puntajes promedios observados en la Escala de Inteligencia de Wechsler, tercera edición, en la subprueba de Vocabulario (según Ardila, 2007).

Los ancianos normales muestran, sin embargo, defectos discretos en su habilidad para hallar palabras. Se puede además encontrar una tendencia a la reducción en el repertorio léxico y un incremento en los tiempos necesarios para recuperar

información verbal. La habilidad para nominar está claramente reducida durante el envejecimiento, en particular después de la séptima década (Wingfield & Stine-Morrow, 2000). Esta dificultad es especialmente notoria en las latencias más largas para encontrar las palabras, y por el fenómeno de la punta de la lengua. Este ultimo fenómeno se caracteriza por la sensación que el sujeto describe de saber la palabra pero no poderla recobrar, y se describe incluso en personas en los treintas. La Tabla 7 presenta los puntajes obtenidos por sujetos de diferentes niveles educacionales y distintas edades en una prueba de denominación.

Tabla 7.
Habilidad para hallar nombres (denominar) en diferentes rangos de edad. El puntaje máximo fue 45 puntos. Los datos se obtuvieron en con una muestra de 346 sujetos normales (Ardila et al., 1989).

		Edad (años)				
Nivel educacional		56-60	61-65	66-70	71-75	> 75
0-5 años	hombres	43.64	42.09	42.50	41.33	38.30
	mujeres	39.88	40.10	41.00	38.50	37.10
6 -12 años	hombres	44.58	43.50	42.23	42.45	39.82
	mujeres	41.92	43.58	42.55	40.82	39.33
> 12 año	hombres	44.17	44.80	44.25	44.10	43.80
	mujeres	43.92	44.18	43.57	42.60	42.82

Es claro que las funciones lingüísticas se ven relativamente poco afectadas por el envejecimiento normal. La desintegración del lenguaje puede considerarse como un signo importante de deterioro patológico. En las demencias seniles (DTA) se observa un franco deterioro léxico evidente en la dificultad para encontrar palabras (anomia), con una conservación relativa de la organización gramatical de las frases. En estados avanzados de demencia, el lenguaje se puede convertir en un habla vacía, carente de palabras de contenido semántico, para terminar finalmente en un estado de semi-mutismo o incluso mutismo.

- Inteligencia

El término “inteligencia” es difícil de definir. Sin embargo, no existe duda de que, al menos en su acepción psicométrica, algunos de los componentes de la inteligencia decaen con la edad, en tanto que otros se mantienen estables e incluso incrementan con el transcurso del tiempo. En términos generales se considera que los puntajes en aquellas subpruebas que miden habilidades verbales y que se incluyen dentro de la llamada “inteligencia cristalizada” tienden a mantenerse estables e incluso a progresar; por el contrario, los puntajes en pruebas visomotoras y de razonamiento espacial, que constituyen la llamada “inteligencia fluida” alcanzan un máximo en algún momento de la adultez, y después inician un descenso rápido a lo largo de la tercera edad.

La inteligencia cristalizada (como es típicamente la información general y el vocabulario) se utiliza para expresar conocimientos previamente adquiridos. La inteligencia fluida permite la utilización de la información actual en la solución de nuevos

problemas. El joven aventajará al anciano específicamente en aquellas tareas y problemas que requieren la utilización versátil de la información actual (inteligencia fluida), en tanto que el adulto se valdría más en la solución de problemas de experiencias y conocimientos previos (inteligencia cristalizada), mostrándose progresivamente menos hábil para adaptarse a nuevas tareas cognoscitivas.

Un factor básico con relación a los cambios observados en la ejecución de tareas intelectuales se refiere a la velocidad. Siempre que se utilizan límites de tiempo, las personas mayores tienden a estar en desventaja. La edad acarrea una lentificación evidente en el procesamiento de la información. Pero no sólo la lentificación es responsable del decremento en ciertas tareas intelectuales; otros dos factores adicionales también se relacionan con la disminución en la ejecución en pruebas intelectuales durante la vejez: (1) si se trata de una tarea que permita variabilidad en su enfoque, más cambios compensatorios en su solución y no formas rígidas (o límites de tiempo), la ejecución tiende a mejorar en ancianos; y (2) los ancianos se muestran sistemáticamente inferiores a los jóvenes en la realización de tareas poco significativas o sin sentido. Esto probablemente se relacione con el enfoque más pragmático que tiene el anciano de solucionar diferentes tipos de problemas.

Las habilidades intelectuales varían a través del tiempo y así mismo los puntajes en pruebas de evaluación neuropsicológica: durante las primeras décadas de la vida los puntajes en pruebas cognoscitivas aumentan hasta cierto rango de edad; luego presentan una estabilización relativa, y a partir de cierto punto comienzan a caer (Lezak, Howieson, Lorning, Hannay, & Fischer, 2004; Spreen & Strauss, 2006). Sin embargo, el patrón específico depende de la habilidad en particular. Como un ejemplo de evaluación intelectual, la Tabla 7 presenta los puntajes medios, y las desviaciones estándar en las diferentes subpruebas de la Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos en su tercera edición.

En general se observa que las habilidades de tipo verbal (por ejemplo, Vocabulario, Información, etc.) progresan hasta la quinta y aún la sexta década de la vida, y luego sus puntajes decaen. En las habilidades de tipo no verbal (i.e., Figuras Incompletas, Cubos, etc.), el puntaje máximo se obtiene a una edad más temprana y luego se observa una disminución progresiva a través de las edades. La Tabla 8 presenta la jerarquía de cambios en las diferentes subpruebas de la Escala de Inteligencia de Wechsler, tercera edición: la subpruebas que más y menos cambian con la edad.

El desempeño en pruebas neuropsicológicas está claramente influido por la variable nivel educativo (Ardila et al., 2010). Los ancianos con mayor educación presentan una ejecución superior a aquellos con niveles educativos más bajos (Bornstein & Suga, 1988). Tales diferencias relacionadas con el nivel instruccional son válidas a través de toda la vida, incluida la senectud.

Tabla 7.
Puntajes directos promedio y desviaciones estándar (DE) en las diferentes subpruebas del WAIS-III. Se señala en rojo el rango de edad en que se obtienen los puntajes más altos (adaptado de Ardila, 2007).

	Edad	16-17	18-19	20-24	25-29	30-34	35-44	45-54	55-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89
Vocabulario	x	33.5	36.0	36.0	40.0	42.5	44.4	46.5	41.0	41.0	41.0	40.5	35.5	35.0
	(d.e)	11.7	12.7	12.0	12.2	12.5	13.0	13.0	13.8	13.8	13.5	12.5	13.5	13.0
Similitudes	x	22.0	22.5	22.5	22.5	23.5	23.5	23.5	21.0	20.0	20.0	19.5	17.5	16.5
	(d.e)	5.5	5.5	5.5	5.7	5.7	5.7	6.5	6.7	6.5	6.0	6.0	6.2	6.0
Aritmética	x	12.0	12.0	12.5	12.5	13.0	13.5	14.5	13.5	12.5	12.5	12.0	11.0	10.0
	(d.e)	3.5	3.5	4.0	4.5	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.7	3.0	3.0
Dígitos	x	17.5	17.5	17.5	17.5	17.0	17.0	17.0	16.0	16.0	15.0	15.0	14.5	14.0
	(d.e)	4.2	4.2	4.5	4.5	4.2	4.2	4.2	4.5	4.2	3.2	4.0	3.7	3.2
Información	x	14.5	14.5	14.5	14.5	15.5	16.5	17.5	16.5	16.5	16.5	15.5	13.5	13.5
	(d.e)	5.5	5.7	5.7	5.7	6.0	5.7	5.7	6.0	6.0	5.7	6.0	5.5	5.5
Comprensión	x	17.5	18.5	18.5	19.5	20.5	21.5	22.5	20.5	20.5	20.5	19.5	17.5	16.5
	(d.e)	5.7	5.7	6.0	5.7	6.0	5.5	5.7	6.0	6.0	5.7	5.7	6.0	5.7
Letras-Números	x	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	10.0	9.0	9.0	8.0	8.0	7.0	6.0
	(d.e)	2.5	3.0	3.0	2.7	2.5	2.5	3.0	2.5	2.7	2.5	2.5	3.0	3.0
Fig. Incompletas	x	20.5	20.5	20.5	20.5	20.5	20.5	20.0	19.5	17.5	16.5	16.5	15.5	14.5
	(d.e)	3.0	3.0	3.0	3.0	2.7	2.7	3.0	4.2	5.2	4.7	4.2	4.7	4.7
Claves	x	77	81	80	78	77	75	70	61	54	51	47	42	35
	(d.e)	15.7	16.0	16.2	15.5	16.0	16.5	15.2	15.0	15.0	14.7	14.5	15.0	14.2
Cubos	x	41.5	41.5	41.5	41.5	41.0	40.5	36.5	33.5	29.5	28.5	26.5	25.0	24.0
	(d.e)	13.5	13.5	13.5	13.5	13.2	13.0	12.0	12.0	11.7	10.0	9.0	8.0	8.0
Matrices	x	17.5	16.5	16.5	16.5	16.5	15.5	13.5	12.5	10.5	9.0	9.0	7.5	7.0
	(d.e)	4.0	4.7	4.7	4.7	5.0	5.2	5.5	6.0	4.5	4.5	4.0	3.7	3.2
Historietas	x	15.5	15.5	15.5	15.5	15.5	14.5	13.5	12.5	10.5	8.5	8.0	6.5	4.5
	(d.e)	4.2	4.2	4.2	4.5	4.2	4.7	5.0	4.7	5.7	5.0	4.2	4.5	3.7
Búsqueda de símbolos	x	34.0	35.5	34.5	34.5	33.0	32.5	29.0	26.0	22.5	22.0	19.5	16.0	15.0
	(d.e)	9.7	9.5	9.2	9.2	9.0	8.5	7.5	8.0	8.7	7.5	6.0	7.0	7.0
Rompecabezas	x	34.5	35.0	35.0	35.0	35.0	33.5	29.0	27.5	23.5	22.5	21.5	18.5	18.5
	(d.e)	10.0	10.2	10.2	10.2	10.2	11.5	7.5	10.0	9.5	8.0	7.7	6.5	6.2

Tabla 8.
Jerarquía de los cambios cognoscitivos asociados con la edad (medias); la subprueba cuyos puntajes menos cambian con la edad es la subprueba de Dígitos (el puntaje mínimo es el 80% del puntaje máximo) y la subprueba cuyos puntajes mas cambian con la edad es la subprueba Historitas (el puntaje mínimo es el 29% del puntaje máximo).

Subprueba	Porcentaje de diferencia entre el puntaje mas alto y el puntaje mas bajo	
Dígitos	80%	Disminución mínima con la edad
Información	77%	
Vocabulario	75%	
Comprensión	73%	
Figuras Incompletas	71%	
Similitudes	70%	
Aritmética	69%	
Cubos	58%	
Secuencia L-N	54%	
Rompecabezas	53%	
Búsquela de Símbolos	44%	
Digito-Símbolos	43%	
Matrices	40%	
Historietas	29%	Disminución máxima con la edad

Conclusiones

1) Los cambios cognoscitivos asociados con el envejecimiento se inician alrededor de la cuarta o quinta década de la vida, pero se hacen evidentes en la memoria y las habilidades espaciales a partir de la sexta década y en las habilidades verbales a partir de la octava década.

2) Existen diferencias individuales importantes. En tanto que algunos sujetos permanecen activos y sus habilidades cognoscitivas muestran una relativa conservación, otros muestran cambios evidentes desde la quinta o sexta década de la vida.

3) Las habilidades visomotoras, visoespaciales y construccionales, y en general las habilidades de "inteligencia fluída" tienden a presentar una caída relativamente prematura. Las habilidades verbales, el conocimiento general y otras habilidades "cristalizadas" muestra una conservación notoriamente mayor.

4) El envejecimiento se asocia con una lentificación general, y todas las tareas dependientes del tiempo tienden a decaer durante el proceso normal de envejecimiento.

5) Las dificultades en la memoria representan la queja más frecuente observada durante el envejecimiento normal. La memoria inmediata y a corto plaza tiende a conservarse, en tanto que el proceso de establecimiento de huellas de memoria a largo plazo tiende a ser defectuoso. Amnesia anterógrada. Se ha observado que las fallas de memoria pueden representar un predictor significativo de demencia.

6) Dada la dispersión significativa que existe, es razonable suponer que es posible desarrollar estrategias que ayuden a mantener una actividad cognoscitiva óptima durante tiempos mayores. No solamente es necesario comprender cómo envejecemos desde el punto de vista cognoscitivo, sino también, como podemos controlar –al menos parcialmente, ese envejecimiento.

Referencias

Albert, M. S. (1988). *Cognitive Function*. En M. S. Albert & M. B. Moss (Eds.), *Geriatric Neuropsychology* (pp. 125-163). Nueva York: Guilford.

Ardila, A. (2007). Normal aging increases cognitive heterogeneity: Analysis of dispersion in WAIS-III scores across age. *Archives of Clinical Neuropsychology, 22,* 1003-1011.

Ardila, A., Bertolucci, P. H. , Braga, L.W., Castro-Caldas, A., Judd, T., Kosmidis, M.H., et al. (2010). Illiteracy: Neuropsychology of cognition without reading. *Archives of Clinical Neuropsychology, 25*, 689-712.

Ardila, A., & Rosselli, M. (1989). Neuropsychological characteristics of normal aging. *Developmental Neuropsychology, 5*, 307-320.

Ardila, A., & Rosselli, M. (2003). Educational effects on the ROCF performance. En J. Knight & E. Kaplan (Eds.), *Rey-Osterrieth Complex Figure Handbook* (pp. 237-266). New York: Psychological Assessment Resources.

Arenberg, D. (1980) Comments on the process that account for memory declines with age. En L. W. Poon, J. L. Fozard, L. S. Cermak, D. Arenberg & L. W. Thompson (Eds.), *Nueva directions in memory and aging* (pp. 89-114). Hillsdale, N. J.:

Lawrence Erlbaum Associates.

Backman, L., Small, B. J., & Wahlin, A. (2000). Cognitive functioning in very old. En F. I. M. Crack, & T. A. Salthouse (Eds.), *The handbook of aging and cognition* (pp. 114-149). Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.

Bleecker, M. L., Bolla-Wilson, K., AgNueva, J., & Meyers, D. A. (1987). Simple visual reaction time: sex and age differences. *Developmental Neuropsychology, 3*, 165-172.

Bornstein, R. A., & Suga, L. J. (1988). Educational level and neuropsychological performance in healthy elderly subjects. *Developmental Neuropsychology, 4,* 17-22.

Botwinck, J. (1981). Neuropsychology of aging. En S. B. Filskov & T. J. Boll (Eds.), *Handbook of Clinical Neuropsychology* (pp. 221-254). Nueva York: John Wiley and Sons.

Botwinck, J., West, R. & Storandt, M. (1975). Qualitative vocabulary test responses and age. *The Journal of Gerontology,* 30, 574-577.

Cerella, J., & Fozard, J. L. (1984). Lexical access and age. *Developmental Psychology*, *20*, 235-243.

Craik (Eds.). (2004). *The Oxford Handbook of Memory.* New York: Oxford University Press.

Crook, T., Bartus, R. T., Ferris, S. H., Whitehouse, P., Cohen, G. D., & Gershon, S. (1986). Age associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Developmental Neuropsychology, 2,* 261-276.

Cummings J. L., & Benson D. F. (1993). *Dementia: A clinical approach* (2a. ed.). London: Butterworths.

Diamond, B. J., DeLuca, J., Rosenthal, D., Vlad, R., Davis, K., Lucas, G., Noskin, O., & Richards, J. A. (2000). Information processing in older versus younger adults: Accuracy versus speed. *International Journal of Rehabilitation and Health, 5*, 55-64.

Dixon, R. A., Hertzog, C., Friesen, I. C., & Hultsch, D. F. (1993). Assessment of intraindividual change in text recall of elderly adults. En H. H. Brownell & Y. Joanette (Eds.), *Narrative discourse in neuropsychologically impaired and normal adults* (pp. 233-255). San Diego, CA: Singular Publishing Books.

Eslinger, P. J., Pepin, L., & Benton, A. L. (1988). Different patterns of visual memory errors occur with aging and dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 10*, 60-61.

Federal Interagency Forum on Aging-Related Statistics (2010). *Older Americans 2010. Key indicators of Wellbeing.* Washington D.C.: US government printing office.

Flicker, C., Ferris, S.H., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia. *Neurology, 41*, 1006-1009.

Jenkyn L. R., & Reeves A. G. (1981). Neurologic signs in uncomplicated aging

(senescence). *Seminars of Neurology, 1*, 21-30.

Horn, J. L. (1982). The theory of fluid and crystallized intelligence in relation to concepts of cognitive psychology and aging in adulthood. En F. I. M. Craik y S. Trehub (Eds.), *Aging and cognitive processes* (pp. 93-125). Nueva York: Plenum Press.

Hasher, L., Zacks, R. T., & Rahhal, T. A. (1999). Timing, instructions, and inhibitory control: some missing factors in the age and memory debate. *Gerontology, 45,* 355-357.

Lezak, M. D., Howieson. D, B., Loring, D. W., Hannay, H. J., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4a. ed.). New York: Oxford University Press.

Loewenstein, D. A., Ardila, A., Rosselli, M., Hayden, S., Duara, R., Berkowitz, N., et al. (1992). A comparative analysis of functional status among Spanish and English-speaking patients with dementia. *Journal of Gerontology, 47*, 389-394.

Mitchell, D. B., & Perlmutter, M. (1986). Semantic activation and episodic memory: Age similarities and differences. *Developmental Psychology*, *22*, 86-94.

Mitrushina, M.N., Boone, K.B., & D'Elia, L.F. (1999). *Handbook of normative data for neuropsychological assessment*. New York: Oxford

Nussbaum, P.D. (1997). *Handbook of Neuropsychology and Aging*. New York: Plenum Press.

Ostrosky, F., Ardila, A. & Rosselli, M. (1999). "Neuropsi". A brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Journal of the International Neuropsychological Society, 5*, 413-433.

Raz, N. (2000). Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings. En F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *The Handbook of Aging and Cognition* (pp. 176-198). Mahawah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.

Salthouse, T. A. (1992). What do adult age differences in the Digit Symbol Substitution test reflect? *Journal of Gerontology: Psychological Sciences, 47*, 121-128.

Schneider, B. A., & Pichona-Fuller, M. K. (2000) Implications of perceptual deterioration for cognitive aging research. En F. I. M. Crack & T. A. Salthouse (Eds.), *The Handbook of Aging and Cognition* (pp. 177-201). Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates

Sinnett, E. R, & Holen, M. C. (1999). Assessment of memory functioning among an aging sample. *Psychological Reports, 84*, 339-350.

Smith, G., & Rish, R. (2006). Normal aging and mild cognitive impairment. En D. K. Attix & K. A. Welsh-Bohmer. *Geriatric Neuropsychology: Assessment and intervention* (pp. 43-76). Nueva York: Oxford University Press.

Spreen, O., & Strauss, E. (2006). *A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms and commentary* (3a. ed.). New York: Oxford University Press.

Tombough, T. N., Kosak, J., & Rees, L. (1999). Normative data stratified by age and

education for two measures of verbal fluency: An overview of the neuropsychological component of the Canadian study of health and aging. *Archives of Clinical Neuropsychology, 14*, 167-177.

Walsh, D. A. (1975). Age difference in memory and learning. En D. S. Wooddruff & J. E. Berren (eds.). *Aging* (pp. 210-243). Nueva York: Van Nostrand Co.

Wilson, R. S., Bennett, D. A., & Swartzendruber, A. (2000). Age-related change in cognitive function. En F. I. M. Crack & T. A. Salthouse (Eds.), *The Handbook of Aging and Cognition* (pp. 88-109). Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.

Wingfield, A., & Stine-Morrow, E. A. L.(2000). Language and speech. En F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *The handbook of aging and cognition* (pp. 166-191). Mahawah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.

Zacs, R. T., Hasher, L., & Li, K. Z. (2000). Human memory. En F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds). *The handbook of aging and cognition* (pp. 22-54). Mahawah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.

Cambios Cerebrales en el Envejecimiento Normal y Patológico

Dámaso Crespo-Santiago

Biogerontología, Departamento de Anatomía y Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria. Cantabria, España.

Carlos Fernández-Viadero

Biogerontología, Departamento de Anatomía y Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria y Hospital Psiquiátrico Parayas, Consejería de Sanidad, Gobierno de Cantabria. Cantabria, España.

Correspondencia: Dr. Dámaso Crespo Santiago. Biogerontología, Departamento de Anatomía y Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria. Avenida del Cardenal Herrera Oria s/n. 39009. Santander, España. Fax: (+34) 942-20-19-03. Correo electrónico: damaso.crespo@unican.es

Resumen

El envejecimiento cerebral debe ser entendido dentro del contexto del envejecimiento del organismo humano en su conjunto. Las neuronas representan el sustrato morfológico de la actividad cerebral donde, además, hay otras poblaciones celulares que modulan dicha actividad. Las células gliales en sus diversas variedades y la circulación sanguínea cerebral juegan un papel fundamental es la fisiología neural. La acción de los radicales libres de oxígeno sobre determinadas biomoléculas altera la actividad neuronal, fundamentalmente, en la etapa de envejecimiento. El envejecimiento puede determinar la aparición de enfermedades neurodegenerativas. La neurodegeneración altera la función neural y se relaciona con el deterioro cognitivo. Entre las enfermedades neurodegenerativas que cursan con deterioro cognitivo progresivo que concluye en demencia se encuentra la enfermedad de Alzheimer. Un estilo de vida saludable y una potenciación de la actividad mental ayudan a incrementar la reserva cognitiva y así prevenir el riesgo de deterioro cognitivo asociado al envejecimiento.

Palabras clave: Envejecimiento, cerebro, neurona, radicales de oxígeno, neurodegeneración.

Brain Changes in Normal and Pathological Aging

Summary

Aging of the brain must be studied within the context of aging of the human organism as a whole. Neurons represent the morphological substrate of brain activity where, in addition, other cell populations modulate that activity. Both glial cells in its several varieties and

cerebral blood flow play a fundamental role is the neural physiology. The action of oxygen free radicals on certain biomolecules alters neuronal activity mainly at the stage of aging. Aging may determine the onset of neurodegenerative diseases. Neurodegeneration alters neural functionality and has been related to cognitive impairment. Among the neurodegenerative diseases that may progress from mild cognitive impairment to dementia Alzheimer's disease is one of the most studied. A healthy lifestyle and empowerment of mental activity helps increase cognitive reserve and prevent the risk of cognitive decline associated with aging.

Keywords: Aging, brain, neuron, oxygen radicals, neurodegeneration.

Introducción

"*Yo soy yo y mi circunstancia y si no la salvo a ella no me salvo yo*"
Ortega y Gasset (1883-1955)

Con esta frase queremos resaltar la importancia que en el proceso de envejecimiento y su calidad tienen dos aspectos fundamentales cuales son: la genética propia de cada uno de nosotros "*Yo soy yo*" y el ambiente en el cual estamos inmersos y con el cual interaccionamos "*y mi circunstancia*". Dado que de momento muy poco podemos hacer para controlar nuestra genética, parece más apropiado actuar sobre nuestro ambiente (nutrición, educación, entorno social, sanidad, etc.) para que del correcto balance entre ambos extremos resulte el mayor éxito a la hora de atravesar "*y si no la salvo a ella no me salvo yo"* el envejecimiento como fase final de nuestro ciclo vital. En términos menos filosóficos y más biomédicos podemos decir que el envejeciendo es un proceso biológico asociado a los efectos del paso del tiempo en nuestro organismo y que está relacionado con la genética (*nature*) y el ambiente (*nurture*) con el cual interaccionamos y que culmina con la muerte del individuo (Crespo-Santiago, 2006).

El envejecimiento de cada persona, de forma concreta, está condicionado por los efectos, generalmente nocivos, que el paso del tiempo ejerce sobre las moléculas, células, órganos y sistemas que conforman nuestro organismo (Rao & Mattson, 2001). El envejecimiento de cada uno de nosotros es un aspecto concreto y no podemos entender el envejecimiento individual, es decir el cumplir años e ir atravesando las diversas etapas del ciclo vital, sin entender el envejecimiento de la población de forma general ya que envejecemos en el contexto de una población (Tinetti, 2010). Con los avances en biomedicina, las campañas de vacunación, el diagnóstico y tratamiento temprano de las enfermedades, la mejora en la higiene y la alimentación, el incremento de la escolaridad-educación, etc., se está consiguiendo que la esperanza de vida se incremente de forma notable (Vanegas, 2003). Hace un siglo la esperanza de vida en los países desarrollados era de aproximadamente cuarenta años, actualmente la esperanza de vida, en los mismos países, está situada en el entorno de los 80 años. Si al incremento de la longevidad unimos el hecho de que la población demográficamente "vieja" (de 65 y más años) está incrementando su porcentaje sobre la población total debido a la caída de la natalidad veremos que este fenómeno llamado "transición demográfica" tiene como contrapartida biomédica el incremento de enfermedades y dolencias de tipo degenerativo a las cuales debe enfrentarse nuestro

organismo, en general y el cerebro en particular, en las etapas finales del ciclo vital (Omran, 1983). Este aspecto se conoce con el nombre de "transición epidemiológica" y refleja el hecho de que enfermedades que eran muy prevalentes hace un siglo (enfermedades infecciosas) son fácilmente tratables en la actualidad y por el contrario se han incrementado las enfermedades crónico-degenerativas asociadas al envejecimiento.

Las células del cuerpo humano se pueden clasificar; desde el punto de vista de su capacidad de proliferación, en dos tipos básicos (Pickett-Heaps, Tippit, & Porter, 1982). Un grupo de células tienen capacidad de proliferación (mitosis) durante toda la vida del individuo, aunque ciertamente su cinética se ve disminuida con el envejecimiento. A este grupo pertenecen, entre otras, las células epiteliales de la epidermis y las células sanguíneas. El otro grupo lo constituyen aquellas células que no se dividen por mitosis una vez han alcanzado su límite poblacional; es decir que el mismo número de células que se tienen al nacer son las que se mantienen a lo largo del ciclo vital de la persona. Estas células que no entran en el ciclo proliferativo (mitosis) permanecen en la llamada fase G0 del ciclo celular. Esta característica determina que las células de este grupo mantengan su población estable, en número, desde el nacimiento e inclusive este puede disminuir por degeneración (apoptosis o necrosis) de alguna de ellas. A este grupo de células fijas postmitóticas en fase G0 pertenecen, entre otras; las fibras musculares estriadas del corazón (cardiomiocitos) y las neuronas del sistema nervioso. Como podemos apreciar, estas dos poblaciones constituyen los pilares básicos de dos órganos fundamentales; el corazón y el cerebro. Pues bien, estas células tan evolucionadas desde el punto de vista morfológico y funcional podemos decir que han pagado el tributo de no poder dividirse y proliferar, y por lo tanto reparar las pérdidas celulares que se ocasionen al envejecer. De los acontecimientos que suceden en el cerebro y sus componentes tisulares, celulares, y moleculares, durante el proceso de envejecimiento normal y patológico es de lo que trata el presente artículo.

Edad cronológica y edad biológica

El modelo Bio-Psico-Social del envejecimiento trata de explicar los fenómenos que acontecen a lo largo del ciclo vital del individuo (Engel, 1977, 1980). La fase final de dicho ciclo está ocupada por el periodo de tiempo que conocemos como envejecimiento y que finaliza con la muerte. El periodo de envejecimiento se ha propuesto que de forma legal-demográfica empieza a los 65 años. Esto es lo que denominamos edad cronológica que es de gran utilidad para el manejo estadístico de los datos de las poblaciones; p.ej. pirámides de población. Desde un punto de vista biológico no se puede establecer una fecha concreta de comienzo del proceso de envejecimiento (Weinert & Timiras, 2003). De hecho hay teorías que postulan que el envejecimiento comienza en el mismo momento de la fecundación y otras que la especie humana comienza a envejecer cuando la fertilidad femenina desaparece y las mujeres entran en el periodo de menopausia. Se puede decir, con cierto margen de variabilidad, que el envejecimiento de la especie humana se inicia a mediados de la quinta década de vida (Kirkwood & Shanley, 2010). Es en este tiempo cuando los ovarios femeninos sufren una atrofia, se produce la atresia folicular y degeneración de los ovocitos por una drástica reducción de los niveles de hormonas FSH y LH en la hipófisis (Everitt, 1980). El envejecimiento biológico

se relaciona con la edad biológica que, a diferencia de la cronológica, establece nuestra edad en relación con los parámetros homeostáticos de nuestro organismo. Así dos personas de la misma edad cronológica p.ej., setenta años, pueden tener edades biológicas muy diferentes al estar una persona aquejada de múltiples enfermedades con el deterioro que ello conlleva y la otra gozar de una excelente salud tanto física como mental (Frick & Benoit, 2010). Este último aspecto nos introduce el concepto de estado cognitivo de la persona y las posibles pérdidas de potencialidades mentales. Estas pueden estar simplemente disminuidas o en los casos más graves asociadas a demencia, por padecer un envejecimiento patológico con la pérdida total de las capacidades cognitivas (Eyler, Sherzai, Kaup, & Jeste, 2011).

Envejecimiento cerebral

Las neuronas del sistema nervioso están afectadas por el proceso de envejecimiento y ésta afectación la vemos reflejada, entre otras acciones, en la reducción de los niveles de sensibilidad de nuestros receptores sensoriales, la pérdida del potencial motor y la disminución del nivel cognitivo que habíamos alcanzado en la etapa de adultos. El grado de disminución de estas capacidades asociadas al sistema nervioso es muy variable y cada persona presenta unos niveles diferentes a las demás (Charchat-Fichman, Caramelli, Sameshima, & Nitrini, 2005). Asimismo, los sistemas de compensación de estos deterioros son también muy diferentes en cada persona. Con el envejecimiento las neuronas pueden sufrir diversos cambios morfológicos que se observan, fundamentalmente, en el depósito de material de desecho en su citoplasma en forma de pigmento (lipofuscina), reducción del árbol dendrítico y del número de sinapsis que se establecen sobre cada neurona y de las que ella misma forma sobre otras neuronas (Crespo, Megias, Fernandez-Viadero, Alonso, & Verduga, 2006). La degeneración, muerte y eliminación de las neuronas, fenómeno conocido con el nombre de apoptosis, conlleva la reducción de las poblaciones de neuronas en diversas áreas y regiones del sistema nervioso (Fjell & Walhovd, 2010).

Las neuronas poseen diversos sistemas enzimáticos, representados por proteínas específicas, que se encargan de eliminar los restos de orgánulos citoplasmáticos que van perdiendo actividad y también catabolizan las moléculas, fundamentalmente proteínas, que han perdido, por diversas alteraciones su actividad biológica (Crespo, Fernández-Viadero, & González, 1992). Los lisosomas constituyen los orgánulos que degradan los componentes celulares (mitocondrias, retículo endoplasmático, etc.). Cuando, por ejemplo, una mitocondria o cisternas de retículo han perdido actividad y deben ser eliminadas, se forma un autofagosoma de membrana de retículo que rodea de forma total a la mitocondria que debe ser eliminada y posteriormente, éste se fusiona con un lisosoma. El lisosoma es un orgánulo citoplasmático que contiene en su interior un elevado número de proteínas con actividad enzimática (se considera que contiene enzimas para casi la totalidad de los materiales biológicos). Estas enzimas son hidrolasas ácidas cuya actividad se incrementa en medios con pH ácido. Por este motivo cuando se fusiona el autosoma con el lisosoma, las bombas de protones que el lisosoma contiene en su membrana comienzan a bombear hidrogeniones hacia el interior del autofagosoma y de esta manera se baja el pH y se activan las enzimas lisosomales para realizar sus funciones degradativas.

Una vez que se ha producido la digestión enzimática, los subproductos obtenidos; aminoácidos simples, monosacáridos, lípidos simples, etc., son extraídos del autofagosoma y enviados por transportadores localizados en su membrana al citoplasma de la neurona y reutilizados en diversas vías metabólicas de síntesis de proteínas, etc. Este proceso de degradación de orgánulos citoplasmáticos alterados tiene como contrapartida que, paulatinamente, se van acumulando en el citoplasma de la neurona cuerpos residuales, también llamados lisosomas terciarios, que consisten en autofagosomas que contienen restos biológicos que no pueden ser degradados o catabolizados. Los primeros investigadores que ya observaron, de forma macroscópica, las diferencias entre el color rosado del cerebro de una persona joven y el grisáceo de una persona mayor, llamaron a estos depósitos lipofuscina o pigmento del envejecimiento. La lipofuscina consiste en lisosomas que contienen en su interior moléculas no catabolizadas, generalmente lípidos, que se van fusionando unos con otros y con el envejecimiento neuronal tienden a formar grandes masas en el citoplasma de las neuronas (Porta, 2002).

Radicales libres y envejecimiento

Probablemente la característica funcional más importante de la presencia de lipofuscina asociada al envejecimiento sea el hecho de que la mayor parte de los orgánulos citoplasmáticos degradados sean mitocondrias. Las mitocondrias son la fuente fundamental de radicales libres de oxígeno (RLO). Se ha demostrado que los RLO son muy tóxicos y dañinos para diferentes moléculas de las células, principalmente, el ADN tanto mitocondrial (ADNmt) como nuclear (ADNn), las proteínas y los lípidos de las membranas (membrana plasmática) y de los sistemas de citomembranas (retículo, mitocondria, dictiosomas del Golgi, etc.) de los orgánulos celulares (Harman, 1956).

La respiración celular consiste en la entrada de oxígeno (O_2) en las mitocondrias para unirse a los protones (H^+) que se generan a este nivel y formar agua (H_2O) como subproducto no tóxico. La llegada de oxígeno a las mitocondrias favorece la fosforilación oxidativa y la obtención de energía en forma de adenosín-trifosfato (ATP). Una consecuencia negativa de este proceso en el hecho de que una pequeña parte del O_2 gana un electrón en el último orbital y se transforma en el anión superóxido ($O_2^{\cdot -}$) que son muy inestables y tienden a estabilizarse uniéndose a moléculas de su entorno. Para evitar estas alteraciones la mitocondria posee una enzima, llamada superóxido-dismutasa (SOD) que rápidamente une el radical superóxido con hidrógeno para formar el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). El peróxido de hidrógeno es utilizado por diversas células (i.e., los leucocitos y macrófagos) para eliminar bacterias que ingresan en nuestros organismos (Lu & Finkel, 2008).

En las mitocondrias el peróxido de hidrógeno es transformado por la enzima catalasa en radical hidroxilo ($HO^{\cdot -}$) que es la vía final de formación de RLO. Se considera que un 2% del oxígeno que llega a nuestras neuronas se transforma en radical hidroxilo que se une al ADNmt, los lípidos (peroxidación lipídica) y proteínas de la mitocondria y altera su función. También se puede unir al ADNn de la neurona con las negativas consecuencias que este tiene para la síntesis proteica. La enzima glutatión peroxidasa comparte su sustrato con la catalasa, pero además puede reaccionar de manera efectiva con lípidos y otros hidroperóxidos orgánicos, catalizando la reducción de diferentes hidroperóxidos, y así contribuye a la protección de las

células de mamíferos contra el daño oxidativo (Sohal & Orr, 2011). En la actualidad se considera que la acción de los RLO sobre las neuronas es la causa fundamental del envejecimiento neuronal y de muchas patologías neurodegenerativas asociadas al envejecimiento como son las enfermedades de Alzheimer y Parkinson (Axelsen, Komatsu, & Murray, 2011; Büeler, 2010).

La sinapsis

La sinapsis interneuronal es el mecanismo morfológico por el cual una neurona presináptica libera un neurotransmisor al espacio sináptico que se une a un receptor que se encuentra en la membrana postsináptica de otra neurona vecina desencadenando una respuesta de activación o inhibición en ella. La disminución, durante el envejecimiento, del número de sinapsis o la reducción de su capacidad funcional por alteración en la síntesis, liberación y unión del neurotransmisor que se libera al espacio sináptico con el receptor postsináptico es una de las alteraciones más frecuentemente observadas en los cerebros de animales de laboratorio y en estudios de autopsias en humanos (Masliah, Mallory, Hansen, DeTeresa, & Terry, 1993). Generalmente las reducciones más importantes en el número de sinapsis se producen en las neuronas de mayor tamaño y en aquellas que poseen los axones más largos (neuronas de proyección) mientras que las de menor tamaño y con axones cortos que sinaptan en su vecindad (neuronas de asociación) suelen estar menos afectadas. Este hecho explica que las enfermedades neurodegenerativas tengan su sustrato neuronal en neuronas piramidales de gran tamaño de la corteza e hipocampo (Enfermedad de Alzheimer, EA) y la sustancia nigra (Enfermedad de Parkinson, EP).

El envejecimiento promueve la activación de diversas vías neuronales que inducen alteraciones en el equilibrio iónico y la reducción de los niveles energéticos en las sinapsis (Harris, Fiala, & Ostroff, 2003). El neurotransmisor glutamato, es de tipo excitatorio y el más abundante en la corteza cerebral, activa los receptores específicos para glutamato en la membrana postsináptica (Mattson, 2008). Cuando se produce un incremento en el estrés oxidativo, por incremento de los RLO, se elevan los niveles de Ca^{2+} en la neurona postsináptica lo que induce una cascada de reacciones moleculares que resultan en la muerte apoptótica de la neurona postsináptica (Raha & Robinson, 2001). La entrada del calcio en la neurona se produce por medio de los receptores AMPA. Esto conduce al incremento de la excitotoxicidad por sobre-excitación neuronal (Isaac, Ashby, & McBain, 2007). Estas alteraciones del balance energético y alteración de la homeostasis pueden ocurrir tanto en la neurona presináptica como en la postsináptica durante el envejecimiento y las enfermedades neurodegenerativas.

Una de las características más destacadas del envejecimiento cognitivo como expresión del envejecimiento cerebral son las recurrentes quejas de las personas mayores de pérdida de memoria. El aprendizaje y la memoria tienen su inicio y base neurobiológica en el hipocampo. El hipocampo (Figura 1) está constituido por una serie de poblaciones neuronales que establecen circuitos sinápticos muy precisos y ordenados los cuales tras procesar la información que les llega, la envían a la corteza cerebral para su almacenamiento y posterior utilización en forma de memoria a largo plazo (Sander, Bergersen, & Storm-Mathisen, 2009). Los procesos de aprendizaje están basados en la plasticidad neuronal, cuya base

neurofisiológica fundamental es la potenciación a largo plazo (PLP). La PLP se consigue por el incremento de los receptores AMPA para el glutamato y un aumento de la densidad de espinas dendríticas en las neuronas postsinápticas del hipocampo (Bliss & Lomo, 1973).

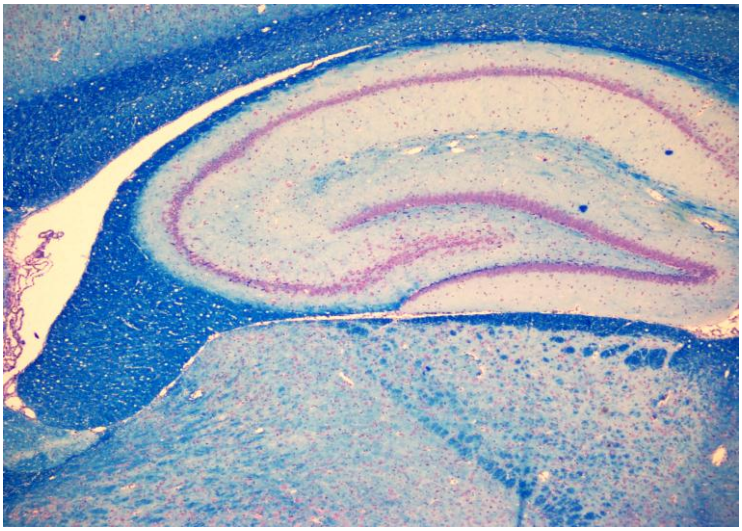


Figura 1. Microfotografía del hipocampo donde se puede observar la distribución topográfica de las diversas regiones de esta importante área cerebral donde se asientan las fases iniciales de los procesos de aprendizaje y memoria los cuales pueden estar alterados en el envejecimiento. Un complejo sistema de circuitos sinápticos, entre las diversas poblaciones neuronales aquí localizadas, determina que dicha actividad neural se consolide en forma de memoria permanente una vez llegue a la corteza cerebral. Las neuronas piramidales de la región CA del hipocampo (capa más externa) se relacionan con las neuronas de pequeño tamaño (granos) del giro dentado (capa más interna). Los granos tienen capacidad de proliferación durante la vida de las personas y se considera que el incremento en la población de estas neuronas está en relación directa con nuevos aprendizajes

Durante el proceso de envejecimiento se puede producir una reducción en la capacidad de las neuronas para sintetizar los neurotransmisores que actúan en las sinapsis (Alvarez & Sabatini, 2007). Los neurotransmisores más utilizados son: glutamato, GABA, acetilcolina y dopamina, y las alteraciones en los niveles homeostáticos de estos neurotransmisores ocasionan diferentes patologías que se ven incrementadas en el envejecimiento (VanGuilder et al., 2011). Así, la reducción en los niveles de acetilcolina es una de las características más notables en la enfermedad de Alzheimer (Schliebs & Arendt, 2011), y la disminución de la síntesis de dopamina es la característica típica de la enfermedad de Parkinson (Stoessl, 2001).

La vascularización cerebral, la glía y la matriz extracelular.

No podemos olvidar que según el modelo bio-psico-social del envejecimiento, los cambios que sufre el cerebro durante el envejecimiento están asociados a cambios generales en el organismo en su conjunto. Así, el corazón reduce el gasto cardíaco, es decir, la sístole bombea menos volumen sanguíneo que en etapas anteriores y lo mismo sucede con los intercambios gaseosos en los pulmones que se reducen por disminución de la capacidad de ventilación (Nilsson,

Boutouyrie, & Laurent, 2009). También se produce una sarcopenia generalizada que determina que la masa muscular global se reduzca y sea sustituida por tejido graso (Boirie, 2009). En el cerebro se produce una reducción del volumen ocupado por los vasos sanguíneos y concretamente disminuye la superficie de los capilares que son el lugar de intercambio de gases de la respiración y moléculas para el trofismo neuronal (Fratiglioni, Mangialasche, & Qiu, 2010). La barrera hemato-encefálica (BHE) es el lugar selectivo para el intercambio de nutrientes entre la sangre y el parénquima cerebral y con el envejecimiento los sistemas de transporte molecular que operan a este nivel se ven reducidos con las consecuencias metabólicas que esto tiene para el normal funcionamiento del sistema nervioso (Grammas, Martinez, & Miller. 2011).

Unos de los aspectos menos conocidos es el papel que durante el envejecimiento cerebral juegan las células gliales (Mrak, Griffin, & Graham, 1997). La neuroglia o glía está constituida por una grupo de células que forman parte del tejido nervioso pero que a diferencia de las neuronas que están orientadas, fundamentalmente, a los procesos de neurotransmisión (síntesis, transporte y liberación de neurotransmisores y la consiguiente generación de impulsos nerviosos), las células de la glía actúan de forma fundamental en el mantenimiento de la homeostasís de la matriz extracelular del tejido nervioso (astrocitos), mantenimiento de correcto estado inmune (microglía), formación de mielina en el SNC (oligodendrocitos) y formación y circulación del líquido cefalorraquídeo (células de los plexos coroideos y ependimocitos). Se ha demostrado tanto en animales de experimentación como en humanos que con el envejecimiento se produce una proliferación de astrocitos (gliosis reactiva) para paliar los efectos de la reducción de las neuronas que van degenerando a lo largo de la vida, de tal forma que aunque el número de neuronas se reduce durante el ciclo vital, el número de células de glía se incrementa como efecto compensatorio (Li et al., 2008). Además en diversas localizaciones del cerebro las células gliales adoptan conformaciones características asociadas al proceso de envejecimiento como ocurre en el hipotálamo que está constituido por neuronas que regulan la actividad endocrina de nuestro organismo (Crespo et al., 1994).

Envejecimiento neuroendocrino

El hipotálamo es el centro regulador e integrador de las funciones endocrinas de nuestro organismo. El hipotálamo está formado por diversas agrupaciones de neuronas que se denominan núcleos hipotalámicos (Brodish, 1968). Cada núcleo hipotalámico está especializado en la síntesis de una neurohormona específica (hormonas de liberación) que al llegar a la hipófisis activa la síntesis y liberación de una hormona hipofisaria concreta (FSH, LH, CRF, etc.). La FSH y la LH son dos hormonas que juegan un papel fundamental en la regulación de la reproducción en los mamíferos en general y de forma muy especial en los humanos por las peculiares características de nuestra reproducción no estacional. La FSH induce la maduración de los folículos ováricos para que un grupo de los folículos que allí se encuentran comiencen a desarrollar las características morfológicas del proceso de maduración que implica el madurar del ovocito (gameto femenino que se unirá al gameto masculino en la fecundación) y la maduración de un conjunto de células asociadas (foliculares) que sintetizan unos grupo de hormonas que conocemos con el nombre de estrógenos. Cuando la

maduración del folículo se ha completado por acción de la FSH se produce la liberación de LH que induce la ovulación, es decir, la liberación del ovocito a la cavidad peritoneal para su captación por la trompa de Falopio (Eppig, 2001). Con la ovulación comienza la segunda fase del ciclo ovárico y las células foliculares que quedan en el ovario se transforman morfológica y funcionalmente en las denominadas células de la granulosa que comienzan a sintetizar y liberar progesterona. Pues bien, el envejecimiento cerebral determina que, de forma fisiológica, se produzca la pérdida de capacidad de síntesis de hormonas hipotalámicas, en este caso FSH y LH y se llegue a la menopausia (Swaab, Chung, Kruijver, Hofman, & Hestiantoro, 2003). En este sentido existen numerosos estudios que muestran la correlación entre la duración del ciclo reproductor de una especie y la longevidad de la misma (Gunn et al., 2009). Desde el punto de vista de la psicología y la antropología, la pérdida de capacidad reproductora de las mujeres, las libera del gasto energético que supone el embarazo, la lactancia y cría y les permite reorientar sus actividades sociales. Una de estas es, actualmente, la atención a los nietos. Se ha postulado que el incremento de la longevidad está de alguna manera relacionado con el "efecto abuela" por el cual son las personas mayores las que actúan en los procesos de ayuda a la crianza de menores y esta dedicación determina, de alguna manera, que se incremente la longevidad (Hawkes, 2003).

Neurodegeneración

En la enfermedad de Alzheimer (EA) se produce una disfunción y apoptosis de las neuronas de las áreas corticales entorrinales que progresivamente se extienden al hipocampo y posteriormente en una fase más avanzada se extienden por toda la corteza cerebral (Braak & Braak, 1992). Este avance puede ser evaluado por medio de técnicas de diagnóstico por imagen cerebral y cuantificado con la ayuda de estudios estereológicos (Fernández-Viadero, González-Mandly, Verduga, Crespo, & Cruz-Orive, 2008). Las lesiones neuropatológicas de la EA son de dos tipos: las que se localizan en el citoplasma neuronal y las que se observan en la matriz extracelular del sistema nervioso. En el citoplasma de la neurona se afectan los neurotúbulos de su citoesqueleto y estos se desestructuran por alteraciones en una proteína que los mantiene estables (proteína tau). Esta alteración determina que en el citoplasma se forme una masa de neurotúbulos y neurofilamentos desagregados que se conoce con el nombre de ovillos neurofibrilares (Mesulam, 1999). En la matriz extracelular de las zonas afectadas en la EA, se produce un depósito de un fragmento proteico insoluble, el beta-amiloide, que es parte de la denominada proteína precursora de amiloide (PPA) componente integral de la membrana neuronal. La PPA, normalmente, es cortada en fragmentos solubles que, o se degradan en la matriz extracelular o se quedan asociados a la membrana neuronal donde cumplen funciones de reconocimiento neural (Ling, Morgan, & Kalsheker, 2003). Cuando la PPA se corta de manera anómala por acción de la enzima gamma-secretasa se forma el beta-amilode que es un péptido de 42 aminoácidos que no es soluble y se agrega en el espacio extracelular. La progresiva agregación de beta-amiloide y la degeneración neuronal por las lesiones ocasionadas por los ovillos neurofibrilares determinan, como hemos comentado, las manifestaciones morfológicas características de la EA (Swerdlow, 2007).

La particularidad de que en la EA las neuronas más afectadas en este proceso

neurodegenerativo son aquellas que sintetizan y liberan acetilcolina como neurotransmisor ha determinado que los esfuerzos en la terapia de esta dolencia se orienten hacia este tipo de neurotransmisor. Por este motivo los mecanismos terapéuticos para tratar de paliar los efectos cognitivos y motores de esta enfermedad, se orientan a mejorar la actividad colinérgica en las vías nerviosas afectadas (Van Broeck, Van Broeckhoven, & Kumar-Singh, 2007). Dado que la EA cursa con una reducción de la síntesis de acetilcolina, por la degeneración de neuronas colinérgicas, la idea fundamental consiste en impedir que la acetilcolina que se libera al espacio sináptico sea degradada por el enzima acetilcolinestarasa y así pudeda actuar durante más tiempo sobre los receptores postsinápticos (Tariot & Federoff, 2003). Los principios activos iniciales, como la tacrina, producían con frecuencia hepatotoxicidad que limitó su empleo, y se sustituyó por otros anticolinesterásicos más modernos y con mejor perfil farmacológico. La segunda aproximación ha consistido en incrementar la síntesis de acetilcolina en las neuronas afectadas o en modular los efectos de otros neurotransmisores implicados en la potenciación a largo plazo (PLP) como el glutamato. Hemos de comentar que el empleo de estos fármacos muestra cierta eficacia en las fases iniciales e intermedias de esta enfermedad, siendo poco útiles para las fases más avanzadas de la enfermedad (estadios funcionales del *Functional Assessment Staging* – FAST 7) (Patel & Grossberg, 2011).

Otro ejemplo se enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Parkinson (EP) que se caracteriza por la afectación selectiva de un tipo de neuronas que se encuentran localizadas en la llamada substancia nigra (SN) del mesencéfalo (Heller & Hoffmann, 1975). Estas neuronas presentan la característica de poseer en su citoplasma unas granulaciones de melanina semejantes a las que dan color a nuestra epidermis y por esta razón la SN es visible en los cortes anatómicos por la coloración marrón-negra que presentan sus neuronas. Las neuronas de la SN sintetizan el neurotransmisor dopamina que es fundamental, entre otras cosas, para mantener el correcto balance cinético de nuestro organismo. Con el envejecimiento la muerte de estas neuronas ocasiona una progresiva reducción de los niveles de dopamina que se liberan en el núcleo estriado que es el lugar del cerebro al cual las neuronas se la SN proyectan sus axones por medio de la vía nigro-estriada (Isidoro et al., 2009). Pues bien, esta progresiva reducción de la síntesis y liberación de dopamina determina las alteraciones cinéticas que forman parte de la EP y que además puede evolucionar en algunas ocasiones a un cuadro clínico de deterioro cognitivo severo que puede finalizar, como la EA, con un síndrome afaso-parazo-agnósico completo.

Envejecimiento y cognición

Una vez que hemos esbozado las características más relevantes asociadas al proceso de envejecimiento cerebral y las observadas en algunas enfermedades neurodegenerativas, que tienen al envejecimiento como causa más determinante, podemos dar un salto para abordar las manifestaciones cognitivas que los cambios neuromorfológicos asociados al envejecimiento acarrean sobre el estado cognitivo. La cognición es el conjunto de actividades que tienen su base en el cerebro y que nos permiten tener constancia de nosotros mismos, de los demás y de nuestro entorno (Frith & Frith, 2008). Recientemente se ha publicado un estudio realizado en una cohorte de funcionarios cuyo resultado

señala que el declive cognitivo comienza a hacerse patente a partir de los 45 años de edad (Singh-Manoux et al., 2011). En este contexto, el envejecimiento puede estar asociado con una pérdida en mayor o menor grado de determinadas capacidades cognitivas. Es importante señalar en este momento que existe una gran heterogeneidad en lo que respecta al envejecimiento cognitivo en humanos y el espectro es muy amplio, oscilando entre personas que mantienen sus capacidades intelectuales muy conservadas a lo largo del envejecimiento y otras en las cuales el deterioro cognitivo se manifiesta de forma temprana y conduce a la demencia. También debemos señalar el hecho de que en patologías como la EA se puede dar la circunstancia que personas con elevadas lesiones neuropatológicas de EA no presentaban deterioro cognitivo manifiesto, mientras que otras personas con pocas lesiones patognomónicas de EA tenían un deterioro cognitivo muy elevado (Reisberg, 2006). Esta falta de correlación entre las lesiones neuropatológicas y las manifestaciones cognitivas nos debe hacer pensar sobre la variabilidad del envejecimiento cognitivo (Gorus, De Raedt, Lambert, Lemper, & Mets, 2008). Estos y otros hallazgos han originado, en la comunidad científica, una reorientación en sus ideas sobre las causas de la EA, desde un modelo clínico-patológico hacia un modelo más clínico-biológico transformando también la terminología empleada en la enfermedad (Dubois et al, 2010).

Probablemente la queja cognitiva más frecuente en las personas mayores es la falta de memoria (Small, Gagnon, & Robinson, 2007). Las alteraciones en el aprendizaje, memoria y su recuperación posterior en forma de evocación, recuerdo o acción tienen su base en el hipocampo (Figura 1). El hipocampo, ya hemos comentado, es la región cerebral que primero se afecta en los procesos de deterioro cognitivo que pueden conducir a EA o demencia tipo EA (Daulatzai, 2010). Los circuitos sinápticos en el hipocampo implican la llegada de impulsos nerviosos procedentes de áreas entorrinales que a través de la vía perforante sinaptan sobre las neuronas (granos) del giro dentado. Los granos envían fibras nerviosas (fibras musgosas) a las neuronas piramidales de la región CA1 del hipocampo y finalmente estas neuronas piramidales envían los impulsos a la corteza cerebral (circuito de Papez), y otras regiones hipocampales mediante las colaterales de Shaffer. Es decir, el aprendizaje tiene una serie de fases que tras pasar por el hipocampo se almacena en la corteza cerebral, donde tras los estímulos apropiados es recuperado (Parmeggiani, Azzaroni, & Lenzi. 1971). Por este motivo podemos entender el hecho de que las personas afectas de EA no sean capaces de evocar sucesos recientes (memoria a corto plazo –MCP), pues no pueden mandar impulsos a la corteza cerebral por lesión en el hipocampo y por el contrario si pueden recordar sucesos que han acontecido en el pasado remoto por mantener la memoria a largo plazo (MLP). La paulatina progresión de las lesiones neuropatológicas determina que con el paso del tiempo también se lesione la corteza cerebral, se pierda la MLP y se manifieste un estado de demencia.

Reserva cognitiva y envejecimiento

En la actualidad es conocido el hecho de que determinado grupo de personas mayores está poco afectada por los efectos del envejecimiento cerebral (Allen, Bruss, & Damasio, 2005). Este grupo de personas ha sido estudiado desde diversas aproximaciones psico-médicas por medio de test cognitivos, pruebas funcionales, análisis de imagen cerebral, estudios bioquímicos de marcadores de envejecimiento e inclusive necropsias. Los

resultados obtenidos han mostrado que aquellas personas que habían estimulado su cerebro (y su organismo) durante las fases anteriores de infancia, juventud y etapa de adulto, mostraban mejores resultados cognitivos que aquellas personas que no habían tenido la estimulación suficiente (Whitehouse & George, 2009). Se conoce con el nombre de reserva cognitiva a esta capacidad de poseer un suficiente acervo mental que pueda paliar los efectos nocivos del envejecimiento sobre nuestra cognición. Los primeros resultados sobre la acción de la reserva cognitiva se analizaron en el estudio de las monjas (Snowdon, Greiner, & Markesbery, 2000). Se observó que aquellas mujeres que habían alcanzado niveles mayores de escolaridad tenían una menor probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo, mientras que aquellas monjas que no habían alcanzado niveles de escolaridad altos, tenían una mayor probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo y demencia. Estudios posteriores con poblaciones más amplias han corroborado estos hallazgos (Gollan, Salmon, Montoya, & Galasko, 2011).

En la actualidad podemos correlacionar la reserva cognitiva con la estimulación cerebral. Dicha estimulación conlleva el desarrollo e incremento del número de sinapsis que se establecen entre las neuronas y además mejora diversos aspectos cerebrales que se encuentran en la base del funcionamiento cerebral y por lo tanto de la cognición como son: el incremento del aporte de metabolitos al cerebro, la mejora de la irrigación sanguínea y la vascularización con el asociado incremento de la capacidad de oxigenación cerebral (Murray et al., 2011).

Conclusiones

Resumir en unas pocas líneas los efectos del envejecimiento sobre el cerebro es materia complicada, pues como hemos expuesto en los apartados anteriores el envejecimiento actúa sobre numerosos procesos en las moléculas, orgánulos, células (neuronas, glía, células vasculares) del sistema nervioso que a su vez es parte de un ser complejo. Diversos meta-análisis han mostrado que la herencia explica como máximo el 25% de la longevidad y el 75% restante lo explica el ambiente. Por este motivo, y dado que sobre la herencia poco podemos hacer (de momento), sugerimos actuar sobre el ambiente procurando tener una alimentación sana y equilibrada, ejercicio físico adecuado a nuestras capacidades pero que permita mantener las funciones cardio-respiratorias en los máximos niveles posibles y proporcionar actividad a nuestro cerebro por medio de estímulos apropiados (lectura, juegos de mente, asistencia a tertulias, estudio, etc.), además de procurar afrontar los avatares de la vida con determinado optimismo. Consideramos que estas actividades nos pueden proporcionar la base por la cual un ambiente apropiado puede influir sobre nuestro genoma (epigenética) para que de esta forma nuestras neuronas sinteticen factores tróficos y de protección que nos ayuden a mantener nuestra cognición en un grado óptimo en la etapa final de nuestro ciclo vital.

Referencias

Allen, J. S., Bruss, J., & Damasio, H. (2005) The aging brain: The cognitive reserve hypothesis and hominid evolution. *American Journal of Human Biology, 17*, 673-689.

Alvarez, V. A., & Sabatini, B. L. (2007) Anatomical and physiological plasticity of dendritic spines. *Annual Review of Neuroscience, 30*, 79-97.

Axelsen, P. H., Komatsu, H., & Murray, I. V. (2011). Oxidative stress and cell membranes in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Physiology (Bethesda), 26*, 54-69.

Bliss, T. V., & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology, 232*, 331-356.

Boirie, Y. (2009). Physiopathological mechanism of sarcopenia. *Journal of Nutrition Health and Aging, 13*, 717-723.

Braak, H., & Braak, E. (1992). The human entorhinal cortex: Normal morphology and lamina-specific pathology in various diseases. *Neuroscience Research, 15*, 6-31.

Brodish, A. (1968). Neuro-endocrine relationships. *Progress in Neurology and Psychiatry, 23*, 271-302.

Büeler, H. (2010). Mitochondrial dynamics, cell death and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Apoptosis, 15*, 1336-1353.

Charchat-Fichman, H., Caramelli, P., Sameshima, K., & Nitrini, R. (2005) Decline of cognitive capacity during aging. *Revista Brasileira de Psiquiatria, 27*, 79-82.

Crespo, D., Villegas, J., Fernández-Viadero, C., Ovejero, V., Amodia, J., & Verduga, R. (1994). The influence of age on supraoptic nucleus glial cells of the mouse. *Mechanisms of Ageing and Development, 75*, 131-140.

Crespo, D., Fernández-Viadero, C., & González, C. (1992). The influence of age on supraoptic nucleus neurons of the rat: Morphometric and morphologic changes. *Mechanisms of Ageing and Development, 62*, 223-228.

Crespo, D., Megias, M., Fernandez-Viadero, C., Alonso, L., & Verduga, R. (2006). The neurosecretory system is hypertrophied in senescence-accelerated mice. *Rejuvenation Research, 9*, 297-301.

Crespo-Santiago, D. (2006). Biogerontología. Santander: *Servicio de Publicaciones de la Universidad de Cantabria.*

Daulatzai, M. A. (2010). Early stages of pathogenesis in memory impairment during normal senescence and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer´s Disease, 20*, 355-367.

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., et al. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurology, 9*, 1118-1127.

Engel, G. L. (1977) The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, *196*, 129-136.

Engel, G. L. (1980). The clinical application of the biopsychosocial model. *American Journal of Psychiatry, 137*, 535-544.

Eppig, J. J. (2001) Oocyte control of ovarian follicular development and function in mammals. *Reproduction*, *122*, 829-838.

Everitt, A. V. (1980). Neuroendocrine function and aging. *Advances in Experimental Medicine and Biology, 129*, 233-242.

Eyler, L. T., Sherzai, A., Kaup, A. R., & Jeste, D. V. (2011). A review of functional brain imaging correlates of successful cognitive aging. *Biological Psychiatry, 70*, 115-122.

Fernández-Viadero, C., González-Mandly, A., Verduga, R., Crespo, D., & Cruz-Orive, L. M. (2008). Stereology as a tool to estimate brain volume and cortical atrophy in elders with dementia. *Revista Española de Geriatría y Gerontología, 43*, 32-43.

Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2010). Structural brain changes in aging: Courses, causes and cognitive consequences. *Reviews in Neurosciences, 21*, 187-221.

Fratiglioni, L., Mangialasche, F., & Qiu, C. (2010) Brain aging: Lessons from community studies. *Nutrition Reviews, 68*(Suppl. 2), S119-127.

Frick, K. M., & Benoit, J. D. (2010). Use it or lose it: environmental enrichment as a means to promote successful cognitive aging. *Scientific World Journal, 10*, 1129-1141.

Frith, C. D., & Frith, U. (2008). Implicit and explicit processes in social cognition. *Neuron, 60*, 503-510.

Gollan, T. H., Salmon, D. P., Montoya, R. I., & Galasko, D. R. (2011). Degree of bilingualism predicts age of diagnosis of Alzheimer's disease in low-education but not in highly educated Hispanics. *Neuropsychologia, 49*, 3826-3830.

Gorus, E., De Raedt, R., Lambert, M., Lemper, J. C., & Mets, T. (2008). Reaction times and performance variability in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 21*, 204-218.

Grammas, P., Martinez, J., & Miller, B. (2011). Cerebral microvascular endothelium and the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, *13*, e19.

Gunn, D. A., Rexbye, H., Griffiths, C. E., Murray, P. G., Fereday, A., Catt, S. D., et al. (2009). Why some women look young for their age. *PLoS One, 4*, e8021.

Harman, D. (1956). Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology, 11*, 298-300.

Harris, K. M., Fiala, J. C., & Ostroff, L. (2003). *Structural changes at dendritic spine synapses during long-term potentiation. Philosophical Transactions of the Royal Society of London B Biological Sciences, 358*, 745-748.

Hawkes, K. (2003). Grandmothers and the evolution of human longevity. *American Journal of Human Biology, 15*, 380-400.

Heller, A., & Hoffmann, P. C. (1975). Neuronal control of neurochemical processes in the basal ganglia. *UCLA Forum in Medical Sciences, 18*, 205-217.

Isaac, J. T., Ashby, M. C., & McBain, C. J. (2007). The role of the GluR2 subunit in AMPA receptor function and synaptic plasticity. *Neuron, 54*, 859-871.

Isidoro, C., Biagioni, F., Giorgi, F. S., Fulceri, F., Paparelli, A., & Fornai, F. (2009). The role of autophagy on the survival of dopamine neurons. *Current Topics in Medical Chemistry*, *9*, 869-879.

Kirkwood, T. B., & Shanley, D. P. (2010). The connections between general and reproductive senescence and the evolutionary basis of menopause. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1204*, 21-29.

Li, L., Lundkvist, A., Andersson, D., Wilhelmsson, U., Nagai, N., Pardo, A. C., et al. (2008). Protective role of reactive astrocytes in brain ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *28*, 468-481.

Ling, Y., Morgan, K., & Kalsheker, N. (2003). Amyloid precursor protein (APP) and the biology of proteolytic processing: Relevance to Alzheimer's disease. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 35*, 1505-1535.

Lu, T., & Finkel, T. (2008). Free radicals and senescence. *Experimental Cell Research, 314*, 1918-1922.

Masliah, E., Mallory, M., Hansen, L., DeTeresa, R., & Terry, R. (1993). Quantitative synaptic alterations in the human neocortex during normal aging. *Neurology, 43*, 192-197.

Mattson, M. P. (2008). Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1144*, 97-112.

Mrak, R. E., Griffin, S. T., & Graham, D. I. (1997). Aging-associated changes in human brain. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *56*, 1269-1275.

Mesulam, M. M. (1999). Neuroplasticity failure in Alzheimer's disease: Bridging the gap between plaques and tangles. *Neuron*, *24*, 521-529.

Murray, A. D., Staff, R. T., McNeil, C. J., Salarirad, S., Ahearn, T. S., Mustafa, N., & Whalley, L. J. (2011). The balance between cognitive reserve and brain imaging biomarkers of cerebrovascular and Alzheimer's diseases. *Brain*, *134*, 3684-3693.

Nilsson, P. M., Boutouyrie, P., & Laurent, S. (2009). Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension, 54*, 3-10.

Omran, A. R. (1983). The epidemiologic transition theory. A preliminary update. *Journal of Tropical Pediatrics, 29*, 305-316.

Parmeggiani, P. L., Azzaroni, A., & Lenzi, P. (1971). On the functional significance of the circuit of Papez. *Brain Research*, *30*, 357-374.

Patel, L., & Grossberg, G.T. (2011). Combination therapy for Alzheimer's disease. *Drugs Aging, 28*, 539-546.

Pickett-Heaps, J. D., Tippit, D. H., & Porter, K. R. (1982). Rethinking mitosis. *Cell, 29*, 729-744.

Porta, E. A. (2002). Pigments in aging: an overview. *Annals of the New York Academy of Sciences, 959*, 57-65.

Raha, S., & Robinson, B. H. (2001). Mitochondria, oxygen free radicals, and apoptosis. *American Journal of Medical Genetics, 106*, 62-70.

Rao, M. S., & Mattson, M. P. (2001). Stem cells and aging: Expanding the possibilities. *Mechanisms of Ageing Development, 122*, 713-734.

Reisberg, B. (2006).Diagnostic criteria in dementia: A comparison of current criteria, research challenges, and implications for DSM-V. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 19*,137-146.

Sander, M., Bergersen, L. H., & Storm-Mathisen, J. (2009). Molecular approaches to understanding neural network plasticity and memory: The Kavli

Prize Inaugural Symposium on Neuroscience. *Neuroscience, 163*, 965-976.

Schliebs, R., & Arendt, T. (2011). The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behavioural Brain Research*, *221*, 555-563.

Singh-Manoux, A., Kivimaki, M., Glymour, M. M., Elbaz, A., Berr C, Ebmeier KP, Ferrie JE, Dugravot A. (2011) Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *British Medical Journal.* 5,344-355.

Small, B. J., Gagnon, E., & Robinson, B. (2007). Early identification of cognitive deficits: Preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Geriatrics*, *62*, 19-23.

Snowdon, D. A., Greiner, L. H., & Markesbery, W. R. (2000). Linguistic ability in early life and the neuropathology of Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. Findings from the Nun Study. *Annals of the New York Academy of Sciences, 903*, 34-38.

Sohal, R. S., & Orr, W. C. (2011). The redox stress hypothesis of aging. *Free Radical Biology & Medicine, 15*, 564-587.

Stoessl, A. J. (2001). Assessing the integrity of the dopamine system in Parkinson's disease: How best to do it? *Movement Disorders*, *16*, 804-806.

Swaab, D. F., Chung, W. C., Kruijver, F. P., Hofman, M. A., & Hestiantoro, A. (2003). Sex differences in the hypothalamus in the different stages of human life. *Neurobiology of Aging*, *24*(Suppl. 1), S1-16.

Swerdlow, R. H. (2007). Is aging part of Alzheimer's disease, or is Alzheimer's disease part of aging? *Neurobiology of Aging*, *28*, 1465-1480.

Tariot, P. N., & Federoff, H. J. (2003). Current treatment for Alzheimer disease and future prospects. *Alzheimer Disease and Associated Disorders, 17*(Suppl. 4), S105-113.

Tinetti, M. E. (2010). Making prevention recommendations relevant for an aging population. *Annals of Internal Medicine, 153*, 843-844.

Van Broeck, B., Van Broeckhoven, C., & Kumar-Singh, S. (2007). Current insights into molecular mechanisms of Alzheimer disease and their implications for therapeutic approaches. *Neurodegenerative Diseases*, *4*, 349-365.

Vanegas, J. A. (2003). Road map and principles for built environment sustainability. *Environmental Science & Technology*, 37, 5363-5372.

VanGuilder, H. D., Farley, J. A., Yan, H., Van Kirk, C. A., Mitschelen, M., Sonntag, W. E., & Freeman, W. M. (2011). Hippocampal dysregulation of synaptic plasticity-associated proteins with age-related cognitive decline. *Neurobiology of Disease, 43*, 201-212.

Weinert, B. T., & Timiras, P. S. (2003). Invited review: Theories of aging. *Journal of Applied Physiology, 95,* 1706-1716.

Whitehouse, P. J., & George, D. (2009). Banking on stories for healthier cognitive ageing. *Lancet, 373*, 1166-1167.

Reorganización de las Funciones Cerebrales en el Envejecimiento Normal

María Beatriz Jurado & Mónica Rosselli

Departamento de Psicología, Florida Atlantic University. Davie, Florida, EEUU.

Correspondencia: Dra. Mónica Rosselli. Department of Psychology, Florida Atlantic University, 3200 College Avenue, Davie, Fl 33314. Correo electrónico: mrossell@fau.edu

Resumen

El envejecimiento normal va acompañado de una serie de cambios cerebrales anatómicos y fisiológicos. Se ha demostrado que algunos de estos cambios tienen consecuencias directas sobre el funcionamiento cognitivo del adulto mayor. Investigaciones recientes apuntan a que los sistemas cerebrales y cognitivos en el envejecimiento son más dinámicos y plásticos de lo que se pensaba anteriormente. Específicamente, los estudios que utilizan las técnicas de neuroimagen sugieren que el cerebro del adulto mayor presenta una reorganización continua de sus funciones con el objetivo de apoyar a un sistema cognitivo deficiente. Esta reorganización que se observa en estudios de neuroimagen funcional como cambios en la distribución espacial de los patrones de actividad cerebral durante el desempeño de tareas cognitivas, se correlacionan con un desempeño más eficiente en dichas tareas. Dos patrones principales de activación cerebral se han identificado en adultos mayores al compararse con adultos jóvenes: (1) activación prefrontal bilateral durante tareas que son normalmente lateralizadas en los adultos jóvenes, y (2) reducción de la actividad occipitotemporal acompañada de un incremento en la activación de áreas frontales. En este artículo se describen estos dos patrones de activación y se presentan las teorías explicativas de las mismas.

Palabras clave: Asimetría cerebral, envejecimiento, neuroplasticidad, adultos mayores, reorganización cerebral.

The Reorganization of Cerebral Functions in Normal Aging

Summary

Aging is associated with anatomical and physiological brain changes. It has been demonstrated that some of these changes have direct consequences over the cognitive functioning of the older adult. Recent research shows that cognitive and brain mechanism during aging are dynamic and more plastic than it was initially thought. Specifically, neuroimaging studies have shown that there is a continuous brain reorganization of cognitive functioning during aging with the aim of supporting deficits in cognition. This brain reorganization is observed in neuroimaging studies as changes in the spatial distribution of brain activation during cognitive tasks and they are positively correlated with more efficient performance on these tasks. Two cognitive patterns have been described in elderly adults compared to younger counterparts: 1) bilateral activation of the prefrontal cortex during tasks that normally activates one hemisphere in younger adults and 2) reduction in the activation of the occipitotemporal cortex with and simultaneous increase in the activation of the frontal lobes. This article describes these two patterns of activation and provides theoretical explanations for each of them.

Key words: Brain asymmetry, aging, neuroplasticity, aging adults, brain reorganization.

Introducción

El envejecimiento normal va acompañado de una serie de cambios cerebrales anatómicos y fisiológicos que incluyen la reducción selectiva del volumen de áreas cerebrales, cambios en la microestructura de la sustancia blanca, incremento del volumen del sistema ventricular, y una reducción de concentración de marcadores dopaminérgicos (Fazekas et al., 2005; Kaasinen et al., 2000; Raz & Rodrigue, 2006; Raz, Rodriguem & Acker, 2003; Raz, Rodrigue, Kennedy, Head, Gunning-Dixon, & Acker, 2003; Raz et al., 2003). Se ha demostrado que algunos de estos cambios tienen consecuencias directas sobre el funcionamiento cognitivo del adulto mayor (Raz & Rodrigue; Rodrigue & Raz, 2004). Entre los principales cambios cognitivos asociados a la edad se encuentran una disminución de la velocidad de procesamiento (Salthouse, 1996), una disminución en la capacidad de memoria operativa también conocida como memoria de trabajo (Craik, Morris, & Glick, 1990) así como el deterioro de los mecanismos de inhibición (Hasher & Zacks, 1988), entre otros (ver en este volumen Ardila, 2012).

Una cantidad considerable de investigaciones recientes apuntan a que los sistemas cerebrales y cognitivos en el envejecimiento son más dinámicos y plásticos de lo que se pensaba anteriormente. Específicamente, los estudios que utilizan las técnicas de neuroimagen sugieren que el cerebro del adulto mayor responde a los cambios anatómicos y fisiológicos que lo caracterizan mediante una reorganización continua de sus funciones con el objetivo de apoyar a un sistema cognitivo deficiente. Esta reorganización se observa en estudios de neuroimagen funcional como cambios en la distribución espacial de los patrones de actividad cerebral durante el desempeño de tareas cognitivas. Dos patrones principales de activación cerebral se han identificado en el envejecimiento. Es así como, al

compararse con adultos jóvenes, los adultos mayores demuestran (1) activación prefrontal bilateral durante tareas que son normalmente lateralizadas en los adultos jóvenes, y (2) reducción de la actividad occipitotemporal acompañada de un incremento en la activación de áreas frontales. Estos cambios funcionales se unifican en los modelos de reducción de asimetría hemisférica en el envejecimiento, o HAROLD (*Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults*; Cabeza, 2002) y en el de cambio de la activación posterior a la anterior, o PASA (*Posterior Anterior Shift in Aging*; Davis, Dennis, Daselaar, Fleck, & Cabeza, 2008).

- ***Reducción de la asimetría hemisférica en adultos mayores***

Es indiscutible que los hemisferios cerebrales son anatómica y funcionalmente asimétricos. A simple vista, se observan asimetrías anatómicas en los extremos anteriores y posteriores de los hemisferios cerebrales: la zona occipital izquierda tiende a extenderse más posteriormente y es más ancha que la derecha mientras que en la región frontal, el hemisferio derecho se extiende más anteriormente y es más ancho que el izquierdo. Estudios de imagen por resonancia magnética estructural (RM) han confirmado diferencias anatómicas en áreas como el *planum temporale*, *la pars triangularis*, el giro de Heschl, la cisura de Silvio y el globo pálido (Pujol et al., 2002; Raz et al., 1997; Steinmetz & Galaburda, 1992; Watkins et al., 2001). Se han documentado también diferencias interhemisféricas en la distribución celular y arborización dendrítica (Galuske, Schlote, Bratzke, & Singer, 2000; Scheibel et al., 1985), y la distribución de receptores para varios neurotransmisores (Larisch et al,. 1998; Wolff, Hruska, Nguyen, & Dohanich, 2008). Estas asimetrías estructurales y bioquímicas se acompañan de diferencias funcionales entre los dos hemisferios cerebrales. Varias dicotomías se han propuesto para explicar la lateralización de los procesos cognitivos en el hemisferio izquierdo y derecho y entre éstas tenemos la dicotomía del procesamiento verbal vs. espacial (Gazzaniga, 1970), local vs. global (Navon & Norman, 1983), serial vs. paralelo (Cohen, 1973), analítico vs. holístico (Bradshaw & Nettleton, 1983), del procesamiento de relaciones espaciales coordenadas vs. categóricas (Kosslyn, Chabris, Marsolek, & Koenig, 1992) y más recientemente la distinción producción vs. monitoreo (Cabeza, Locantore, & Anderson, 2003).

Dado que la edad avanzada está asociada a importantes cambios cerebrales anatómicos y funcionales es razonable pensar que estos cambios pudieran afectar de alguna manera la asimetría y especialización hemisférica. De hecho, inicialmente se propuso que el envejecimiento cognitivo influye de manera más destacada sobre las funciones atribuidas al hemisferio derecho que sobre aquellas asociadas al hemisferio izquierdo (Dolcos, Rice, & Cabeza, 2002). Las primeras Investigaciones sobre los cambios cognitivos relacionados al envejecimiento propusieron una vulnerabilidad selectiva del funcionamiento del hemisferio derecho a los efectos de la edad. Esta conclusión se basó, en gran parte, en la observación de que los adultos mayores obtenían un rendimiento mucho más pobre en las sub-pruebas no-verbales (Ardila & Rosselli, 1989) incluyendo en baterías psicométricas como la Escala de Inteligencia de Wechsler y la Batería Halstead-Reitan que en las sub-pruebas verbales (Goldstein & Shelly, 1981), mientras que los adultos jóvenes no

exhibían tales diferencias. Adicionalmente, Klisz (1978) propuso que el desempeño de los adultos mayores en una batería neuropsicológica diseñada para el diagnóstico de la lateralización de lesiones cerebrales se asemejaba a aquel de los pacientes con daño cerebral del hemisferio derecho. Estos estudios, sin embargo, no tomaron en consideración variables como el grado en el que las tareas verbales y no-verbales dependen de la recuperación de información adquirida anteriormente (en el caso de las tareas no-verbales, por ejemplo, estas generalmente se miden mediante tareas novedosas que no requieren acceso al conocimiento previo; Meudell & Greenhalgh, 1987), la complejidad de la tarea y diferencias en el tipo de respuesta y demandas atencionales de las tareas verbales versus las no-verbales (Daselaar & Cabeza, 2005). Investigaciones que utilizaron tareas de escucha dicótica y memoria verbal y espacial (Clark & Knowles, 1973; Park et al., 2002; Schear & Nebes, 1980) no encontraron evidencia de una vulnerabilidad especial del hemisferio derecho a los efectos de la edad avanzada.

Actualmente, existe evidencia para apoyar una hipótesis alterna sobre el efecto de la edad sobre la asimetría cerebral funcional. El modelo HAROLD, propuesto por Cabeza (2002) en base a hallazgos de estudios de neuroimagen funcional, electrofisiológica y conductual, plantea que el envejecimiento está asociado a una reducción de la asimetría funcional, en especial de aquellas funciones mediadas por la corteza prefrontal. Específicamente, tareas que son altamente lateralizadas en adultos jóvenes, presentan una activación bilateral en la senectud. En las secciones que siguen a continuación se revisa la evidencia que apoya este modelo proveniente de estudios de neuroimagen funcional en varios dominios cognitivos.

- ***Memoria Episódica: codificación y recuperación***

La memoria episódica se refiere a la codificación y recuperación de datos autobiográficos que pueden ser evocados de forma explícita y corresponde a una de las funciones cognitivas más afectadas por la edad (Dennis & Cabeza, 2008). La memoria episódica está generalmente asociada al funcionamiento de la corteza prefrontal la cual exhibe un patrón asimétrico de activación durante la codificación y la recuperación de información , tanto verbal como no-verbal: la codificación de esta información está asociada a una activación prefrontal izquierda, mientras que le recuperación de la misma está asociada a la actividad prefrontal derecha; este modelo de activación se ha denominado HERA (*Hemispheric Encoding/Retrieval Asymmetry*) en la literatura de neuroimagen funcional (Nyberg, Cabeza, & Tulving, 1996; Tulving, Kapur, Craik, Moscovitch, & Houle, 1994). Mientras que esta asimetría de la codificación/recuperación se ha demostrado en una gran variedad de estudios de neuroimagen funcional con participantes jóvenes, los adultos mayores no lo exhiben.

Grady, McIntosh, Raja, Beig, & Craik (1999) compararon la activación entre un grupo de adultos jóvenes y uno de adultos mayores durante distintas tareas de codificación de memoria episódica (palabras vs. dibujos, codificación incidental vs. intencional). Encontraron que los adultos jóvenes exhibían una mayor activación prefrontal izquierda para la codificación de palabras que para dibujos; la activación era también mayor en el lado izquierdo durante la codificación incidental que para la

intencional, que requería de un procesamiento más profundo de los estímulos. Los adultos mayores, en cambio, no demostraron el patrón HERA esperado para tareas de codificación. Cabeza y colaboradores (1997) investigaron los efectos de la edad sobre tareas de codificación y recuperación de datos de memoria episódica. Mientras que los adultos jóvenes evidenciaron el patrón esperado de lateralización de las funciones de codificación y recuperación, los adultos mayores demostraron poca actividad prefrontal durante una tarea de codificación de pares asociados, junto a actividad bilateral prefrontal durante la tarea de recuperación de pares. Hallazgos similares fueron descritos por Bäckman y colaboradores (1997) administrando una tarea de recobro de palabras utilizando la raíz de la palabra como clave ("evocación con la raíz como clave"), mientras que Madden y colaboradores (1999) demostraron que esta reducción de la asimetría funcional no se limita a tareas de recuperación de información sino también se registra en tareas de reconocimiento. Grady, Bernstein, Beig, y Siegenthaler (2002), por otro lado, confirmaron que este fenómeno no es exclusivo para material verbal al encontrar el mismo patrón de activación bilateral en adultos mayores durante una tarea de reconocimiento de rostros.

La reducción en la asimetría hemisférica también se ha evidenciado en tareas de codificación. Stebbins et al (2002) examinaron la actividad prefrontal de jóvenes y viejos durante una tarea de codificación incidental profunda (discriminación entre palabras concretas y abstractas) y de codificación superficial (discriminación entre palabras escritas en letras mayúsculas y minúsculas). Mientras los adultos jóvenes exhibieron un patrón de activación de la corteza prefrontal izquierda dos veces mayor que la derecha, este patrón de activación no se demostró en los adultos mayores quienes exhibieron un decremento, en comparación con los jóvenes, en la activación prefrontal izquierda, sin cambios en la actividad prefrontal derecha. Este patrón bilateral de activación también fue demostrado por Logan y Buckner (2001) tanto durante tareas de aprendizaje intencional como en tareas de aprendizaje incidental. Ya que, por lo general, durante las tareas de codificación los adultos mayores recuerdan menos del material aprendido que los adultos jóvenes, Morcom, Good, Frackowiak, y Rugg (2003) investigaron los patrones de actividad cerebral durante la codificación del material que sería posteriormente reconocido correctamente por un grupo de adultos mayores. Este grupo de investigadores encontró que el patrón esperado de actividad prefrontal izquierda durante la codificación del material en adultos jóvenes junto con actividad prefrontal bilateral en el grupo de adultos seniles era evidente únicamente durante la codificación de palabras que serían posteriormente recordadas. De igual manera, estudios que han clasificado al grupo de adultos mayores según su desempeño en pruebas de memoria (Daselaar, Veltman, Rombouts, Raiijmakers, & Jonker, 2003; Rosen et al., 2002) han encontrado que el patrón HAROLD solo se exhibe en el grupo de adultos que tienen un buen rendimiento en las pruebas. Tanto los resultados de Stebbins et al (2002) como los de Morcom et al, son evidencia contraria a lo propuesto en la hipótesis de la vulnerabilidad especial del hemisferio derecho al envejecimiento: mientras que esta hipótesis predice un

incremento en la asimetría hemisférica (la activación izquierda observada en la juventud debería aumentar en la senectud debido a un deficiente hemisferio derecho) el modelo HAROLD evidencia un decremento de esta asimetría.

Existe evidencia que los patrones de actividad bilateral asociados a la edad no son exclusivos de las áreas frontales. Bäckman y colegas (1997) observaron en adultos mayores activación bilateral de áreas mediales del lóbulo temporal durante una tarea de recuerdo de palabras, mientras que Maguire y Frith (2003) obtuvieron un hallazgo similar durante una tarea de memoria autobiográfica. Por otro lado, un estudio reciente (Wang, Kruggel, & Rugg, 2009) demostró que al compararse un grupo de adultos seniles-jóvenes (edades entre 64 y 77 años) y otro de ancianos-viejos (edades entre 84 y 96 años) durante una prueba de reconocimiento, no había en el grupo más viejo una activación más extensa de áreas cerebrales a pesar de que el desempeño de este grupo era significativamente más bajo que el del grupo más joven. Los autores interpretan estos resultados como evidencia de un *plateau* o meseta en la capacidad compensatoria del cerebro; pasada cierta edad, ya no hay más recursos neurales que el cerebro pueda utilizar para compensar un funcionamiento deficiente.

- ***Memoria Operativa***

La memoria operativa involucra un grupo de operaciones cognitivas que incluyen el mantenimiento de la información durante un periodo de tiempo y la manipulación "en línea" de la información (Dennis & Cabeza, 2008). Entre los primeros estudios que investigaron las diferencias asociadas a la edad en la activación de áreas mediadoras de la memoria operativa está el de Reuter-Lorenz y colaboradores (2000). Este grupo utilizó la tomografía por emisión de positrones (PET) para investigar diferencias en la lateralización de la activación cerebral entre adultos jóvenes y adultos mayores durante pruebas de memoria operativa verbal y espacial. En la ejecución de una tarea de memoria operativa verbal (recordar letras presentadas) el grupo de adultos jóvenes presentó activación de la corteza prefrontal izquierda mientras que la activación fue derecha durante la prueba de memoria operativa espacial (recordar la ubicación de estímulos). El grupo de adultos mayores, en cambio, presentó un patrón de activación prefrontal bilateral para las dos tareas, patrón consistente con el modelo HAROLD.

Hallazgos similares se han reportado utilizando el paradigma *n-back*. Dixit, Gerton, Dohn, Meyer-Lindenberg, & Berman, (2000) encontraron un patrón de activación prefrontal más derecha que izquierda en un grupo de participantes jóvenes y un patrón bilateral en el grupo de adultos mayores. Este estudio incluyó un grupo de adultos mayores con una edad promedio alrededor de los 50 años demostrando que la reducción de la asimetría comienza a exhibirse antes de la senectud y se vuelve más pronunciada con la edad avanzada (Logan, Sanders, Snyder, Morris, & Bucker, 2002; Nielson Langenecker, & Garavan, 2002). Patrones de activación consistentes con el modelo HAROLD han sido descritos en tareas verbales simples de mantenimiento de palabras en memoria operativa (Cabeza et al., 2004) como es el caso de la manipulación de la información en la tarea de amplitud de dígitos en orden inverso (Sun et al., 2005), así como en tareas de secuenciación de estímulos alfa-numéricos (Emery, Heaven, Paxton, & Braver, 2008),

memoria operativa espacial para rostros (Grady et al., 1998), objetos (Mitchell , Johnson, Raye, & D'Esposito, 2000) y escenas complejas (Park et al., 2003).

- ***Funciones Ejecutivas***

Las funciones ejecutivas se evalúan frecuentemente mediante tareas de inhibición basadas en el paradigma "ir/no ir" (*go/no-go*) donde los participantes deben responder a ciertos estímulos (ensayos *go*) y a otros no (*no-go*). El patrón de activación HAROLD también se ha evidenciado en este tipo de tareas de inhibición mediadas por una red cerebral que incluye áreas parietales y prefrontales del hemisferio derecho (Garavan, Ross, & Stein, 1999). Mientras que los adultos jóvenes presentan activación principalmente derecha durante una tarea de control inhibitorio, los adultos mayores exhibieron un patrón bilateral de activación que incluía áreas de las corteza parietal y prefrontal, derecha e izquierda (Nielson et al., 2000, 2004).

La corteza prefontal no es la única donde se observa activación bilateral asociada a la edad avanzada durante pruebas de control inhibitorio. Un estudio reciente (Huang, Polk, Goh, & Park, 2012) investigó actividad del lóbulo parietal durante la ejecución de tareas Stroop con estímulos numéricos. Durante la tarea de comparación de magnitud, los participantes debían decidir cuál de dos números presentados era mayor ignorando el tamaño físico del numero; durante la tarea de comparación física, los participantes debían decidir cuál de los dos números era físicamente más grande ignorando su magnitud. Los investigadores encontraron que los jóvenes activaban áreas parietales derechas durante la tarea de comparación de magnitud y áreas parietales izquierdas durante la tarea de comparación física. Consistente con el patrón HAROLD, los adultos mayores presentaron actividad parietal bilateral para las dos tareas.

- ***Percepción y función motora***

Los procesos cognitivos simples también se ven alterados durante el envejecimiento. Grady y colaboradores (1994) demostraron que, mientras un grupo de jóvenes activaban áreas de la corteza prefrontal derecha durante una tarea de emparejamiento de rostros, los adultos mayores exhibían un patrón bilateral de activación. Estos resultados fueron replicados más adelante por Grady, McIntosh, Horwitz, & Rapoport (2000) tanto para rostros normales como para rostros de imagen degradada. Un estudio de neuroimagen funcional durante una prueba de golpeteo u oscilación digital (*finger tapping*) reveló que mientras que los jóvenes activaban áreas prefrontales izquierdas durante el golpeteo con el índice de la mano derecha, los adultos mayores activaban áreas derechas adicionales (Calautti, Serrati, & Baron, 2001). Tareas simples de tiempo de reacción han demostrado, igualmente, una reducción asociada a la edad en la asimetría hemisférica de la corteza motora (Hutchinson et al., 2002; Mattey et al., 2006). De igual manera, se ha descrito un declive asociado a la edad en el rendimiento de la mano derecha en sujetos diestros (un incremento en la ambidexteridad) asociado a un uso más balanceado de las dos manos durante tareas motoras (Kalisch, Wilimzig, Kleibel, Tegenthoff, & Dinse, 2006).

- ***Reorganización posterior-anterior en el envejecimiento***

Un segundo patrón de actividad neuronal frecuentemente descrito en la literatura es

el decremento en la actividad occipitotemporal en el envejecimiento asociado a un incremento en la activación de zonas prefrontales. Este patrón de activación fue observado inicialmente mediante tareas de procesamiento visual y fue denominado como PASA, o cambio posterior-anterior en el envejecimiento.

Grady y colaboradores (1994) fueron los primeros en reportar el patrón PASA mediante un estudio de PET el cual investigó diferencias relacionadas a la edad en la percepción de caras y en la ubicación de objetos. Para ambos tipos de estímulos, los adultos mayores mostraron una menor activación de áreas occipitotemporales asociado a un incremento en la actividad prefrontal. El grupo de investigadores interpretó estos resultados como una estrategia para compensar los déficits del procesamiento sensorial en los adultos mayores. Hallazgos similares fueron reportados por Levine y colaboradores (2000) utilizando estímulos visuales abstractos y por Lidaka y colaboradores (2002) con tareas de procesamiento de caras con expresiones emocionales.

Patrones de activación consistentes con el modelo PASA han sido encontrados también en estudios de atención visual. Madden y colaboradores (1997) compararon el desempeño de adultos jóvenes y mayores en una prueba de atención selectiva y atención dividida. Durante la prueba de atención selectiva no se evidenciaron mayores diferencias entre los grupos en cuanto a su rendimiento en la prueba o en los patrones de activación utilizando tomografía por emisión de positrones (PET); al incrementar las demandas atenciones durante la prueba de atención dividida, los adultos jóvenes demostraron un incremento de la actividad occipitotemporal mientras que los adultos mayores demostraron un incremento en la actividad prefrontal. Cabeza y colaboradores (2004) encontraron resultados similares mediante pruebas de atención visual y revelaron patrones de activación PASA en tareas de memoria operativa y y en tareas de recuperación de memoria episódica.

Varios estudios de memoria episódica, tanto la codificación como la recuperación, han evidenciado patrones similares de activación en adultos mayores (Anderson et al., 2000; Cabeza et al., 1997; Dennis, daselaar, & Cabeza, 2006; Grady et al., 2002; Madden et al., 1999; Morcom et al., 2003). En una tarea de codificación de escenas, Gutchess y colaboradores (2005) encontraron que, mientras que no existieron diferencias entre los dos grupos a nivel de su habilidad para recordar escenas, los adultos mayores presentaron una menor activación en áreas parahipocampicas derechas e izquierdas asociada a un incremento de la actividad de la corteza frontal media. Más aún, los adultos que exhibían poca actividad parahipocampica eran los que más activación frontal presentaban.

Una de las críticas al modelo PASA es que éste simplemente podría reflejar diferencias en la dificultad de la tarea. Es decir, es posible que una mayor activación prefrontal sea producto de un incremento en la complejidad de la tarea sin ningún efecto intermediario de la edad. De hecho, en estudios con adultos jóvenes se ha encontrado que la activación prefrontal tiende a incrementar con la dificultad de la tarea cognitiva (Rypma & D'Esposito, 2000). Davis y colaboradores (2008) investigaron la validez el modelo PASA mediante una tarea de recuperación de

memoria episódica y una tarea de procesamiento visual; previamente se había determinado que ambas tareas dependían de una red de regiones cerebrales que incluye los lóbulos temporales mediales, la corteza prefrontal, y las cortezas parietales posteriores y occipitales. Dos grupos de participantes, uno de adultos jóvenes y otro de adultos mayores debían determinar inicialmente si un grupo de letras constituían o no una palabra real. Posteriormente, debían determinar si las palabras presentadas habían sido o no presentadas antes. Para la tarea de procesamiento visual, los participantes debían decidir cuál de dos rectángulos tenía una superficie más grande. Ambas tareas fueron manipuladas en cuanto a su nivel de dificultad. Para el análisis de los resultados, los investigadores formaron pares de sujetos jóvenes y veteranos en base a su desempeño en las pruebas (número de aciertos) para eliminar grandes diferencias en el desempeño de los dos grupos. Davis y colegas confirmaron la validez del modelo PASA al encontrar el patrón esperado de reducción de actividad occipital asociado a un incremento de la actividad prefrontal en los adultos mayores, aún en condiciones en dónde las diferencias en la dificultad de la tarea habían sido prácticamente eliminadas entre los dos grupos. El segundo hallazgo importante de este estudio consistió en encontrar una correlación positiva entre la extensión de la activación prefrontal y la calidad del desempeño en las diversas tareas, así como una correlación negativa entre la activación prefrontal y la occipital.

- ***Teorías sobre la reorganización hemisférica durante el envejecimiento***

En años recientes se ha tratado de investigar si la reorganización funcional cerebral que acompaña al envejecimiento tiene una función determinada o si es simplemente un producto del envejecimiento cerebral sin ningún propósito específico. Tres teorías principales se han propuesto para explicar los cambios en activación cerebral asociados a la edad avanzada y éstas se revisan a continuación.

1. Pérdida del aislamiento hemisférico: Teoría de la de-diferenciación

La teoría de la de-diferenciación asume que los cambios en los patrones de activación cerebral asociados con la edad son un simple producto del envejecimiento cerebral. La lateralización de las funciones cognitivas refleja, desde este punto de vista, un mecanismo de aislamiento de los hemisferios cerebrales cuyo objetivo es reducir la inter comunicación entre los hemisferios, la cual puede ser perjudicial para el rendimiento cognitivo. La activación bilateral, entonces, refleja un fracaso en este mecanismo aislante, un fallo en la capacidad para mantener la actividad neuronal confinada a un sólo hemisferio.

Esta teoría propone que la de-diferenciación en el envejecimiento es la contraparte del proceso de diferenciación que se observa en el desarrollo infantil: mientras que en la niñez una habilidad cognitiva general se va diferenciando en distintas habilidades cognitivas específicas, en el envejecimiento se revierte este proceso y varias habilidades cognitivas llegan a depender de procesos cognitivos similares (Balinksy, 1941; Baltes & Lindenberger, 1997). La hipótesis de la de-diferenciación está basada en la observación de que la correlación entre diversas habilidades cognitivas tiende a incrementar con la edad avanzada. Baltes y Lindenberger, por ejemplo, encontraron que la correlación media entre 5 funciones

cognitivas estudiadas incrementaba de .31 en un grupo de jóvenes adultos a .71 en un grupo de adultos mayores. Lindenberger y Baltes (1994) demostraron también que las habilidades de procesamiento visual y auditivo de un grupo de adultos mayores predecían de manera importante el desempeño en una serie de tareas cognitivas; más adelante demostraron que no había relación entre el funcionamiento sensorial y las habilidades cognitivas en un grupo de adultos jóvenes (Baltes y Lindenberger). Estos resultados indican que variables que son independientes durante la juventud llegan a interrelacionarse en la senectud.

Evidencia para esta teoría viene también de un estudio de neuroimagen funcional que demostró, mediante una tarea de procesamiento global y local, que los niños pueden exhibir patrones de actividad cerebral bilateral similar a la de los adultos mayores (Moses et al., 2002). Un grupo de niños entre 12 y 14 años fue clasificado según su tiempo de reacción y se observó que, mientras que el grupo con repuestas rápidas exhibía el patrón esperado de activación derecha para procesamiento global y activación izquierda para procesamiento local, el grupo con respuestas más lentas exhibía un patrón de activación bilateral para ambas tareas. Los investigadores interpretaron estos hallazgos como prueba de que los niños con tiempos de reacción más rápidos habían ya evolucionado a una etapa eficiente de diferenciación hemisférica mientras que los niños con tiempos de reacción más lentos requerían aún de un procesamiento bilateral no diferenciado. Extrapolando estos resultados al caso del envejecimiento y su reorganización cerebral, estos datos sugerirían que los patrones de activación bilateral reflejan un fracaso del adulto mayor para utilizar de manera eficiente una red unilateral de procesamiento.

Con relación a los hallazgos encontrados dentro del modelo PASA (reducción asociada a la edad de la activación de áreas de la corteza visual con incremento de la actividad frontal), Park y colaboradores (2004) encontraron que, en contraste con los adultos jóvenes quienes muestran activaciones altamente específicas (las caras producen activación de áreas fusiformes izquierdas y derechas; las imágenes de lugares o casas producen activación del área parahipocampica; las imágenes de palabras o números activan el giro fusiforme derecho y el surco colateral (Epstein & Kanwisher, 1998; Kanwisher, McDermott, & Chun, 1997; Polk et al., 2002), los adultos mayores exhiben significativamente menos especificidad neuronal en las áreas fusiformes y parahipocampicas y en las corteza occipital lateral especializada para letras. Hallazgos similares de pérdida de especificidad neuronal han sido descritos por otros autores (Chee et al., 2006; Payer et al., 2006).

2. Perdida de la inhibición hemisférica: Teoría de la competencia

El modelo de inhibición hemisférica (Chiarello & Maxfield, 1996) propone que la actividad de un hemisferio puede suprimir, mediante la conexión interhemisférica a través del cuerpo calloso, la actividad del otro hemisferio. Propone que los dos hemisferios se encuentran en una constante relación mutuamente inhibitoria y que el cuerpo calloso sirve de “barrera inhibitoria” que evita que un hemisferio “interrumpa” la actividad del otro hemisferio, aquel más especializado para una tarea cognitiva determinada (Kinsbourne & Hiscock, 1977). Los hallazgos de estudios

de escucha dicótica se toman como evidencia para esta teoría. En el paradigma de escucha dicótica, información distinta es presentada simultáneamente a los dos oídos los cuales envían proyecciones tanto ipsilaterales como contralaterales. En vez de producirse en el sujeto una confusión de estímulos contradictorios, se reporta comúnmente una ventaja del oído derecho (hemisferio izquierdo) para la información verbal. La teoría de inhibición hemisférica explica que durante este tipo de tareas el cuerpo calloso inhibe la comunicación interhemisférica, posiblemente bloqueando la información presentada a la corteza auditiva derecha de la presentada a la corteza auditiva izquierda para que, en vez de trabajar juntos, los dos hemisferios no transmitan información contradictoria (Bloom & Hynd, 2005).

Varios estudios de neuroimagen han demostrado un declive del cuerpo calloso asociado a la edad, tanto una pérdida de la integridad de su sustancia blanca como una reducción de su volumen (Abe et al., 2002, Sullivan, Pfefferbaum, Adalsteinsson, Swan, & Carmelli, 2002). De aquí que se proponga que el envejecimiento está asociado a una pérdida de la inhibición interhemisférica ocasionada por un funcionamiento deficitario del cuerpo calloso. La activación bilateral frecuentemente observada en pruebas de neuroimagen durante el envejecimiento puede ser interpretada, según esta teoría, como un déficit en la inhibición interhemisférica: los adultos mayores estarían fracasando en su habilidad para inhibir la actividad irrelevante del hemisferio que es menos eficiente para una tarea cognitiva dada y éste, a su vez, interfiere con el funcionamiento eficiente del hemisferio más especializado. En otras palabras, la activación bilateral refleja un deterioro en la competencia normal entre los hemisferios.

Estudios de neuroimagen de codificación de palabras y caras presentan evidencia para esta perspectiva de competencia hemisférica. Estos estudios generalmente reportan activación izquierda durante la codificación de palabras y activación derecha durante la codificación de caras. Konishi, Donaldson, y Buckner, (2001) encontraron que varios de estos estudios presentaban una activación transitoria de la corteza frontal derecha al inicio de los bloques de presentación de palabras. Los investigadores interpretaron este hallazgo como indicativo de una competencia entre los hemisferios cerebrales para determinar cuál de los dos es el más apropiado para la tarea. En este caso, la corteza frontal derecha (que no participará en la tarea de codificación de palabras) se activa inicialmente, pero la inhibición que ejerce el hemisferio izquierdo extingue rápidamente esta activación. Si este mecanismo de competencia se encuentra alterado en los adultos mayores, entonces la actividad del hemisferio menos eficiente para la tarea no será suprimida lo que conllevaría a un patrón de activación bilateral observado en los estudios de neuroimagen funcional. Por el momento, esta interpretación es meramente especulativa ya que no se han diseñado aún estudios que investiguen los procesos de inhibición hemisférica en el adulto mayor.

3. Incremento en la cooperación hemisférica: Teoría de la compensación

La teoría de la cooperación hemisférica (interacción inter-hemisférica) propone que durante la ejecución de tareas con alta demanda cognitiva, la colaboración entre los dos hemisferio es más beneficiosa que el procesamiento unilateral. Weissman,

Banich y Puente (2000) encontraron que las tareas que son computacionalmente simples (por ejemplo decidir si dos letras son perceptualmente idénticas) promueven el procesamiento hemisférico unilateral; Estas tareas puede ser efectivamente realizadas con la participación de solamente un hemisferio. Si por el contrario las tareas son más complejas (por ejemplo decidir si dos letras tienen el mismo nombre) facilitan la participación interactiva de los dos hemisferios cerebrales. Los autores sugieren que la interacción interhemisférica facilita el desempeño porque el procesamiento se divide entre los dos hemisferios y la información relevante es procesada por un hemisferio que no está sobrecargado de información.

La teoría de la compensación en el envejecimiento asume que, en condiciones similares, las demandas cognitivas de una tarea son mayores para los adultos mayores que para los jóvenes y que la activación bilateral observada responde a un incremento en la cooperación inter-hemisférica necesaria para contrarrestar el declive cognitivo. Es decir, mientras que los adultos jóvenes requieren de actividad unilateral para le ejecución de una tarea cognitiva determinada, los adultos mayores deben recurrir a la activación de ambos hemisferios.

Estudios de cooperación inter-hemisférica que utilizan métodos taquistoscópicos proporcionan evidencia comportamental para la perspectiva compensatoria del envejecimiento cerebral. Reuter-Lorenz, Stanczak, y Miller (1999) investigaron los efectos del envejecimiento en una tarea en la que los participantes debían emparejar dos letras proyectadas a un mismo hemisferio o campo visual (presentación unilateral) o a los dos campos visuales o hemisferios (presentación bilateral). Esta tarea de emparejamiento visual incluía tres niveles de complejidad: en el nivel de complejidad baja las letras se debían emparejar según sus características físicas (a-a, A-A) y con una letra distractora; en el nivel de complejidad medio se debía hacer también un emparejamiento según características físicas pero esta vez con tres letras distractoras; en el nivel de máxima complejidad el emparejamiento se hace según las características fonológicas de las letras (“a” tiene el mismo sonido que “A”), con tres letras distractoras. Los resultados revelaron que, en el grupo de jóvenes estudiado, la presentación unilateral de letras generaba un emparejamiento más rápido cuando el nivel de complejidad era bajo; en el nivel máximo de complejidad, el emparejamiento de letras era más rápido cuando los estímulos se presentaban en forma bilateral; no hubo diferencias en los tiempos de reacción entre la presentación unilateral y bilateral para la condición de complejidad media. En el caso del grupo de adultos mayores, éstos evidenciaron una ventaja de procesamiento bilateral tanto en el nivel de complejidad medio como en el de máxima complejidad. Estos resultados serían consistentes con la idea de que existe un beneficio de activación bilateral durante la ejecución de tareas con altas demandas cognitivas que supera el costo de la comunicación interhemisférica (Banich, 1998). Según la teoría de compensación, los adultos mayores requieren de mayor cooperación hemisférica en comparación con los más jóvenes y, por ende, el patrón de activación bilateral que exhiben los estudios de neuroimagen funcional reflejan un intento de compensación funcional por parte del adulto mayor.

Evidencia adicional para la teoría de compensación viene de estudios de neuroimagen funcional que relacionan el desempeño de los participantes con sus patrones de activación cerebral. Durante una tarea de memoria operativa verbal, por ejemplo, un grupo de adultos mayores que demostraron un patrón de activación bilateral prefrontal ejecutaron la tarea más rápidamente que el grupo de adultos que no presentó el patrón de activación HAROLD (Reuter-Lorenz et al., 2000). De igual manera, mientras que las tareas de recuperación de memoria episódica están asociadas a activación prefrontal derecha, existe evidencia que la activación de la corteza prefrontal izquierda contribuye a un mejor desempeño en tareas complejas de recuperación (Nolde, Johnson, & Raye, 1998). Rympa y D'Esposito (2000) propusieron, sin embargo, que la activación bilateral puede ser eficiente únicamente para los adultos mayores sin extenderse sus beneficios a los más jóvenes. Estos autores encontraron que en una tarea de memoria operativa los adultos mayores que presentaban mayor actividad prefrontal ejecutaban la prueba más rápidamente que aquellos que presentaban una actividad prefrontal menor. Esta correlación positiva, sin embargo, no se encontró en un grupo de adultos jóvenes y aquellos participantes con mayor actividad prefrontal ejecutaron la prueba más lentamente. Los autores concluyeron que es posible que la activación cerebral bilateral sea eficiente únicamente para los adultos mayores y no para los jóvenes.

Finalmente, varios estudios de neuroimagen han revelado que al comparar adultos mayores con alto y bajo desempeño en pruebas cognitivas, aquellos con mejor rendimiento activan áreas cerebrales bilaterales mientras que aquellos con más bajo rendimiento activan áreas similares a las activadas por los adultos jóvenes. Cabeza, Anderson, Locantore, y McIntosh (2002), por ejemplo, clasificaron a un grupo de adultos mayores, con base a su desempeño en una batería de pruebas de memoria, como sujetos de alto y bajo rendimiento mnésico. Durante una tarea de memoria contextual, los adultos mayores de bajo rendimiento mnésico y el grupo de jóvenes activaron áreas de la corteza prefrontal derecha. Este grupo de adultos mayores no evidenció una reducción en la asimetría cerebral. El grupo de adultos mayores de alto rendimiento mnésico, por otro lado, exhibió un patrón de actividad consistente con el modelo HAROLD. Estos resultados sugieren que los adultos mayores de bajo rendimiento cognitivo activan de manera ineficiente áreas similares a los jóvenes, mientras que los adultos de alto rendimiento compensan el declive de la memoria mediante la reorganización de redes neuronales de recuperación de memoria episódica (Daselaar & Cabeza, 2005). Hallazgos similares de diferencias en la activación de adultos mayores de alto y bajo rendimiento han sido reportados utilizando tareas de codificación de memoria episódica (Rosen et al., 2002) y de reconocimiento (Daselaar et al., 2003).

- ***Teoría del andamiaje cognitivo de Park y Reuter-Lorenz***

A pesar de los importantes cambios cerebrales y cognitivos que se dan como consecuencia del envejecimiento normal, los seres humanos continúan funcionando relativamente bien aún en edades muy avanzadas. Park y Reuter-Lorenz (2009) proponen que el adulto mayor puede desenvolverse bien debido a la continua activación de mecanismos compensatorios

que refuerzan aquellas estructuras cuyo funcionamiento se ha vuelto ineficiente. Estas investigadoras llamaron a esta perspectiva la Teoría del Andamiaje Cognitivo y sugieren que la función cognitiva en el envejecimiento está determinada por la acción conjunta de mecanismos de deterioro asociado a la edad y de compensación. Esta teoría es útil para reconciliar los múltiples hallazgos de estudios de neuroimagen funcional en el envejecimiento y los cambios en los patrones de activación comúnmente encontrados. Tanto los patrones de activación bilateral (modelo HAROLD) como los de sobreactivación de áreas frontales (modelo PASA) reflejan, según esta teoría, la puesta en marcha de mecanismos compensatorios de andamiaje. En vista del deterioro de ciertas redes neuronales, estos mecanismos incorporan circuitos compensatorios que permiten satisfacer las demandas de las tareas cognitivas.

Entre los principios básicos de la teoría del andamiaje cognitivo se encuentra el reconocimiento de que el cerebro está en constante reorganización y adaptación a las demandas del medio. El concepto de andamiaje se ha utilizado para describir la capacidad de un individuo, joven o senil, para aprender una nueva destreza (Petersen, VAN Mier, Fiez, & Raichle, 1998). Mientras que al inicio la nueva habilidad requiere de grandes demandas atencionales y una red neuronal extendida, con la práctica el desempeño se vuelve automático, mediado por un circuito específico y óptimo. De igual manera, con la edad avanzada las operaciones cognitivas básicas y las tareas familiares se vuelven más complejas e incurren en un re-aprendizaje que requiere de procesos de andamiaje para compensar el deterioro cerebral.

Park y Reuter-Lorenz (2009) también proponen que la corteza prefrontal, al ser una estructura muy flexible y versátil, es el centro principal donde ocurre el andamiaje compensatorio. El funcionamiento de áreas cerebrales dedicadas a tares muy específicas, como son la corteza visual o el hipocampo, es generalmente deficiente en el envejecimiento y son éste tipo de áreas las que requieren de más apoyo de los procesos de andamiaje.

En concordancia a lo revisado anteriormente la teoría del Park y Reuter-Lorenz ve los mecanismos compensatorios de andamiaje como respuesta a un cambio. Estos cambios pueden ser intrínsecos, tal como ocurre con el deterioro de las estructuras cerebrales, como extrínsecos como ocurre cuando se presenta una tarea novedosa a o un incremento en la complejidad de una tarea. Los resultados de Weissman y colaboradores (2000), por ejemplo, demostraron que el procesamiento bilateral es más ventajoso cuando existe un incremento en la complejidad de la tarea. De igual manera, los datos de los modelos PASA y HAROLD confirman que el adulto mayor responde a los déficits cognitivos y cambios estructurales con un incremento en actividad compensatoria prefrontal.

Varios de los estudios que compararon los patrones de activación en adultos mayores con bajo y alto rendimiento en pruebas cognitivas revelaron que aquellos adultos con bajo rendimiento activaban áreas cerebrales similares a las de los jóvenes, pero de manera ineficiente. No queda claro por qué, si la reorganización de las funciones cerebrales es un fenómeno asociado al envejecimiento, existen adultos mayores que no evidencian esta reorganización. Park y Reuter-Lorenz (2009) explican que los individuos varían en

la cantidad de andamiaje compensatorio del que pueden hacer uso. Variables como la susceptibilidad genética para algunas condiciones médicas, experiencias adversas, diferencias en el estado físico o estimulación cognitiva pueden promover o limitar los mecanismos compensatorios.

Conclusión

El envejecimiento está asociado con cambios en el nivel de activación de los dos hemisferios cerebrales durante el desempeño de diversos tipos de tareas cognitivas, observándose una activación frontal más bilateral que aquella que se registra en adultos jóvenes. Los adultos que presentan cambios en la activación cerebral son los que tienen un mejor despeño en pruebas cognitivas. Se piensa entonces que las modificaciones en la activación cerebral ocurren para incrementar la eficiencia cognitiva y como respuesta compensatoria a la pérdida neuronal que se observa al envejecer. Esta modificación en la activación cerebral se ha registrado durante el desempeño de un amplio espectro de tareas cognitivas, incluyendo tareas verbales, no verbales, perceptuales y motoras, así como en tareas que evalúan funciones ejecutivas, y memoria.

Se han planteado diversas explicaciones de las modificaciones en la funcionalidad cerebral. Se ha propuesto por ejemplo, que esta podría ser resultante de un efecto compensatorio, y que el adulto mayor que puede desenvolverse bien logra la continua activación de mecanismos cerebrales que refuerzan aquellas estructuras cuyo funcionamiento se ha vuelto ineficiente; se propone entonces que durante la ejecución de tareas con alta demanda cognitiva, la colaboración entre los dos hemisferio es más beneficiosa que el procesamiento unilateral. Otros autores interpretan la presencia de activación bilateral en el envejecimiento como consecuencia de una pérdida en la autonomía funcional hemisférica. Es decir en la vejez los hemisferios cerebrales dependen el uno del otro para lograr un desempeño eficiente. Otros autores proponen que el envejecimiento está asociado a una pérdida de la inhibición inter-hemisférica ocasionada por un funcionamiento deficitario del cuerpo calloso. Es decir en la vejez no se observaría los efectos inhibitorios inter-hemisféricos que se presentan en los adultos jóvenes.

Otra reorganización en la activación cerebral que se ha encontrado en los adultos mayores es en el eje anteroposterior. Se ha propuesto que la senectud normal se caracteriza por una mayor activación de los lóbulos frontales en tareas que en adultos jóvenes activan solamente las áreas cerebrales posteriores. Este incremento en la activación frontal se ha interpretado como resultante de una búsqueda de estrategias compensatorias a los déficits del procesamiento sensorial observados en los adultos mayores. Igualmente algunos autores han sugerido que este predominio en la activación frontal solo ocurre en tareas difíciles cuando las demandas cognitivas son mayores.

Referencias

Abe, O., Aoki, S., Hayashi, N., Yamada, H., Kunimatsu, A., Mori H, et al. (2002) Normal aging in the central nervous system: Quantitative MR diffusion-tensor analysis. *Neurobiology of Aging, 23*, 433-441.

Anderson, N. D., Lidaka, T., Cabeza, R., Kapur, S., McIntosh, A. R., & Craik, F. I. M. (2000). The effects of divided attention on

encoding and retrieval-related brain activity: A PET study of younger and older adults. *Journal of Cognitive Neuroscience, 12*(5), 775-792.

Ardila, A. (2012). Neuropsicología del envejecimiento normal. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 12*(1), 1-20.

Ardila, A., & Rosselli, M. (1989). Neuropsychological characteristics of normal aging. *Developmental Neuropsychology, 5*, 307-320.

Bäckman, L., Almkvist, O., Andersson, J., Nordberg, A., Winblad, B., Reineck, R., & Långström, B. (1997). Brain activation in young and older adults during implicit and explicit retrieval*. Journal of Cognitive Neuroscience,* 9, 378-391.

Balinsky B. (1941). An analysis of the mental factors of various groups from nine to sixty. *Genetic Psychology Monographs, 23*, 191-234.

Baltes, P. B., & Lindenberger, U. (1997). Emergence of a powerful connection between sensory and cognitive functions across the adult life span: A new window to the study of cognitive aging? *Psychology and Aging, 12*, 12-21.

Banich, M. T. (1998). The missing link: The role of interhemispheric interaction in attentional processing. *Brain and Cognition, 36*, 128-157.

Bloom, J., & Hynd, G. (2005). The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: Excitation or inhibition. *Neuropsychology Review, 15*(2), 59-71.

Bradshaw, J. L., & Nettleton, N. C. (1983). *Human Cerebral Asymmetry*. Englewood Cliffs, KJ: Prentice-Hall.

Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The HAROLD model. *Psychology and Aging, 17*(1), 85-100.

Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K., & McIntosh, A. R. (2002). Aging gracefully: Compensatory brain activity in highperforming older adults. *Neuroimage, 17*, 1394-1402.

Cabeza, R., Daselaar, S., Dolcos, F., Prince, S., Budde, M., & Nyberg, L. (2004). Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic memory. *Cerebral Cortex, 14*(4), 364-375.

Cabeza, R., Grady, C. L., Nyberg, L., McIntosh, A., Tulving, E., Kapur, S., et al. (1997). Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: A Positron Emission Tomography Study. *Journal of Neuroscience, 17*, 391-400.

Cabeza, R., Locantore, J. K, & Anderson, N. D. (2003). Lateralization of prefrontal activity during episodic memory retrieval: Evidence for the production-monitoring Hypothesis. *Journal of Cognitive Neuroscience, 15*, 249-259.

Calautti, C., Serrati, C., & Baron, J. C. (2001). Effects of age on brain activation during auditory-cued thumb-to-index opposition: A positron emission tomography study. *Stroke, 32*, 139-146.

Chee, M. W., Goh, J. O., Venkatraman, V., Tan, J. C., Gutchess, A., Sutton, B., et al. (2006). Age-related changes in object processing and contextual binding revealed using fMR adaptation. *Journal of Cognitive Neuroscience, 18*(4), 495-507.

Chiarello, C., & Maxfield, L. (1996). Varieties of interhemispheric inhibition, or how to keep a good hemisphere down. *Brain and Cognition, 30*, 81-108.

Clark, L. E., & Knowles, J. B. (1973). Age differences in dichotic listening performance*. Journal of Gerontology, 28*, 173-178.

Cohen, G. (1973). Hemispheric differences in serial versus parallel processing. *Journal of Experimental Psychology, 97*, 349-356.

Craik, F. I. M., Morris, R. G., & Glick, M. L. (1990). Adult ages differences in working memory. En G. Vallar, & T. Shallice (Eds.), *Neuropsychological impairments of short-term memory* (pp. 247-267). Cambridge, Inglaterra: Cambridge University Press.

Daselaar, S., & Cabeza, R. (2005). Age-related changes in hemispheric organization. En R. Cabeza, L. Nyberg, & D. C. Park (Eds.), *Cognitive neuroscience of aging: Linking cognitive and cerebral aging* (pp. 325-353). New York: Oxford University Press.

Daselaar, S. M., Veltman, D. J., Rombouts, S. A., Raiijmakers, J. G., & Jonker, C. (2003). Neuroanatomical correlates of episodic encoding and retrieval in young and elderly subjects. *Brain, 126*, 43-56.

Davis, S., Dennis, N., Daselaar, S., Fleck, M., & Cabeza, R. (2008). Que PASA? The Posterior-Anterior Shift in Aging. *Cerebral Cortex, 18*(5), 1201-1209.

Dennis, N., & Cabeza, R. (2008). Neuroimaging of healthy cognitive aging. En T. A. Salthouse, & F. E. M. Craik (Eds.), *Handbook of aging and cognition* (3a. ed., pp. *1-54).* New York: Psychological Press.

Dennis, N., Daselaar, S., & Cabeza, R. (2006). Effects of aging on transient and sustained successful memory encoding activity. *Neurobiology of Aging, 28*(11), 1749-1758.

Dixit, N. K., Gerton, B. K., Dohn, P., Meyer-Lindenberg, A., & Berman, K. F. (2000, Junio). *Age-related changes in rCBF activation during and N-Back working memory paradigm occur prior to age 50.* Trabajo presentado en Conferencia Human Brain Mapping Meeting.

Dolcos, F., Rice, H. J., & Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry and aging: Right hemisphere decline or asymmetry reduction. *Neuroscience and Behavioral Review, 26*(7), 819-825.

Emery, L. J., Heaven, T. J., Paxton, J. L., & Braver, T. S. (2008). Age-related changes in neural activity during performance-matched working memory manipulation. *NeuroImage, 42*, 1577-1586.

Epstein, R., & Kanwisher, N. (1998). A cortical representation of the local visual environment. *Nature, 392*(6676), 598-601.

Fazekas, F., Ropele, S., Enzinger, C., Gorani, F., Seewann, A.,Petrovic, K., & Schmidt, R. (2005). MTI of white matter hyperintensities. *Brain, 128*, 2926-2932.

Galuske, R. A., Schlote, W., Bratzke, H., & Singer, W. (2000). Interhemispheric asymmetries of the modular structure of the temporal cortex. *Science, 289*, 1946-1949.

Garavan, H., Ross, T. J., & Stein, E. A. (1999). Right hemispheric dominance of inhibitory control: An event-related functional MRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A., 96*(14), 8301-8306.

Gazzaniga, M. (1970). *The Bisected Brain.* New York: Appleton Century Croft.

Goldstein, G., & Shelly, C. (1981). Does the right hemisphere age more rapidly than the left? *Journal of Clinical Neuropsychology, 3*, 65-78.

Grady, C. L., Bernstein, L. J., Beig, S., & Siegenthaler, A. L. (2002). The effects of encoding strategy on age-related changes in the functional neuroanatomy of face memory. *Psychology and Aging, 17*, 7-23.

Grady, C. L., Maisog, J. M., Horwitz, B., Ungerleider, L. G. Mentis, M. J., Salerno, J. A., et al. (1994). Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *Journal of Neuroscience, 14*(3), 1450-1462.

Grady, C. L., McIntosh, A. R., Horwitz, B., & Rapoport, S. I. (2000). Age-related changes in the neural correlates of degraded and nondegraded face processing. *Cognitive Neuropsychology, 217,* 165-186.

Grady, C. L., McIntosh, A. R., Bookstein, F., Horwitz, B., Rapoport, S. I., & Haxby, J. V. (1998). Age-related changes in regional cerebral blood flow during working memory for faces. *NeuroImage, 8*, 409-425.

Grady, C. L., McIntosh, A. R., Raja, M. N., Beig, S., & Craik, F. I. M. (1999). The effects of age on the neural correlates of episodic encoding. *Cerebral Cortex, 9*, 805-814.

Gutchess, A.H., Welsh, R.C., Hedden, T., Bangert, A., Minear, N., Liu, L., & Park, D. C. (2005). Aging and the neural correlates of successful picture encoding: Frontal activations compensate for decreased medial-temporal lobe activity. *Journal of Cognitive Neuroscience, 17*(1), 84-96.

Hasher, L., & Zacks, R. T. (1988). Working memory, comprehension, and aging: A review and new view. En G. H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (pp. 193-225). New York: Academic Press.

Huang, C. M., Polk, T., Goh, J., & Park, D. C. (2012). Both left and right posterior parietal activations contribute to compensatory processes in normal aging. *Neuropsychologia, 50*(1), 55-66.

Hutchinson, S., Kobayashi, M., Horkan, C. M., Pascual-Leone, A., Alexander, M. P., & Schlaug, G. (2002). Age-related differences in movement representation. *Neuroimage, 17*, 1720-1728.

Kaasinen, V., Vilkman, H., Hietala, J., Nagren, K., Helenius, H., Olsson, H., Farde, L., & Rinne, J. O. (2000). Age-related D2/D3 receptor loss in extrastriatal regions of the human brain. *Neurobiology of Aging, 21*, 683-688.

Kalisch, T., Wilimzig, C., Kleibel, N., Tegenthoff, M., & Dinse, H. R. (2006). Age-related attenuation of dominant hand

superiority. *PLoS One, 20*(1). doi 10.1371/journal.pone.0000090

Kanwisher, N., McDermott, J., & Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *Journal of Neuroscience. 17*(11), 4302-4311.

Kinsbourne, M., & Hiscock, M. (1977). Does cerebral dominance develop? En S. J. Segalowitz, & F. A Gruber (Eds.), *Language developmental and neurological theory* (pp. 171-191). Nueva York: Academic Press.

Klisz, D. (1978). Neuropsychological evaluation in older persons. En M. Storandt, I. C. Siegler, & M. F. Elias (Eds.), *The clinical psychology of aging* (pp. 71-95). New York: Plenum Publishing.

Konishi, S., Donaldson, D. I., & Buckner, R. L. (2001). Transient activation during block transition. *Neuroimage, 13*, 364-374.

Kosslyn, S. M., Chabris, C. F., Marsolek, C. J., & Koenig, O. (1992). Categorical versus coordinate spatial relations: Computational analyses and computer simulations. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance, 18*, 562-577.

Larisch, R., Meyer, W., Klimke, A., Kehren, F., Vosberg, H., & Muller- Gartner, H. W. (1998). Left-right asymmetry of striatal dopamine D2 receptors. *Nuclear Medicine Communications, 19*, 781-787.

Levine, B. K., Beason-Held, L. L., Purpura, K. P., Aronchick, D. M., Optican, L. M., Alexander, G. E., et al. (2000). Age-related differences in visual perception: A PET study. *Neurobiology of Aging, 21*(4), 577-584.

Lidaka, T., Okada, T., Murata, T. Omori, M., Kosaka, H., Sadato, N., & Yonekura, Y. (2002). Age-related differences in the medial temporal lobe responses to emotional faces as revealed by fMRI. *Hippocampus, 12*(3), 352-362.

Lindenberger, U., & Baltes, P. B. (1994). Sensory functioning and intelligence in old age: A strong connection. *Psychology of Aging, 9*(3), 339-355.

Logan, J. M., & Buckner, R. L. (2001, Abril). *Age-related changes in neural correlates of encoding.* Trabajo presentado en el Eighth Annual Meeting of the Cognitive Neuroscience Society.

Logan, J. M., Sanders, A. L., Snyder, A. Z., Morris, J. C., & Bucker, R. L. (2002). Under-recruitment and nonselective recruitment: Dissociable neural mechanisms associated with aging. *Neuron, 33*, 1-20.

Madden, D. J., Gottlob, L. R., Denny, L. L., Turkington, T. G., Provenzale, J. M., Hawk, T. C., & Coleman, R. E. (1999). Aging and recognition memory: Changes in regional cerebral blood flow associated with components of reaction time distributions. *Journal of Cognitive Neuroscience, 11*, 511-520.

Madden, D. J., Turkington, T. G., Provenzale, J. M., Hawk, T. C., Hoffman, J. M., & Coleman, R. E. (1997). Selective and divided visual attention: Age-related changes in regional cerebral blood flow measured by H2(15)O PET. *Human Brain Mapping, 5*(6), 389-409.

Maguire, E. A., & Frith, C. D. (2003). Aging affects the engagement of the hippocampus

during autobiographical memory retrieval. *Brain, 126*, 1511-1523.

Mattey, V., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A., R., Berman, K. F., Das, S., et al. (2006) Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory capacity. *Neuroscience Letters, 392*, 32-37.

Meudell, P. R., & Greenhalgh, M. (1987). Age related differences in left and right hand skill and in visuo-spatial performance: Their possible relationships to the hypothesis that the right hemisphere ages more rapidly than the left. *Cortex, 23*, 431-445.

Mitchell, K., Johnson, M., Raye, C., & D'Esposito, M. (2000). fMRI evidence of age-related hippocampal dysfunction in feature binding in working memory. *Cognitive Brain Research, 10*, 197-206.

Morcom, A. M., Good, C. D., Frackowiak, R. S., & Rugg, M. D. (2003). Age effects on the neural correlates of successful memory encoding. *Brain, 126*(1), 213-229.

Moses, P., Roe, K., Buxton, R. B., Wong, E. C., Frank, L. R., & Stiles, J. (2002). Functional MRI of global and local processing in children. *Neuroimage, 16*, 415-424.

Navon, D., & Norman, J. (1983). Does global precedence really depend on visual angle? *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance, 9*(6), 955-965.

Nielson, K. A., Langenecker, S. A., & Garavan, H. P. (2002). Differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control across the adult life span. *Psychology and Aging, 17*, 56-71.

Nielson, K. A., Langenecker, S. A., Ross, T. J., Garavan, H., Rao, S. M., & Stein, E. A. (2004). Comparability of functional MRI response in young and old during inhibition. *Neuroreport, 19*, 129-133.

Nolde, S. F., Johnson, M. K., & Raye, C. L. (1998). The role of prefrontal cortex during tests of
episodic memory. *Trends in Cognitive Sciences, 2*, 399-406.

Nyberg, L., Cabeza, R., & Tulving, E. (1996). PET studies of encoding and retrieval: The HERA model. *Psychonomic Bulletin & Review, 3*, 135-148.

Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology of Aging, 17*, 299-320.

Park, D. C., Polk, T. A., Park, R., Minear, M., Savage, A., & Smith, M. R. (2004). Aging reduces neural specialization in ventral visual cortex. *Proceedings from the National Academy of Science, USA, 101*(35), 13091-1395.

Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. A. (2009). The adaptive brain: Aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology, 60*, 173-196.

Park, D. C., Welsh, R. C., Mashuetz, C., Gutchess, A. H., Mikels, J., & Polk, T. A. (2003). Working memory for complex scenes: Age differences in frontal and hippocampal activations. *Journal of Cognitive Neuroscience, 15*(8), 1122-1134.

Payer, D., Marshuetz, C., Sutton, B., Hebrank, A., Welsh, R. C., & Park D. C.

(2006). Decreased neural specialization in old adults on a working memory task. *Neuroreport, 17*(5), 487-491.

Petersen, S. E., van Mier, H., Fiez, J. A., & Raichle, M. E. (1998). The effects of practice on the functional anatomy of task performance. *Proceedings from the National Academy of Science, USA*, 95(3), 853-860.

Polk, T. A., Stallcup, M., Aguirre, G. K., Alsop, D. C, D'Esposito, M., Detre, J. A., & Farah, M. J. (2002). Neural specialization for letter recognition. *Journal of Cognitive Neuroscience, 14*(2), 145-159.

Pujol, J., Lopez-Sala, A., Deus, J., Cardoner, N., Sebastián-Gallés, N., Conesa, G., & Capdevila, A. (2002). The lateral asymmetry of the human brain studied by volumetric magnetic resonance imaging. *Neuroimage, 17*, 670-677.

Raz, N., Gunning, F. M., Head, D., Dupuis, J. H., McQuain, J., Briggs, S. D., et al. (1997). Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: Differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cerebral Cortex, 7*, 268-282.

Raz, N., & Rodrigue, K. M. (2006). Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 30*, 730-748.

Raz, N., Rodrigue, K. M., & Acker, J. D. (2003) Hypertension and the brain: Vulnerability of the prefrontal regions and executive functions. *Behavioral Neuroscience, 17*, 1169-1180.

Raz, N., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Gunning-Dixon, F. M., & Acker, J. D. (2003). Differentia aging of the human striatum: Longitudinal evidence. *American Journal of Neuroradiology, 24*, 1849-1856.

Raz, N., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. N., Dahle, C., Head, D., & Acker, J. D. (2003) Differential age-related changes in the regional metencephalic volumes in humans: a five-year follow-up. *Neuroscience Letters, 349*, 163-166.

Reuter-Lorenz, P. A., Jonides, J., Smith, E. S., Hartley, A., Miller, A. Marshuetz, C., & Koeppe, R. A. (2000). Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. *Journal of Cognitive Neuroscience, 12*, 174-187.

Reuter-Lorenz, P. A., Stanczak, L., & Miller, A. C. (1999). Neural recruitment and cognitive aging: Two hemispheres are better than one, especially as you age. *Psychological Science, 10*, 494-500.

Rodrigue, K., & Raz, N. (2004). Shrinkage of the entorhinal cortex over five years predicts memory performance in healthy adults. *Journal of Neuroscience, 24(4)*, 956-963.

Rosen, A. C., Prull, M. W., O'Hara, R., Race, E. A., Desmond, J. E., Glover, G. H., Yesavage, J. A., & Gabrieli, J. D. (2002). Variable effects of aging on frontal lobe contributions to memory. *Neuroreport, 13*(18), 2425-2428.

Rypma, B., & D'Esposito, M. (2000). Isolating the neural mechanisms of age-related changes in human working memory. *Nature Neuroscience, 3*, 509-515.

Salthouse, T. (1996) The processing speed theory of adult age differences in cognition. *Psychologica Review, 103(3),* 403-428.

Schear, J. M., & Nebes, R. D. (1980). Memory for verbal and spatial information as a function of age. *Experimental Aging Research, 6*, 271-281.

Scheibel, A. B., Paul, L. A., Fried, I., Forsythe, A. B., Tomiyasu, U., Wechsler, A., Kao, A., & Slotnick, J. (1985). Dendritic organization of the anterior speech area. *Experimental Neurology, 87*(1), 109-117.

Stebbins, G. T., Carrillo, M. C., Dorman, J., Dirksen, C., Desmond, J., Turner, D. A., et al. (2002). Aging effects on memory encoding in the frontal lobes. *Psychology and Aging, 17*, 44-55.

Steinmetz, H., & Galaburda, A. (1992). Planum temporal asymmetry: In-vivo morphometry affords a new perspective for neuro-behavioral research. *Neuropsychology and Cognition, 4*(3), 143-155.

Sullivan, E. V., Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, E., Swan, G. E., & Carmelli, D. (2002). Differential rates of regional brain change in callosal and ventricular size: A 4-year longitudinal MRI study of elderly men. *Cerebral Cortex, 12*, 438-445.

Sun, X., Zhang, X., Chen, X., Zhang, P., Bao, M., Zhang, D., Chen, J., He, S. y Hu, X. (2005). Age-dependent brain activation during forward and backward digit recall revealed by fMRI. *NeuroImage, 26*, 36-47.

Tulving, E., Kapur, S., Craik, F. I. M., Moscovitch, M., & Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: Positron emission tomography findings. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 91*, 2016-2020.

Wang, T. H., Kruggel, F., & Rugg, M. D. (2009). Effects of advanced aging on the neural correlates of successful recognition memory. *Neuropsychologia, 47*, 1352-1361.

Watkins, K. E., Paus, T., Lerch, J. P., Zijdenbos, A., Collins, D. L., Neelin, P., et al. (2001). Structural asymmetries in the human brain: a voxel-based statistical analysis of 142 MRI scans. *Cerebral Cortex, 11*, 868-877.

Weissman, D. H., Banich, M. T., & Puente, E. I. (2000). An unbalanced distribution of inputs across the hemispheres facilitates interhemispheric interaction. *Journal of the International Neuropsychological Society, 6*, 313-321.

Wolff, S. C., Hruska, Z., Nguyen, L., & Dohanich, G. P. (2008). Asymmetrical distributions of muscarinic receptor binding in the hippocampus of female rats. *European Journal of Pharmacology, 588*, 248-250.

Efecto de la Edad y la Escolaridad en el Desempeño Lector de Adultos

Ana Luisa González Reyes

Instituto de Neurociencias, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

Esmeralda Matute

Instituto de Neurociencias, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

Denisse Carmina Ramírez Jiménez

Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

Amparo Viridiana Márquez García

Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

Edgar Abraham Ruiz Sánchez

Instituto de Neurociencias, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia: Dra. Esmeralda Matute. Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara, Francisco de Quevedo 180, CP. 44130. Guadalajara, Jal., México. Correo electrónico: ematute@cencar.udg.mx

Resumen

El objetivo de este trabajo fue conocer si en población adulta hispanohablante, la edad y la escolaridad tienen un efecto sobre el desempeño lector, en particular en medidas de velocidad, fluidez, precisión y comprensión de la lectura de una narrativa. Se estudiaron 251 adultos (129 mujeres y 122 hombres), con edades entre los 20y los 69 años distribuidos en 5 grupos de edad y con un rango de escolaridad de 3 años (primaria inconclusa) a 20 años (grado de Doctor) conformando 6 grupos por escolaridad. Todos ellos leyeron de manera individual una narrativa de 263 palabras e inmediatamente después respondieron de manera oral a un cuestionario para evaluar la comprensión. Los resultados de este estudio muestran que con relación a la edad, los grupos de 50 a 59 y 60 a 69 años presentaron una velocidad lectora menor en comparación al grupo de 20 a 29 años. La escolaridad tiene un efecto mayor dado que las 4 medidas analizadas se vieron influidas por esta. Así, nuestros resultados sugieren que el desempeño lector se ve fuertemente influido por los años de escolaridad, y que este factor es más determinante que la edad. De igual forma, la fluidez y la comprensión lectora se ve influenciada por la edad sólo en el grupo de escolaridad de primaria terminada. Finalmente, la transparencia ortográfica del español parece no facilitar la precisión de la lectura dado que ésta también es influida por la experiencia escolar.

Palabras clave: Lectura, adultos, edad, escolaridad, hispanohablantes.

The Effects of Aging and Schooling in Reading Performance in Adults

Summary

The aim of this study was to know whether in Spanish-speaking adults, age and schooling have an effect on reading performance, particularly on speed, fluency, accuracy and reading comprehension measures when reading a story. We studied 251 adults (129 women and 122 men), 20 to 69 years distributed in 5 age groups and with a range of 3 years of schooling (elementary school unfinished) to 20 years (doctorate) forming 6 schooling groups. All of them read individually a 263 words story and immediately after they answered a questionnaire to assess reading comprehension. Results showed that the older groups - 50 to 59 and 60 to 69 years old - were slower when reading compared to 20 to 29 years old group. Schooling had a greater effect since the 4 analyzed measures were influenced by this factor. Thus, our results suggest that reading performance is strongly influenced by schooling, and that this factor is more important than age. Age has an effect only in reading speed. Similarly, fluency and reading comprehension were influenced by age only in the elementary school group. Finally, the orthographic transparency of Spanish seems to not facilitate the reading accuracy since this reading measure is also influenced by school experience.

Key words: Reading, adults, age, schooling, Spanish speakers.

Introducción

La investigación sobre lectura en población adulta es escasa. Guzzetti, Anders, y Neuman (1999) reportaron que de 1969 a 1998, del total de estudios sobre lectura, apenas el 3% se llevó a cabo en adultos. Aun más, este tipo de estudios frecuentemente se realiza con pruebas desarrolladas para niños, lo cual lleva a apreciaciones erróneas del desempeño lector en adultos (Geenberg, Kyeong Pae, Morris, Calhoon, & Nanda, 2009).

Desde hace varias décadas se ha reconocido que se aprende a leer en el curso de los primeros cuatro años de la escuela primaria (UNESCO, 1979), por lo que la consolidación de la lectura requiere varios años más de escolaridad aun en lenguas con un sistema ortográfico transparente como es el caso del español. Así, por una parte nivel de escolaridad y adquisición de la lectura guardan una relación estrecha y por la otra, el nivel de escolaridad en la población adulta es heterogéneo y en algunos grupos poblacionales no alcanza el mínimo considerado como obligatorio; por ejemplo, en México, la cobertura escolar básica aún no es total. Se reporta que 29.8% de la población que en 2008 tenían 27 años o más no habían concluido la primaria, mientras que 23% de los jóvenes de entre 16 y 26 años no habían realizado estudios de secundaria (Gobierno de Jalisco/Consejo Estatal de Población, 2011). Estos datos muestran además que a mayor edad el porcentaje de personas con grados académicos altos de estudio es menor.

Es claro entonces que los adultos lectores constituyen una población heterogénea, en la que se encuentran diferentes niveles de escolaridad en los diversos grupos de edad. Edad y escolaridad pudieran ser variables que interactúan sobre el desempeño lector.

Con relación al efecto de la edad sobre el desempeño lector en adultos, en la

literatura especializada se encuentra una cantidad considerable de estudios que caracterizan la lectura en adultos mayores y la contrastan con lectores jóvenes.

En varios de estos estudios se ha reportado que algunas características del material escrito afectan por igual el desempeño tanto de lectores mayores como de los jóvenes. Tal es el caso de la frecuencia de las palabras leídas, así como la predictibilidad de las mismas cuando son leídas en oraciones (Kliegl, Grabner, Rolfs, & Engbert, 2004; Rayner, Reichle, Stroud, Williams, & Pollatsek, 2006). También se ha registrado que el insertar distractores en el material de lectura (Connelly, Hasher, & Zacks, 1991; Kemper & McDowd, 2006), la alta complejidad sintáctica, la ambigüedad de las oraciones (Kemper & Liu, 2007), así como una tipología con escasa sencillez gráfica (Rayner et al., 2006), afectan negativamente la lectura, tanto en jóvenes como en mayores. En el manejo de algunos contenidos de lectura se ha encontrado de igual forma, un desempeño semejante en los lectores independientemente de la edad. Estos contenidos son los que evocan emociones, así como aquellos que se relacionan con contextos de interacción social, como leer cuentos a los niños en contraste con tareas de laboratorio como leer una lista de palabras. Además, la recuperación de la estructura textual, tanto de narrativas como de textos expositivos, se conserva con la edad (Stine-Morrow, Soederberg, & Hertzog, 2006).

No obstante, también se ha reportado un efecto de la edad sobre el desempeño lector. Al contrastar la lectura realizada por adultos mayores (edades mayores a los 65 años) y la de lectores jóvenes se observa en los primeros mayor dificultad en la comprensión de textos (Connelly et al., 1991) y oraciones (Kemper & McDowd, 2006), principalmente ante la presencia de diversos distractores, así como una tendencia a recordar menos elementos del contenido de la lectura, caracterizada por un recuerdo fragmentado (Stine-Morrow et al., 2006). Las desventajas de los adultos mayores también se ubican en la elaboración de definiciones e inferencias a partir de textos con palabras poco familiares (McGinnis & Zelinski, 2003) donde estos producen definiciones más generales en contraste con definiciones más precisas elaboradas por los participantes de menor edad (McGinnis & Zelinski, 2000).

Uno de los rasgos más destacados de los lectores mayores es la lentitud al leer (Stine-Morrow et al., 2006). El tiempo de lectura se correlaciona con el tipo y las características de los movimientos oculares que hacen los lectores. Así, los adultos mayores tienen tiempos de fijación ocular más largos que los jóvenes (Kliegl, et al., 2004; Rayner, et al., 2006), hacen más regresiones y más fijaciones (Kemper & McDowd, 2006; Kemper, Crow, & Kemtes, 2004; Kemper & Liu, 2007; Kliegl et al., 2004; Rayner et al., 2006), tienen sacadas más largas y saltan más palabras cuando leen, lo que se acompaña de mayor número de regresiones (Rayner et al.). Se ha sugerido que la lentitud de la lectura se asocia con el deterioro de la velocidad de procesamiento cognitivo general que se observa como efecto de la edad (Salthouse, 2000), incluso se ha relacionado con dificultades en la precisión visual en adultos mayores, dado que se ha registrado que leen con mayor velocidad cuando la tipografía del material de lectura aumenta de tamaño, de 12 a 14 puntos (Bernard, Hui Liao, & Mills, 2001). Como hemos señalado atrás, la velocidad de la lectura se ve afectada cuando se incluyen distractores en

los textos, tanto en personas mayores como en jóvenes; sin embargo, el efecto de estos distractores tiene mayor impacto en los lectores de mayor edad. En éstos, de acuerdo al estudio de Kemper y McDowd (2006), se registran fijaciones oculares de más larga duración. De la misma forma, la lectura de oraciones con mayor complejidad sintáctica y oraciones que presentan ambigüedades (como aquellas en las que se ha eliminado la palabra *"that"*), afecta más la velocidad de lectura en los lectores mayores, éstos hacen más regresiones, tardan más tiempo en estas regresiones y sus fijaciones en general son más largas, en comparación con los lectores más jóvenes (Kemper & Liu, 2007).

Los estudios sobre de la precisión (errores cometidos durante la lectura, como omisiones, adiciones y sustituciones) y la fluidez (prosodia) de la lectura en adultos son escasos por lo que se sabe poco sobre la variación de estas dos características del desempeño lector con relación a la edad y de su interacción con las características cognitivas y conocimiento obtenido con la experiencia (Mellard, Woods, & Fall, 2011).

Hipótesis cognitivas sobre las diferencias entre lectores jóvenes y mayores

Las diferencias en la lectura encontradas entre jóvenes y personas mayores han sido explicadas desde la perspectiva de diferentes hipótesis cognitivas, entre ellas las relacionadas con un déficits de la atención, de carga perceptual o de la memoria operativa.

La hipótesis del déficit atencional (Connelly et al., 1991) señala que los adultos mayores tienden a distraerse con mayor facilidad, lo que muestra que el mecanismo de inhibición de la atención, especialmente ante distractores de la lectura, es deficiente. De acuerdo con esta hipótesis los distractores desencadenarían la inatención. Sin embargo, la réplica del estudio de Connelly, realizado por Kemper y McDowd (2006) con un paradigma de rastreo de movimientos oculares, no confirma aquellos hallazgos. Estos autores comprobaron que aun cuando los lectores mayores presentan tiempos más prolongados de lectura y tienen menor comprensión ante material escrito con distractores insertados, no dedican más tiempo de fijación a los distractores insertados en el material, en comparación con los lectores jóvenes. Kemper y McDowd, al igual que otros autores, explican las diferencias entre grupos de lectores en función del deterioro gradual de los mecanismos de memoria, asociado con la edad.

Respecto a la hipótesis de la carga perceptual, Kemper, McDowd, Metcalf, y Liu (2008), realizaron un estudio con metodología de movimientos oculares que da continuidad a los anteriores (Connelly et al., 1991; Kemper & McDowd, 2006). En este estudio, Kemper et al. (2008) al agregar más distractores al material de lectura, reportan mayor número de regresiones en los lectores jóvenes, lo que es interpretado como una estrategia de lectura para dar sentido e integrar los distractores al significado del texto; en contraste, el menor número de regresiones observado en los lectores mayores es interpretado como evidencia de que el texto fue leído como una lista de palabras aisladas. De acuerdo con la hipótesis de la carga perceptual, la información disponible en el ambiente será procesada hasta que el límite de su capacidad sea alcanzada. Así, en el caso de los adultos mayores los resultados obtenidos en ese estudio son interpretados como indicadores de que su

capacidad de procesar simultáneamente las palabras y los distractores fue rebasada.

Finalmente, con relación a la hipótesis de que una disminución en la capacidad de la memoria operativa subyace a la lentificación de la lectura en los adultos mayores, Kemper y Liu (2007) concluyen que la declinación en la memoria operativa asociada a la edad afecta el procesamiento sintáctico que se realiza durante la lectura, lo que a su vez conlleva al uso de estrategias de lectura compensatorias ante este deterioro. Resultados semejantes relacionados con el efecto de la memoria operativa fueron encontrados también en un estudio previo (Kemper et al., 2004). En tanto, en el estudio de Borella, Ghisletta y de Ribaupierre (2011) se propone un modelo cognitivo que incorpora además de la memoria operativa, procesos de inhibición y de velocidad de procesamiento en la explicación de la varianza en la lectura de textos en adultos mayores de 60 a 88 años.

- *Escolaridad y lectura*

Uno de los mejores predictores de la habilidad lectora en los adultos es la escolaridad, incluso sobrepasa su influencia sobre factores como el hogar, el trabajo, el ambiente comunitario y las formas de pasatiempo (Desjardins, 2003). Al parecer su efecto se debe a las demandas crecientes de lectura que los estudiantes tienen a través de los niveles educativos, que los induce a desarrollar estrategias lectoras cada vez más complejas (Peredo, 2001) y efectivas.

En la literatura se encuentra una serie de estudios que dan cuenta del efecto de la educación en habilidades relacionadas con la lectura, entre éstas, las habilidades metalingüísticas como lo es la conciencia fonológica, además de la memoria verbal y la comprensión del lenguaje oral.

Por ejemplo, Ardila, Ostrosky-Solís, Rosselli y Gómez (2000) reportan que la escolaridad explica 38.5% de la varianza de una tarea de fluidez fonológica, 35.3% de una tarea de comprensión del lenguaje y 9.7% de otra de memoria verbal. También ha sido descrito un efecto positivo de la educación sobre tareas relacionadas con la memoria verbal, la memoria operativa (Ostrosky-Solís, Ramírez, Lozano, Picasso, & Vélez, 2004), la fluidez verbal fonológica, detección visual, repetición del lenguaje y similitudes (Ostrosky-Solís, Ardila, Rosselli, López, & Uriel, 1998).

Con relación a este tipo de estudios, se ha sugerido que las experiencias educativas influyen en el desarrollo del cerebro y por ende se constituyen en un determinado tipo de reserva cognitiva. De acuerdo con Stern (2009) la reserva cognitiva es un constructo hipotético que explica las diferencias individuales con relación a los riesgos de alteración de la cognición frente a cambios neuropatológicos en el sistema nervioso. De esta manera, las personas que poseen un funcionamiento cognitivo complejo poseen también un factor de reserva que actúa para aminorar o retardar los trastornos del funcionamiento cognitivo que acompañan la neurodegeración, especialmente en etapas tardías de la vida (Jones et al., 2011).

Es importante considerar que no todas las funciones cognitivas se benefician de igual forma del mayor número de años de escolaridad. Así, Capitani, Barbarotto y Laiacona, en 1996, partiendo del hecho de que las funciones cognitivas declinan con la edad, realizaron un estudio cuyo propósito fue conocer si el efecto de la edad en las funciones cognitivas cambia de acuerdo al

nivel educativo de los participantes, contrastando tres grupos de edad (40-55; 56-70; 71-85 años) divididos en dos de escolaridad (alta=13 años y baja=4 a 6 años). Sus resultados muestran un paralelismo en la ejecución en tareas de fluidez verbal, memoria espacial y en la prueba de matrices progresivas de Raven, esto es, la declinación relacionada con la edad tiene el mismo curso en los diferentes grupos de educación. En tanto, que en tareas de atención visual y memoria verbal se observa que la declinación relacionada con la edad es menor en los participantes más educados, lo que es interpretado como una evidencia de protección del nivel educativo al decline cognitivo.

- *La lectura en español*

La mayor parte de los estudios de lectura en adultos se ha realizado en anglohablantes. De acuerdo a la hipótesis de Seymour, Aro y Erskine (2003) la precisión de la lectura ha mostrado alguna ventaja en lectores usuarios de sistemas ortográficos transparentes (como el español) en contraste con usuarios de ortografías opacas, lo que se ha probado en aprendices iniciales de la lectura pero no en adultos. Los sistemas alfabéticos de ortografía transparente son aquellos que presentan una fuerte correspondencia entre grafemas y fonemas, en tanto, en los sistemas de ortografía opaca esta correspondencia es débil.

Objetivo e hipótesis

De acuerdo a los antecedentes de este estudio, la escolaridad y la edad son dos variables que influyen en la lectura. Por una parte, la escolaridad tiene un efecto desarrollante sobre la lectura y algunas funciones cognitivas asociadas a ella; en tanto que el aumento de la edad de los lectores muestra un efecto negativo en la mayoría de las medidas de lectura. Es posible también que el sistema ortográfico del español facilite algunos aspectos del desempeño lector, en particular en la precisión lectora. Así pues, el objetivo de este trabajo es conocer si en población adulta hispanohablante, la edad y la escolaridad tiene un efecto sobre el desempeño lector, en particular en medidas de velocidad, fluidez, precisión y comprensión de la lectura.

Con referencia a estudios anteriores, nosotros esperamos que la escolaridad presente un fuerte efecto en los lectores, de tal manera que aquellos con mayor escolaridad presentarán puntuaciones más altas al compararse con grupos de menor escolaridad, excepto en la medida de precisión, la cual suponemos será facilitada por el sistema ortográfico del español en niveles educativos incluso bajos. La edad también influirá en las medidas de lectura, por lo que las personas con mayor edad obtendrán puntuaciones más bajas en las medidas de lectura, al compararlos por lectores más jóvenes.

Método

Participantes

Se estudiaron 251 adultos (129 mujeres y 122 hombres), de 20 a 69 años de edad y con un rango de escolaridad de 3 años (primaria inconclusa) a 20 años (grado de Doctor), representativos de la población adulta en México, en su mayoría provenientes de Tepatitlán de Morelos, Jalisco (aproximadamente el 90%). Ninguno presentó problemas evidentes de salud al momento de la entrevista; tampoco reportaron problemas auditivos o visuales, y en caso de tenerlos los habían corregido. Se conformaron 5 grupos de edad

incluyendo en ellos 6 niveles de escolaridad. La distribución de los participantes por edad, sexo y escolaridad se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1.
Distribución de la muestra por edad, sexo y escolaridad

Grupos de escolaridad	Grupos de edad										Total	
	20 a 29		30 a 39		40 a 49		50 a 59		60 a 69			
	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M		
Primaria incompleta	4	1	4	3	2	3	2	2	3	2	26	
Primaria completa	12	10	11	10	11	6	6	4	1	1	72	
Secundaria	17	18	10	9	6	6	2	2	0	0	70	
Bachillerato	11	12	6	4	3	2	0	1	0	0	39	
Licenciatura	8	7	3	5	2	4	1	1	2	1	34	
Posgrado	1	1	1	2	1	0	0	2	0	2	10	
Total por sexo	53	49	35	33	25	21	11	12	6	6	130*	121**
Total	102		68		46		23		12		251	

*Total de hombres, **Total de mujeres

Materiales

Para evaluar el desempeño lector, se utilizó el cuento “Sucedidos” de Galeano (2006). Este cuento se seleccionó por su alta calidad literaria, su extensión y porque incorpora algunos términos poco comunes para la población mexicana. Se trata de un cuento de 263 palabras, presentado en tipología Time New Roman, de 12 puntos.

La lectura de este cuento fue evaluada de acuerdo a cuatro medidas: 1) *Errores de precisión*: el número de palabras con modificaciones, sean errores corregidos o no corregidos (omisiones, sustituciones y adiciones) así como el número de palabras con errores de acentuación. 2) *Errores de fluidez:* errores de puntuación y número de palabras repetidas de manera parcial o completa sin haber cometido ningún tipo de modificación. *3) Comprensión*: evaluada a través de un cuestionario de 8 preguntas que exploraron información de detalles (texto de superficie) y formación de inferencias con una puntuación máxima de 10 aciertos. 4) *Velocidad de lectura:* número de palabras leídas por minuto.

Se utilizó un cuestionario para el registro de datos personales como son la edad, sexo y escolaridad. Todos los participantes firmaron una carta de consentimiento informado.

Procedimiento

Los participantes fueron contactados en centros sociales y de salud y seleccionados a través del registro de datos personales obtenidos en una entrevista. Cada uno de los participantes leyeron el cuento citado en voz alta de manera individual, en un cubículo del centro social. La lectura fue grabada para su posterior análisis. El texto fue retirado de la vista de los participantes mientras contestaron a 8 preguntas relativas a él, las cuales fueron presentadas de forma oral por la evaluadora.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS v 19. Se realizaron análisis de varianza (ANOVA) para cada una de las variables de agrupación (género, edad y escolaridad), utilizando pruebas paramétricas (F de Fisher y F asíntotico de

Welch cuando el supuesto de homocedasticidad no se cumplió), las comparaciones por pares posteriores se realizaron utilizando la prueba de Tukey y Games Howell (cuando no se asumió homocedasticidad). Se utilizaron como variables dependientes las puntuaciones de las cuatro medidas de lectura.

Resultados

Las medias y las desviaciones estándar fueron obtenidas para cada una de las cuatro medidas de lectura y para cada una de las variables de agrupación, como se muestra en la Tabla 2.

No se observaron diferencias significativas con relación al sexo de los participantes en ninguna de las cuatro medidas analizadas. La variable edad fue significativa para la medida de velocidad de la lectura (F=4.923, p=0.001), en donde las personas más jóvenes (20-29 años) leen más rápido comparadas con los dos grupos de mayor edad (50-59 y 60-69 años), esto se muestra en la Tabla 3 y en la Figura 1.

Tabla 2.
Medidas descriptivas. Media (Desviación Estándar)

Variable de Agrupación	Medidas de Lectura			
	Precisión	**Fluidez**	**Comprensión**	**Velocidad**
Género				
Mujeres	8.8 (9.4)	12.8 (8.4)	4.7 (1.9)	135.4 (29.8)
Hombres	10.3 (9.7)	12.6 (9.4)	4.4 (2.2)	134.0 (33.0)
Edad (en años)				
1. (20-29)	7.9 (7.4)	11.8 (7.8)	4.5 (2.0)	142.3 (30.6)
2. (30-39)	9.2 (8.5)	12.2 (7)	4.8 (2.1)	135.5 (24.8)
3. (40-49)	12.4 (12.5)	15.4 (11.4)	4.3 (1.9)	128.7 (32.5)
4. (50-59)	9.8 (11.1)	12.1 (11.6)	4.7 (2.3)	118.7 (33.2)
5. (60-69)	13.7 (13.0)	13.8 (10.3)	3.8 (1.9)	120.3 (43.6)
Escolaridad (en años)				
1. Primaria incompleta (0-5)	16.8 (13.7)	19.6 (10.0)	3.4 (2.0)	96.9 (33.8)
2. Primaria completa (6)	12.3 (10.7)	15.2 (10.1)	3.9 (1.8)	130.7 (29.5)
3. Secundaria (7-9)	8.0 (7.6)	11.1 (7.1)	4.7 (2.0)	142.1 (29.3)
4. Bachillerato (10-12)	8.3 (7.7)	12.2 (7.6)	5.1 (2.2)	139.1 (22.3)
5. Licenciatura (13-16)	4.9 (3.8)	8.2 (5.9)	5.0 (1.8)	150.2 (26.8)
6. Postgrado (17-22)	2.6 (3.2)	5.1 (3.7)	6.5 (2.1)	139.4 (16.1)

Finalmente, la escolaridad es la variable más influyente en el desempeño lector; en cada una de las cuatro variables dependientes se observan diferencias significativas ya que a mayor escolaridad menor número de errores de precisión y de fluidez, mayor comprensión del texto leído y mayor velocidad lectora. Esto se refleja en las Tablas 2, 4 y en la Figura 2. En específico, para las cuatro variables analizadas, los grupos de participantes con primaria incompleta o primaria completa son los que más difieren de los grupos restantes; el grupo de primaria incompleta resultó significativamente más lento para leer que los otros cinco grupos, presentó un

mayor número de errores de precisión que los grupos con secundaria, licenciatura y posgrado, un mayor número de errores de fluidez que los grupos con secundaria, bachillerato, licenciatura y posgrado y, menor comprensión del texto que sus homólogos con bachillerato, licenciatura y posgrado. A su vez, el grupo con primaria completa difiere en las cuatro mediadas de los grupos con licenciatura o posgrado. Finalmente, los grupos de secundaria y bachillerato difieren del que cuenta con posgrado en las medidas de precisión y fluidez.

Tabla 3.
ANOVA para la variable grupos de edad

Variables dependientes	Grupos de edad			
	F	p	η^2	Diferencias
Precisión	1.725[a]	.159	.038	ND
Fluidez	1.056[a]	.388	.025	ND
Comprensión	1.483	.208	.024	ND
Velocidad	4.923[a]	.001	.074	50's y 60's<20's

[a] F asintóticamente distribuido, utilizado cuando no se cumple el supuesto de homocedasticidad.

Dado que tanto la escolaridad como la edad tuvieron un efecto significativo en la velocidad de la lectura, y que se observó una alta dispersión de las puntuaciones obtenidas por escolaridad pero sobretodo por edad, se aplicó un ANOVA en cada nivel de escolaridad, comparando a los grupos de acuerdo a la edad. Debido al tamaño reducido de algunos grupos de la muestra, se consideró conveniente excluir de este análisis a los grupos de secundaria, bachillerato y posgrado, adicionalmente se eliminó también al grupo de personas entre 60 y 69 años de edad, en el nivel escolar de primaria terminada.

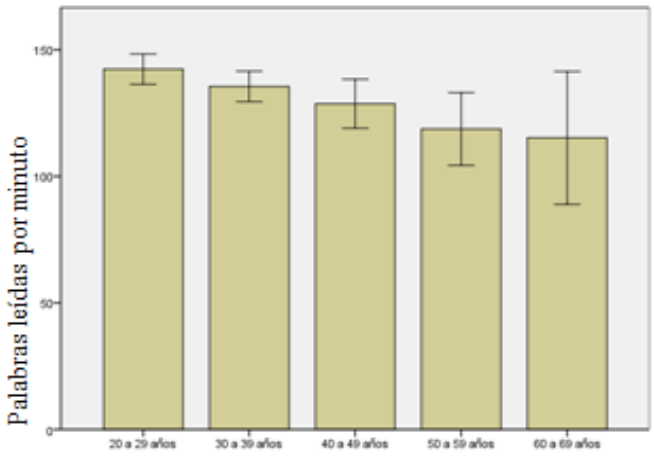


Figura 1. Media de velocidad por grupo de edad

Tabla 4.
ANOVA para la variable grupos de escolaridad

Variables dependientes	Grupos de escolaridad			
	F	p	η^2	Diferencias
Precisión	11.966[a]	.000	.147	1<3,5 y 6; 2<5 y 6; 3 y 4<6
Fluidez	12.666[a]	.000	.159	1<3-6; 2<5 y 6; 3 y 4<6
Comprensión	6.021	.000	.109	1<4-6; 2<6
Velocidad	9.651[a]	.000	.207	1<2-6; 2<5

[a] F asintóticamente distribuido, utilizado cuando no se cumple el supuesto de homocedasticidad.

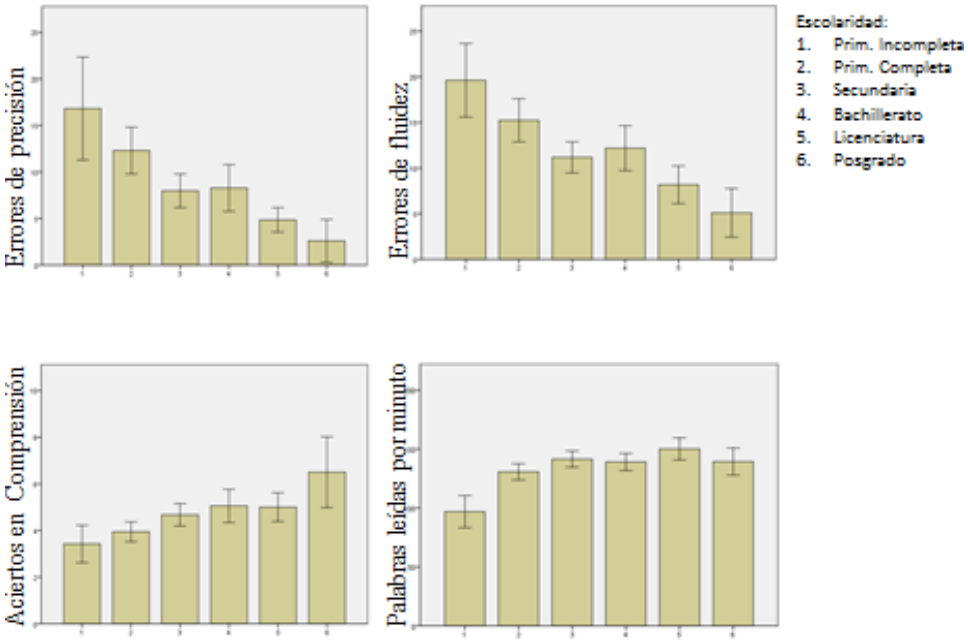


Figura 2. Medias en las medidas de lectura por grupo de escolaridad.

Los ANOVAs realizados mostraron diferencias significativas entre los grupos de edad únicamente en el nivel escolar de primaria terminada (ver Tabla 5). Así, en la medida de fluidez encontramos que las personas de 40 a 49 años cometieron significativamente más errores (M=15.4; DE=11.4) que el grupo de 50 a59 años (M=12.1; DE=11.6; F=3.249, p=.027). En contraste, en comprensión lectora los jóvenes de 20 a 29 años registraron puntuaciones significativamente mayores (M=4.5; DE=2) en comparación con el grupo de 50 a 59 años (M=3.8; DE=1.9; F=5.112, p=.003). En cuanto a la velocidad, si bien no se obtuvieron diferencias significativas al contrastar los grupos de edad en cada uno de los diferentes grupos de escolaridad, los dos grupos de menor escolaridad tienden a presentar niveles de velocidad lectora semejantes en los diversos grupos de edad en comparación a

la menor velocidad observada en los participantes de mayor edad en el grupo de licenciatura. Este grupo alcanza una velocidad lectora semejante al observado en su homólogo de escolaridad correspondiente a primaria terminada. Los resultados lucen gráficamente en la Figura 2.

Tabla 5.
ANOVA para la edad por cada nivel de escolaridad

Variables dependientes		Grupos de Edad		
		F	p	Diferencias
Primaria incompleta	Precisión	.166[a]	.950	ND
	Fluidez	.235	.915	ND
	Comprensión	2.559	.069	ND
	Velocidad	.236[a]	.911	ND
Primaria completa	Precisión	.887[a]	.459	ND
	Fluidez	3.249	.027	40's<50's
	Comprensión	5.112	.003	20's<50's
	Velocidad	1.788	.158	ND
Licenciatura	Precisión	.764[a]	.440	ND
	Fluidez	.771	.553	ND
	Comprensión	1.194[a]	.414	ND
	Velocidad	1.015	.416	ND

[a] F asintóticamente distribuido, utilizado cuando no se cumple el supuesto de homocedasticidad.

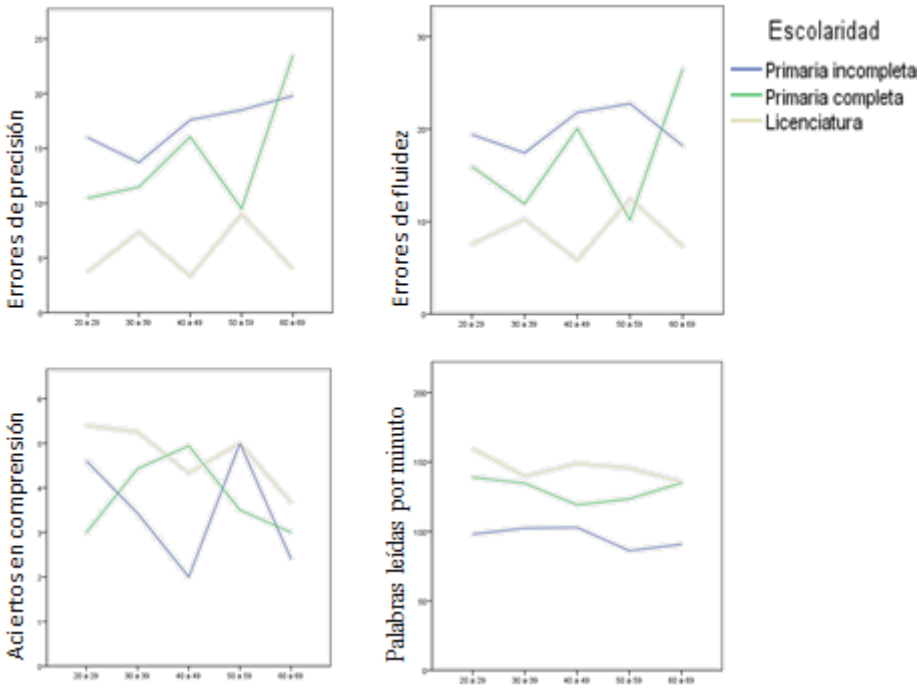


Figura 3. Medias de velocidad por edad y escolaridad.

Discusión

El objetivo de este estudio, fue conocer el efecto de la edad y la escolaridad en el desempeño lector de adultos hispanohablantes. Para este fin se evaluó la lectura en cuatro aspectos: precisión, comprensión, fluidez y velocidad.

Edad y lectura

Uno de los hallazgos de este trabajo es que la lectura de los adultos tiene diferencias significativas de acuerdo a la edad únicamente en la medida de velocidad de la lectura. Específicamente encontramos que los adultos de 20 a 29 años son más veloces en comparación con los adultos de 50 a 69 años. Este resultado apoya nuestra hipótesis, en el sentido de que la velocidad de la lectura es influida por la edad. Además son congruentes con lo reportado por diversos autores (Stine-Morrow et al., 2006), en particular en estudios realizados con técnicas de medición de movimientos oculares (Kemper & Liu, 2007; Kemper & McDowd, 2006; Kemper et al., 2004; Rayner et al., 2006). El efecto de la edad en nuestro estudio es evidente ya en grupos etarios más jóvenes a los reportados en los estudios revisados.

Si bien la disminución en la velocidad lectora puede ser explicada por el enlentecimiento del procesamiento general observado con la edad (Salthouse, 2000), otros factores pueden ser también considerados como intervinientes. El tamaño de la letra del texto leído, de 12 puntos, puede ser considerado como un factor participante en el efecto de la edad en la velocidad de lectura. Así, el estudio de Bernard y colaboradores (2001) advierte del efecto lentificador de esta característica en la lectura de textos en adultos mayores. Sin embargo, este argumento debe tomarse con cautela, dado que los participantes de nuestro estudio declararon no presentar problemas visuales y eran de menor edad que los estudiados por estos autores.

En oposición a nuestras hipótesis de la relación entre edad y lectura, las medidas de precisión, fluidez y comprensión lectora no se vieron afectadas.

En relación con la precisión, los resultados pudieran sugerir que la transparencia ortográfica del español haya facilitado el desempeño en esta característica de la lectura en adultos mayores. Sin embargo, los datos deben tomarse apenas como provisionales, en razón de que la varianza en los grupos de edad es grande, lo que lleva a recomendar estudios posteriores.

Respecto a la comprensión de la lectura, nuestra hipótesis apuntaba hacia un efecto negativo de la edad, la cual fue confirmada parcialmente. Por una parte, el ANOVA realizado para conocer el efecto general de la edad en la lectura no mostró diferencias entre los grupos de edad. Al respecto, a diferencia de nuestros resultados, estudios realizados en población anglohablante confirman las dificultades de los adultos mayores en la comprensión de textos escritos, en los que se exploraron aspectos inferenciales y de texto de superficie (Borella et al., 2011). Estos dos aspectos son también los que se exploraron en la tarea de lectura que aplicamos a los participantes. No obstante, en el estudio de Borella y colaboradores los participantes jóvenes fueron homogéneos en escolaridad, por ello es probable que las diferencias no fueran notorias en nuestro estudio debido a la heterogeneidad en grados escolares cursados. Cabe señalar que la mayor parte de los estudios que hemos presentado en los antecedentes contemplan muestras homogéneas en cuanto al nivel educativo de los

participantes, esto contrasta con nuestra investigación, en la cual la muestra es representativa de diferentes niveles educativos. Así pues, al realizar el ANOVA por cada nivel educativo en busca de las diferencias de edad, se encontró que los jóvenes de 20 a 29 años superan en comprensión a los mayores de 50 a 59 años, pero solo en el nivel escolar de primaria completa.

Escolaridad y lectura

En cuanto a la relación entre la escolaridad y la lectura, encontramos diferencias significativas para las cuatro medidas de lectura evaluadas (precisión, comprensión, fluidez y velocidad) al comparar el desempeño lector entre los diferentes grupos de escolaridad.

Con relación a nuestras hipótesis, predijimos que la variable de precisión no mostraría influencia de la escolaridad, sin embargo, sí la influye, positivamente. Ante estos resultados es factible considerar que alcanzar la precisión de la lectura en español requiere de varios grados de escolaridad. Resulta así que la transparencia ortográfica del español no parece beneficiar completamente a los lectores adultos una vez que estos aprendieron a leer en la infancia, como lo sugieren los estudios con niños, en los cuales se observa un techo temprano en las medidas de precisión de la lectura (González-Reyes, Matute, Inozemtseva, Guajardo, & Rosselli, 2011), lo que abre nuevos caminos en la exploración de la lectura en adultos.

¿Por qué al aumentar la escolaridad disminuye el número de errores de precisión en la lectura en una lengua con un sistema ortográfico transparente como es el español? Es plausible que la experiencia repetida ante materiales escritos lleve a los lectores a desarrollar estrategias lectoras más exitosas en el reconocimiento de palabras. El estudio de Spieler y Balota (2000) presenta una serie de datos que parecen sugerir que en inglés, lengua de ortografía opaca, los adultos mayores con alta educación (15 años en promedio) usan preferentemente estrategias más globales o lexicales al leer palabras aisladas, en comparación con los jóvenes, que tienen menor número de años de educación. Así mismo, vecinos ortográficos de las palabras (una medida sublexical) y la longitud de las mismas, tienen menor fuerza predictiva de la lectura en los adultos mayores. Los autores interpretan estos datos como evidencia de que los lectores de mayor edad, tal vez por su experiencia, representan de una forma más global las palabras, y dependen menos de procedimientos de lectura sublexicales, en contraste con los lectores jóvenes. El hecho de que la medición de la lectura en nuestro estudio se hizo a través de la utilización de un texto que contiene palabras poco frecuentes en el español de México, invita a considerar que la lectura global para dichas palabras sólo estaba al alcance de los lectores con mayor grado académico marcando con ello diferencias en la lectura entre los grupos de escolaridad.

En tanto que la hipótesis que señala un efecto positivo de la escolaridad en la comprensión de la lectura, fluidez y velocidad sí fue confirmada. Estos resultados son congruentes con el estudio de Desjardins (2003), que da cuenta de la fuerte influencia de la escolaridad sobre las habilidades de lectura.

Respecto a la velocidad de la lectura y fluidez, es probable que ésta también se ve favorecida por estrategias de

reconocimiento de palabras más globales en contraste con estrategias sublexicales (Judica, De Luca, Spinelli, & Zoccolotti, 2002). Además, la experiencia repetida de lectura asociada con la práctica escolar es un fuerte predictor de la velocidad y fluidez lectora en adultos (Daniels, 2008). Así al parecer la riqueza de vocabulario tiene un efecto sobre diferentes medidas del el desempeño lector. Dado que a mayor escolaridad se tendrá un vocabulario más amplio.

Por otra parte, el efecto de la escolaridad en la comprensión de la lectura puede ser explicado en función de que la experiencia escolar conduce a una serie de conocimientos, habilidades y destrezas asociadas con el lenguaje escrito; todo lo cual favorece en particular el desarrollo de estrategias lectoras cada vez más sofisticadas. A través de los años escolares, los textos que se leen van aumentando en dificultad, lo que por consecuencia, requieren de mayor grado de exigencia en el plano cognitivo del adulto. Es decir, a mayor grado escolar, los textos son más complejos y requieren de habilidades de lectura más sofisticadas, lo que mantendría a los lectores en una mejoría constante a lo largo de los años de escolaridad (Peredo, 2001). Por otra parte, esto es acorde con estudios neuropsicológicos que dan cuenta de que las diferentes habilidades asociadas con la lectura son también sensibles a la escolaridad, en particular aquellas relacionadas con la comprensión de la lectura como la memoria verbal, la comprensión del lenguaje (Ardila et al., 2000), y la memoria operativa (Ostrosky-Solís et al., 2004).

De acuerdo con estos resultados podría considerarse abierta la posibilidad de que la escolaridad se constituye en factor de reserva cognitiva. Por lo anterior, podemos decir que la escolaridad, es una variable sumamente importante para el desarrollo de habilidades propias de la lectura, lo que podría explicar un mejor rendimiento en medidas de lectura, en personas con un mayor grado escolar. El hecho de que en grados escolares avanzados los textos requieren de mayores habilidades, puede ser el motivo por el que las personas tienen mayor comprensión, velocidad y precisión en la lectura.

Concluimos entonces que en adultos, el desempeño lector se ve fuertemente influido por los años de escolaridad, y que este factor es más determinante que la edad. Se observa también que la velocidad de la lectura parece ser la variable en la que interactúan de forma más clara la edad y la escolaridad. De igual forma, la comprensión lectora se ve influenciada por la edad sólo en el grupo de escolaridad de primaria terminada. Finalmente, la transparencia ortográfica del español parece no facilitar la precisión de la lectura en los grupos de menor escolaridad, sino que también la precisión de la lectura es influida por la experiencia escolar.

Respecto a las limitaciones de este estudio podemos señalar el tamaño de la muestra fue un factor importante que sugiere asumir los hallazgos de forma reservada.

Referencias

Ardila, A., Ostrosky-Solís, F., Rosselli, M., & Gómez, C. (2000). Age related cognitive decline during normal aging: The complex effect of education. *Archives of Clinical Neuropsychology, 15*, 495-514.

Bernard, M., Hui Liao, C., & Mills, M. (2001). Effects of front type and size on the legibility and reading time of online text by older adults. Association for Computing Machinery (ACM). Recuperado Febrero 21, 2012, desde http://dl.acm.org/citation.cfm?id=634173

Borella, E., Ghisletta, P., & de Ribaupierre, A. (2011). Age differences in text processing: The role of working memory, inhibition, and processing speed. *Journal of Gerontology, Psychological Science*s, *66B*(3), 311-320.

Capitani, E., Barbarotto, R., & Laiacona, M. (1996). Does education influence the age-related cognitive decline? A further inquiry. *Developmental Neuropsychology, 12*, 231-240.

Connelly, S. L., Hasher, L., & Zacks, R. T. (1991). Age and reading: The impact of distraction. *Psychology and Aging, 6*(4), 533-541.

Daniels, A. (2008). Reading fluency in adults. En L. E. Wolf, H. E. Schreiber, & J. Wasserstein (Eds.), *Adult Reading Disorders. Contemporary Issues.* (pp. 121-125). Psychology Press: New York.

Desjardins, J. (2003). Determinants of literacy proficiency: A lifelong-lifewide learning perspective. *International Journal of Educational Research, 39*(3), 205-245.

Galeano, E. (2006). *El libro de los abrazos* (8ª ed.). México: Siglo XXI.

Gobierno de Jalisco/Consejo Estatal de Población (COEPO). (2011). *2010. Diez Problemas de la Población de Jalisco. Una perspectiva Sociodemográfica.* México: Gobierno de Jalisco.

González-Reyes, A. L., Matute, E., Inozemtseva, O., Guajardo, S., & Rosselli, M. (2011). Influencia de la edad en medidas usuales relacionadas con tareas de lectura en escolares hispanohablantes. *Revista de Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 11*(1), 51-65.

Greenberg, D., Kyeong Pae, H., Morris, R. D., Calhoon, M. B., & Nanda, A. O. (2009). Measuring adult literacy students' reading skills using the Gray Oral Reading Test. *Annals of Dyslexia, 59*(2), 133-149.

Guzzetti, B., Anders, P.L., & Neuman, S. (1999). Thirty years of JRB/JRL: A retrospective of reading/literacy research. *Journal of Literacy Research, 31*(1), 67-92.

Jones, R. N., Manly, J., Glymour, M. M., Rentz, D. M., Lefferson, A., & Stern, Y. (2011). Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society, 17*, 593-601.

Judica, A., De Luca, M., Spinelli, D., & Zoccolotti, P. (2002). Training of developmental surface dyslexia improves reading performance and shortens eye fixation duration in reading. *Neuropsychological Rehabilitation*, *12*(3), 177-197.

Kemper, S., & Liu, C. (2007). Eye movements of young and older adults during reading. *Psychology and Aging, 22*(1), 84-93.

Kemper, S., & McDowd, J. (2006). Eye movements of young and older adults while

reading with distraction. *Psychology and Aging, 31*(1), 32-39.

Kemper, S., Crow, A., & Kemtes, K. (2004). Eye-fixation patterns on high- and low-span young and older adults: Down the garden path and back again. *Psychology and Aging, 19*(1), 157-170.

Kemper, S., McDowd, J., Metcalf, K., & Liu, C. (2008). Young and older adults' reading of distracters. *Educational Gerontology, 34*(6), 489-502.

Kliegl, R., Grabner, E., Rolfs, M., & Engbert, R. (2004). Length, frequency, and predictability effects of words on eye movements in reading. *European Journal of Cognitive Psychology*, *16,* (1-2), 262-284.

McGinnis, D., & Zelinski, E. M. (2000). Understanding unfamiliar words: The influence of processing resources, vocabulary knowledge, and age. *Psychology and Aging, 15*, 335-350.

McGinnis, D., & Zelinski, E. M. (2003). Understanding unfamiliar words in young, young-old, and old-old adults: Inferential processing and the abstraction-deficit hypothesis. *Psychology and Aging, 18*(3), 497-509.

Mellard, D., Woods, K., & Fall, E. (2011). Assessment and instruction of oral reading fluency among adults with low literacy. *Adult Basic Education and Literacy Journal*, *5*(1), 3-14.

Ostrosky-Solís, F., Ardila, A., Rosselli, M., López, G., & Uriel, V. (1998). Neuropsychological test performance in illiterates subjects. *Archives of Clinical Neuropsychology, 13*(7), 645-660.

Ostrosky-Solís, F., Ramírez, M., Lozano, A., Picasso, H., & Vélez, A. (2004). Culture or education? Neuropsychological test performance of a Maya indigenous population. *International Journal of Psychology, 39*(1), 36-46.

Peredo, M. (2001). Las habilidades de lectura y la escolaridad. *Perfiles Educativos XXIII*, *094*, 57-69.

Rayner, K., Reichle, E. D., Stroud, M. J., Williams, C. C., & Pollatsek, A. (2006). The effect of word frequency, word predictability, and font difficulty on the eye movements of young and older readers. *Psychology and Aging, 21*(3), 448-465.

Salthouse, T. (2000). Aging and measures of processing speed. *Biological Psychology, 54*, 35-54.

Seymour, P., Aro, M., & Erskine, J. (2003). Foundation literacy acquisition in European orthographies. *British Journal of Psychology*, *94*, 143-174.

Spieler, D. H., & Balota, D. A. (2000). Factors influencing word naming in younger and older adults. *Psychology and Aging*, *15*(2), 225-231.

Stern, Y. (2009). Cognitive Reserve. *Neuropsychologia, 47*, 2015-2028.

Stine-Morrow, E. A., Soederberg, L. M., & Hertzog, C. (2006). Aging and self-regulated language processing. *Psychological Bulletin*, *132*(4), 582-606.

UNESCO. (1979). *Alphabétisation 1972-1976; progrés de l'alphabétisation dans divers continents*. París, Francia, UNESCO.

Demencia: Definición y Clasificación

Ricardo Nitrini & Sonia Maria Dozzi Brucki

Unidade de Neurologia Cognitiva e do Comportamento e do Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos (CEREDIC) do Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Correspondencia: Dr. Ricardo Nitrini. Rua Itapeva 378/cj 93 – 01331-000. São Paulo, Brazil. Correo electrónico: rnitrini@usp.br

Agradecimientos: A la Dra. Maria Teresa Carthery por la traducción del texto al español.

Resumen

La demencia es un síndrome caracterizado por la presencia de deterioro cognitivo persistente que interfiere con la capacidad del individuo para llevar a cabo sus actividades laborales o sociales. Este artículo tiene como objetivo abordar los aspectos de la clasificación y el diagnóstico de la demencia. Métodos: Las demencias fueron divididas de acuerdo con varias clasificaciones: primaria / degenerativa, vascular, secundaria y mixta, de acuerdo con su etiología, perfil neuropsicológico, reversibilidad y tiempo de progresión. Resultados: Se presenta una amplia revisión sobre los temas tratados. Conclusiones: Las demencias pueden ser vistas y estudiadas por diversos aspectos, todos los profesionales de la salud deben tener algún conocimiento acerca de los cuadros demenciales.

Palabras clave: Demencia, enfermedad de Alzheimer, demencias rápidamente progresivas, demencias potencialmente reversibles, cognición, diagnóstico

Dementia: Definition and Classification

Summary

Dementia is a syndrome characterized by persistent cognitive decline, which interferes with the individual's capacity to deal with working and social activities. The aim of this paper was to review different classification and diagnosis criteria of dementias. Methods: dementias were divided by different classification criteria into: primary/degenerative; vascular; secondary and mixed; according to the main cause, their neuropsychological profiles, reversibility and time of progression. Results: a comprehensive review was provided about the selected topics. Conclusions: dementias are

complex and different aspects need to be carefully studied, all health professionals should be educated on clinical notions of dementia.

Key words: Dementia, Alzheimer's disease, rapidly progressive dementia, potentially reversible dementia, cognition, diagnosis.

I. Definición de demencia

La demencia puede ser definida como un síndrome caracterizado por la presencia de deterioro cognitivo persistente que interfiere con la capacidad del individuo para llevar a cabo sus actividades profesionales o sociales, es independiente de la presencia de cambios en el nivel de conciencia (es decir, no ocurre debido a un estado confusional agudo o *delirio)* y es causada por una enfermedad que afecta al sistema nervioso central. La demencia es una enfermedad adquirida como el término *deterioro* deja en claro. Es un síndrome que puede ser causado por muchas enfermedades y aunque a menudo tenga evolución lenta, progresiva e irreversible, puede instalarse de manera aguda o subaguda y ser reversible con el tratamiento específico de la enfermedad que la causa, cuando este es disponible y administrado precozmente (Cummings & Benson, 1992; Whitehouse, 1993).

II. Criterios Diagnósticos

Entre los criterios diagnósticos de demencia más utilizados, son dignos de mención los del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría (American Psychiatric Association, 1994) (Tabla 1).

Algunos aspectos de estos criterios merecen ser considerados por separado. En primer lugar, hay necesidad de que los déficits cognitivos representen un deterioro y que comprometan de forma significativa las actividades *sociales o laborales* de la persona.

También está claro que de acuerdo con el DSM-IV, un déficit exclusivo de una única función cognitiva como la memoria o el lenguaje no permite el diagnostico de demencia, que requiere alteración en por lo menos una función cognitiva además de la memoria tal como el lenguaje, las praxias, las gnosias o las funciones ejecutivas. El ítem D de los criterios del DSM-IV (Tabla 1) relaciona la demencia a una condición médica general, lo que incluye las enfermedades degenerativas, enfermedades vasculares, infecciosas, carenciales, neoplásicas, autoinmunes, endocrinas, trastornos metabólicos, post traumáticos y las enfermedades de depósito pero excluye los trastornos psiquiátricos como la depresión. Es decir, no puede ser debida a un trastorno psiquiátrico, como los trastornos afectivos y del estado de humor, por ejemplo.

Sin embargo, los pacientes seniles con depresión se quejan de pérdida de concentración, de memoria y de la capacidad para organizar sus actividades diarias, manifestando los síntomas y señales compatibles con el diagnóstico sindrómico de demencia. En las etapas avanzadas de la esquizofrenia y de la manía también se pueden caracterizar síndromes demenciales.

- *Otros criterios*

Los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) en su décima versión, también requieren que exista una pérdida de memoria para el diagnóstico de demencia. Pero requieren además que el deterioro esté presente por lo menos por seis meses y que existan alteraciones en las actividades de la vida diaria (World Health Organization, 1992). Otros criterios propuestos por autores de renombre como Mesulam (2000) no consideran esenciales la presencia de

deterioro de la memoria para el diagnóstico de demencia. Hay ventajas y problemas en ambos tipos de propuestas. Mientras que los criterios propuestos por autores que no consideran cardinales el deterioro de la memoria tienen la ventaja de permitir el diagnóstico en la fase inicial de la demencia, cuando hay deterioro de solamente una función como podría ser el lenguaje o cuando el único síntoma observable es el cambio en el comportamiento, pueden estos criterios ser menos específicos; es decir: otros tipos de trastornos, especialmente psiquiátricos, pueden ser erróneamente diagnosticados como demencia; en otras palabras la aplicación de estos criterios podrías probablemente incluir un número mayor de falsos-positivos. Esta situación diagnóstica de elegir entre criterios que son más sensibles y menos específicos o viceversa es habitual en la medicina y explica a la necesidad constante de revisar y reformular los criterios de diagnóstico, como de hecho ha ocurrido en el caso de la demencia.

Tabla 1.
Criterios diagnósticos de demencia del DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994)

A1. Deterioro de la memoria
A2. Al menos una de las siguientes alteraciones cognitivas:
- a. Afasia (trastorno del lenguaje)
- b. Apraxia
- c. Agnosia
- d. Deterioro de la función ejecutiva

B. Los déficits cognitivos causan un deterioro significativo laboral y/o social y y representan deterioro significativo del nivel funcional previo del paciente.
C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente durante episodio de delirium.
D. El cuadro puede estar relacionado a una condición médica general, a los efectos persistentes de algunas sustancias (incluyendo toxinas), o a una combinación de estos dos factores.

En la propuesta reciente del *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (McKhann et al., 2011) se recomendaron algunos cambios en los criterios para el diagnóstico de demencia de cualquier etiología (Tabla 2).

La principal diferencia de los criterios de la Tabla 2 con relación a los criterios anteriores es la de permitir el diagnóstico de demencia cuando no hay una pérdida de la memoria, lo que hasta entonces era una condición *sine qua non.* De hecho, los expertos hace mucho tiempo venían contrariando los criterios del DSM-IV y CIE-10 y diagnosticaban demencia aún cuando la memoria no estaba afectada como en los casos de demencia frontotemporal, afasia progresiva o atrofia cortical posterior, por ejemplo, donde el deterioro de la memoria puede tardar en ocurrir.

También está claro que cualquiera sean los criterios utilizados, la pérdida exclusiva de memoria no permite el diagnóstico de demencia.

- *El término "demencia"*

Etimológicamente la palabra "demencia" está compuesta por el *prefijo de* (ausencia), *mente* (mente) y por el sufijo *ia* (condición o estado). Seguramente es muy adecuado para las fases finales, pero en definitiva no refleja lo que ocurre en las primeras etapas de la mayoría de las enfermedades que causan demencia.

Recientemente ha reaparecido el interés en sustituir el término "demencia". Los criterios del DSM-V, todavía en desarrollo, sugieren que se utilice "trastorno neurocognitivo mayor" para reemplazar

"demencia" (American Psychiatric Association, 2011). Sin embargo, esta propuesta está siendo discutida por la comunidad de profesionales de la salud.

Tabla 2.
Criterios para el diagnóstico de demencia de cualquier etiología (McKhann et al., 2011; Frota et al., 2011)

1.Demencia diagnosticada cuando hay síntomas cognitivos o de comportamientos neuropsiquiátricos) que:

1.1 Interfieren con la habilidad laboral o en actividades usuales.
1.2 Representan deterioro en relación al nivel funcional y al desempeño previo del paciente.
1.3 No pueden ser explicados por delirium (estado confusional agudo) o por otra enfermedad psiquiátrica mayor.

2.El deterioro cognitivo es detectado y diagnosticado mediante combinación de:

2.1 Anamnesis con el paciente e informante que conozca la historia.
2.2 Evaluación cognitiva objetiva, mediante examen breve del estado mental o examen neuropsicológico. El examen neuropsicológico debe ser realizado cuando la anamnesis y el examen cognitivo breve realizado por el médico no sean suficientes para diagnosticar el cuadro con seguridad.

3.Los déficits cognitivos o de comportamiento afectan por lo menos dos de los siguientes dominios:

3.1 **Memoria:** pérdida en la capacidad para adquirir o evocar informaciones recientes, con síntomas que incluyen: repetición de las mismas preguntas o asuntos, olvido de eventos, citas o del lugar en donde ha guardado objetos personales.
3.2 **Funciones ejecutivas:** deterioro de la capacidad de razonamiento, dificultad para realizar tareas complejas con síntomas tales como: mala comprensión de situaciones de riesgo, reducción de la capacidad para manejar finanzas, para tomar decisiones y planificar actividades secuenciales o complejas.
3.3 **Habilidades visuales - espaciales**, con síntomas que incluyen: incapacidad para reconocer rostros u objetos comunes, para buscar objetos en el campo visual, dificultad para manejar utensilios, para vestirse, que no pueden ser explicadas por deficiencia visual o motora.
3.4 **Lenguaje** (expresión, comprensión, lectura y escritura), con síntomas que incluyen: dificultad para encontrar y/o comprender palabras, errores para hablar y escribir, con cambio de palabras o fonemas, que no pueden ser explicados por déficit sensorial o motor.
3.5 **Personalidad o conducta**, con síntomas que incluyen alteraciones del humor (labilidad, fluctuaciones no específicas), agitación, apatía, desinterés, aislamiento social, pérdida de empatía, desinhibición, conductas obsesivas, compulsivas o socialmente inaceptables.

III. La prevalencia de demencia

La demencia es muy común entre los ancianos, con una prevalencia que se duplica cada cinco años, aproximadamente, a partir de los 65 años (Jorm, Korten, & Henderson, 1987). Un meta-análisis mostró que la tasa media de prevalencia de la demencia en edades mayores o iguales a 65 años, en todos los continentes, varía de 2,2% en África, hasta 8,9% en Europa y entre los países varía desde el 1,3% en la India, hasta el 14,9% en España (Lopes et al. 2007). Según Ferri et al. (2005), 24,3 millones de personas sufren de demencia, con 4,6 millones de casos nuevos cada año. El número de personas afectadas se duplicará a cada 20 años, llegando a 81,1 millones en el 2040. La mayoría de las personas con demencia viven en países en desarrollo. Muchos estudios han demostrado que el analfabetismo y bajos niveles de educación son factores de riesgo para el deterioro cognitivo y la demencia. Recientemente, los conjuntos de datos de estudios epidemiológicos en seis países (ocho estudios) sobre la demencia en América Latina indican

prevalencia diferencial entre los analfabetos (15,67%) y los alfabetizados (7.16%), con una tasa general del 7,1% entre las personas con 65 años o más (Nitrini et al., 2009).

IV. Clasificación de la demencia

La demencia ha sido clasificada de acuerdo a diversos criterios. La clasificación más utilizada se basa en las enfermedades que causan el síndrome demencial, que puede ser llamada clasificación etiológica, o más apropiadamente nosológica, ya que no sabemos la etiología de muchas enfermedades.

Las otras características que se han utilizado para clasificar los tipos de demencia son: *la edad* presenil y senil (American Psychiatric Association, 1994), el *perfil neuropsicológico* o neuropsiquiátrico predominante que permite distinguir formas en que están más comprometidas la memoria o el lenguaje, o el comportamiento u otras funciones cognitivas (Mesulam, 2000); la *localización neuroanatómica* del proceso patológico que clasifica las demencias en corticales o subcorticales (Albert, Feldman, & Willis, 1974) y aún en frontotemporales, corticales posteriores, talámicas, entre otras, *la neuropatología* que clasifica las demencias de acuerdo con las proteinas constituyentes de inclusiones o depósitos como tauopatías, amiloidosis, sinucleionopatias, y enfermedades priónicas (Ingelsson & Hyman, 2002); *el conjunto sindrómico,* en que la demencia puede ser la manifestación neurológica principal y única como, por ejemplo, en las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer o en el que la demencia forma parte de un cuadro clínico más amplio, como la demencia de la enfermedad de Parkinson (Mesulam); la *reversibilidad* o la posibilidad de reversión con tratamiento específico es característica de gran importancia práctica (Clarfield, 1988); la *velocidad de progresión* es otra característica importante para la clasificación de las demencias (Geschwind, Shu, Haman, Sejvar, & Miller, 2008).

4.1. Clasificación nosológica

En la Tabla 3 se incluyen de manera simplificada los principales grupos de enfermedades que cursan con demencia. Como se puede ver, muchas de las enfermedades que afectan al sistema nervioso central en adultos pueden causar demencia.

La revisión del DSM-IV (American Psychiatric Association, 2000) clasifica las demencias en seis grupos: la demencia de Alzheimer, vascular, causada por otras condiciones médicas generales, inducidas por sustancias, debido a múltiples etiologías y demencia no especificada (Kikuchi, 2011).

La CIE-10 clasifica a la demencia en tres grupos: demencia en la enfermedad de Alzheimer, demencia vascular y demencia en enfermedades clasificadas en otra categoría. Otra clasificación interesante basada en la clasificación nosológica, es la que divide las demencias en cuatro grandes grupos: las enfermedades degenerativas, que son clasificadas como primarias, vasculares, secundarias y demencia mixta o miscelánea, en que hay la combinación de dos o más enfermedades o condiciones patológicas.

Las demencias degenerativas primarias se deben al proceso neuropatológico progresivo que afecta de forma predominante o exclusivamente el sistema nervioso central. Las varias enfermedades degenerativas se pueden identificar con base en algunas de las características descritas anteriormente como el perfil neuropsicológico, la localización neuroanatómica, la neuropatología y el

conjunto sindrómatico. Debido a su importancia, las demencias degenerativas serán presentadas de forma más amplia más adelante.

Tabla 3.
Las enfermedades que causan demencia (modificado de Mesulam, 2000; Cummimngs & Mega, 2003)

Enfermedades Degenerativas Demencia como síndrome principal Demencia como síndrome asociada	Trastornos Metabólicos Enfermedades Sistémicas Intoxicaciones
Enfermedades Vasculares Cerebrales Enfermedades Infecciosas	Carencias Nutricionales Enfermedades Autoinmunes
Hidrocefalias	Procesos expansivos (tumores, quistes, abscesos)
Enfermedades Desmielinizantes	Traumatismo Craneoencefálico
Enfermedades Priónicas	Estado post-anóxico
Epilepsia	Demencias mixtas (más de una causa posible)
Enfermedades de depósito (Storage Diseases)	

4.1.1. Demencias vasculares

Después de las enfermedades degenerativas, la demencia causada por enfermedad cerebrovascular o demencia vascular es la más frecuente. El cuadro clínico de la demencia vascular depende del calibre de los vasos y de los territorios de irrigación afectados. Debido a la fisiopatogénesis de las demencias vasculares se propuso la siguiente clasificación (Román et al., 1993.)

1) Infarto único estratégicamente situado.

2) múltiples infartos en territorios de vasos grandes.

3) enfermedad de vasos sanguíneos pequeños: lagunas y la enfermedad de Binswanger.

4) hipoperfusión con isquemia de territorios terminales.

5) Hemorragia cerebral.

6) Otros mecanismos o combinación de los mencionados anteriormente.

La demencia vascular causada por la enfermedad de vasos pequeños es más difícil de diferenciar de las demencias degenerativas si únicamente se considera la información y los datos clínicos. Se requiere además información radiológica. No es infrecuente que la tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (MRI) revelen imágenes hipodensas / hipointensas en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales en los ancianos, sobre todo en hipertensos y diabéticos. Hay que tener en cuenta también que en las edades avanzadas la concomitancia de enfermedad cerebrovascular y Enfermedad de Alzheimer es más común (Nelson et al., 2011).

4.1.2. Demencias secundarias

Las demencias secundarias son causadas por enfermedades de causas conocidas, algunas de ellas enfermedades potencialmente reversibles y tratables, y enfermedades que no llevan primariamente a la demencia, pero que pueden manifestar síntomas de demencia si el sistema nervioso central está involucrado. Entre estas enfermedades se cuentan: los trastornos metabólicos, las enfermedades infecciosas, las enfermedades autoinmunes, la

hidrocefalia de presión normal, los procesos expansivos encefálicos y los traumatismos craneoencefálicos.

- *Demencias metabólicas*

Bajo esta denominación se incluyen los casos de deterioro persistente de la actividad mental causado por una disfunción del sistema nervioso central a nivel químico-molecular que puede ser debida a una deficiencia sistémica y nutricional o a una intoxicación exógena. El principal diagnóstico diferencial es con el síndrome confusional agudo (o *delirium),* que es la manifestación más común de estos trastornos metabólicos, sobre todo cuando se instalan de manera aguda. Cuando la deficiencia sistémica o la intoxicación son insidiosas el deterioro cognitivo puede prevalecer sobre la alteración del nivel de vigilia, caracterizando el síndrome demencial. De forma didáctica y algo que puede ser usado como orientación para orientar el diagnóstico, es dividir las demencias metabólicas en tres grandes grupos: 1) secundarias a disfunciones de otros órganos o sistemas, 2) resultantes de una deficiencia nutricional y 3) causadas por sustancias exógenas. Las Tablas 4 y 5 listan las causas principales de las demencias metabólicas.

Hay que tener en cuenta que el cuadro clínico de muchas enfermedades metabólicas es incompleto o incluso muy diferente en las personas mayores en comparación con las manifestaciones clásicas, usualmente descritas en adultos jóvenes.

Tabla 4.
Disfunciones sistémicas y deficiencias responsables de la demencia metabólica

Endocrinopatias	**Síndromes de hiperviscosidad**
Hipertiroidismo	**Hepatopatias**
Hipotiroidismo	Encefalopatia portosistémica
Enfermedad de Addison	Degeneración crónica hepatocerebral
Síndrome de Cushing	**Nefropatías**
Hiperparatiroidismo (e hipercalcemía)	Uremia
Hipoparatiroidismo (hipocalcemia)	Demencia por diálisis
Hipopituitarismo	**Deficiencias**
Cardiopatias	Glucosa
Hipoxia grave transitoria	Tiamina
Insuficiencia cardíaca congestiva	Niacina
Enfermedades pulmonares	Cianocobalamina
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Ácido Fólico
Anemia	

- *Demencia en enfermedades infecciosas*

Muchas de las enfermedades infecciosas que afectan al sistema nervioso central pueden causar demencia. Las infecciones agudas suelen causar cambios en el nivel de consciencia, por lo que rara vez merecen consideración en el análisis de la demencia, excepto como resultado de secuelas a largo plazo. Infecciones subagudas y, especialmente las crónicas pueden cursar con demencia como su manifestación principal o en asociación con otros síndromes neurológicos. Algunos datos apoyan el siguiente perfil en demencias con etiología infecciosa: edad presenil, perfil neuropsicológico predominantemente con apatía y lentitud de los procesos mentales, antecedentes de enfermedades de transmisión sexual o de promiscuidad sexual, drogadicción e inmunodeficiencia. La Tabla 6 presenta

las principales enfermedades infecciosas que pueden causar demencia.

Tabla 5.
Causas exógenas de demencia metabólica

Alcohol	**Metales pesados**
Drogas	Bismuto
Ansiolíticos e hipnóticos	Plomo
Antidepresivos tricíclicos	Manganeso
Neurolépticos	Mercurio
El carbonato de litio	Oro
Anticonvulsivos *	Talio
Anticolinérgicos	**Compuestos industriales**
Quinidina, Digitalis	Acrilamida
Clonidina, alfa-metildopa, propanolol	Cloreto de metila
Antagonistas de los receptores H2	El disulfeto de carbono
Antineoplásicos	Organofosforados
Anti-inflamatorios no esteroideos	Tetracloreto de carbono
Los corticosteroides	Tolueno
Ciclosporina	Tricloroetileno
Los antibióticos **	

*El fenobarbital, fenitoína, etosuximida y valproato de sodio.
**Betalactámicos (penicilina y cefalosporinas), quinolonas (i.e., ciprofloxacina) y clioquinol.

Tabla 6.
Enfermedades infecciosas crónicas que pueden causar demencia

Bacterianas	**Prionicas**
Sífilis	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Tuberculosis	Kuru
Brucelosis	
Enfermedad de Lyme	**Causadas Por Hongos**
Enfermedad de Whipple	Criptococosis
	Histoplasmosis
Parasitarias	Paracoccidioidomicosis
Cisticercosis	Candidiasis
Toxoplasmosis	Aspergilosis
Malaria	Cromomicosis
Equinococosis	Nocardiosis
Virales	Actinomicosis
SIDA	Coccidioidomicosis
Panencefalitis esclerosante subaguda PEES	Esporotricosis
Panencefalitis Subaguda progresiva contra la rubeola	Clodosporiose
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Alesqueriose
Encefalitis del herpes simple	Cefalosporiose

La sífilis es aún causa relativamente común de demencia, que en países en desarrollo puede comenzar con cambios de conducta. El retraso en el diagnóstico de esta enfermedad ha impedido la plena recuperación de la mayoría de los pacientes (Nitrini, 2008; Nitrini, Paiva, Takada, & Brucki, 2010).

Los trastornos neurocognitivos asociados con el síndrome de inmunodeficiencia

adquirido (SIDA) y, más concretamente, la demencia del SIDA ha sido la principal causa de demencia en este grupo de edad. Aun en la era de la terapia retriviral denominada HAART por sus siglas en inglés *High Active Antiretriviral Therapy*, los transtornos cognitivos afectan hasta un 20% a 30% de las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) (Christo, 2010; Janssen, Nwanyanwi, Selik, & Stehr-Green, 1992; McArthur, McClernon, & Cronin, 1997). Los factores de riesgo asociados con el desarrollo del trastorno neurocognitivo incluyen alta carga viral, bajo recuento de células CD4, bajo índice de masa corporal, anemia, edad, síntomas sistémicos, el uso de drogas inyectables y ser del sexo femenino. En un estudio reciente en que han sido evaluados 210 adultos infectados por el HIV, alrededor del 67% tenían algún grado de deterioro cognitivo y 11.4% tenían demencia (Foley et al., 2011). En otra muestra de 107 voluntarios franceses, el 4% tenían demencia (Letendre et al., 2009).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva es causada por infección de los oligodendrocitos por poliomavirus JC y afecta a los individuos con alteraciones imunológicas, sea asociado al el SIDA o a otras causas de inmunosupresión. Cuando cambios cognitivos y de comportamiento están presentes, están asociados con hemiparesia, ataxia y otros señales debido al deterioro de la sustancia blanca del cerebro (Singer, Valdes-Sueiro, Commins, & Levine, 2010). Otros virus pueden causar demencia rápidamente progresiva, como el virus del sarampión o de la rubeola, mientras que los virus del herpes producen manifestaciones más agudas, dejando cambios cognitivo-conductuales como secuelas.

La enfermedad de Whipple es una enfermedad crónica y poco común causada por la bacteria *Tropheryma whipplei* en la que puede ocurrir demencia asociada a la oftalmoparesia supranuclear, ataxia, diplopía, y mioclonías que afectan a los músculos masticatorios, de la mímica facial o cervicales. En general coexisten síntomas de alteración sistémica con fiebre, diarrea, pérdida de peso, linfadenopatía y poliartritis. Más raramente, síntomas neurológicos pueden predominar o aparecer de forma aislada (Fenollar, Puéchal, & Raoult, 2007). La demencia puede ocurrir en la enfermedad de Lyme, aunque raramente como una forma tardía de la enfermedad (Geschwind, Haman, & Miller, 2007).

En la neurocisticercosis, una enfermedad parasitaria de prevalencia todavía alta en los países en desarrollo, son frecuentes los trastornos cognitivos. En un estudio reciente, se diagnosticó demencia en el 12,5% de los pacientes con neurocisticercosis (Ciampi de Andrade et al., 2010). En las neuromicosis pueden ocurrir también cuadros progresivos de deterioro cognitivo (Ala, Doss, & Sullivan, 2004).

Igualmente como en otros síndromes neuroinfecciosos, la investigación complementaria esencial incluye los exámenes del Líquido cefalorraquídeo (LCR) y de neuroimágenes. Cabe señalar, entre los exámenes de LCR, la importancia de la electroforesis de proteínas que, en algunos casos, es el cambio más notable que permite la sospecha de un proceso infeccioso crónico. Un marcador de una causa potencialmente tratable es el aumento en el número de células en el líquido cefalorraquídeo La controversia acerca del uso de la biopsia cerebral en el diagnóstico de la demencia, es casi inexistente en estos casos, ya que existe consenso general de que es indicada cuando se sospecha un proceso

infeccioso o inflamatorio. Un diagnóstico específico se puede hacer mediante una biopsia en el 50% de los casos con posibilidad de encontrar una etiología tratable en el 10% de ellos (Warren et al., 2005).

- *Demencia en enfermedades autoinmunes*

Se debe sospechar demencia en casos de condiciones autoinmunes en pacientes con: cuadro de evolución rápida, presencia de marcadores inflamatorios en el LCR, presencia de autoanticuerpo específico neuronal y con evidencia clínica o de laboratorio de autoinmunidad. Las causas autoinmunes e inflamatorias causan el 20% de los cuadros de demencia en personas menores de 45 años (Kelley, Boeve, & Joseph, 2008). Las manifestaciones clínicas son variadas y multifocales (McKeon, Lennon, & Pittock, 2010). Las encefalopatías autoinmunes que causan demencias pueden ser divididas en vasculíticas y no-vasculíticas (Vernino, Geschwind, & Boeve, 2007). La angeíte primaria del SNC es la encefalopatía más común entre las vasculíticas.

- *Las encefalitis límbicas*

El término encefalitis límbica se utiliza para describir las enfermedades inflamatorias que afectan principalmente (no exclusivamente) a las regiones límbicas y paralímbicas del cerebro (corteza temporal antero-medial temporal, hipocampos y amígdalas). Las encefalitis límbicas se caracterizan clínicamente por la tríada de amnesia anterógrada, convulsiones y trastornos psiquiátricos y de comportamiento. La evolución con alteraciones de la memoria reciente en días a semanas es el sello distintivo de las encefalitis límbicas.

Las encefalitis límbicas son clásicamente asociadas a neoplasias (síndrome paraneoplásico), principalmente secundarias al carcinoma pulmonar de células pequeñas, pero recientemente se ha identificado una nueva clase de encefalitis límbica que no ocurre como manifestación paraneoplásica o se asocia con tumores benignos o atípicos (por ejemplo, teratoma ovárico y timoma) y presentan buena respuesta a la inmunoterapia. (Anderson & Barber, 2008; Bataller & Dalmau, 2009; Tüzün & Dalmau, 2007).

- *Encefalopatía responsiva a esteroides asociada a tiroiditis autoinmune (encefalopatía de Hashimoto)*

La encefalopatía responsiva a esteroides asociada con tiroiditis autoinmune, también conocida como encefalopatía de Hashimoto, es un buen ejemplo de este grupo de enfermedades (Castillo et al., 2006; Chong, Howland, & Utiger, 2003; Shaw et al., 1991). Se caracteriza por cambios cognitivos y de comportamiento en la presencia de anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina y antitiroperoxidasa). El cuadro clínico es muy variable y se encuentra comúnmente asociado a cambios cognitivos y de conducta, temblor, síntomas transitorios (similar a la isquemia cerebral) como la afasia, mioclonías, ataxia de la marcha, convulsiones e insomnio. Cefalea, síntomas neuropsiquiátricos y motores y sensitivos lateralizados son menos comunes. El cuadro clínico de encefalopatía rápidamente progresiva y mioclonías es muy similar al de la demencia de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), con algunos reportes en la literatura de diagnóstico equivocado (Cerqueira et al., 2008; Doherty et al., 2002).

Los anticuerpos antitiroideos son elevados, pero no hay una correlación entre el nivel de positividad y la gravedad de la encefalopatía. La función tiroidea suele ser normal o sólo mínimamente

alterada (hipotiroidismo subclínico). El LCR suele mostrar niveles altos de proteína y, en ocasiones, pleocitosis linfocitaria leve. RM puede mostrar hiperintensidad de sustancia blanca en las secuencias T2 y FLAIR, pero en la mayoría de los casos es normal. El EEG es casi siempre alterado, pero con hallazgos inespecíficos, aunque puede ocurrir actividad periódica.

- *Encefalopatías que responden a los esteroides (ERS) / meningoencefalitis inflamatorias no vasculíticas (MEIN)*

Este grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central se caracteriza por una encefalopatía asociada con enfermedades autoinmunes: la síndrome de Sjögren, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, el lupus eritematoso o la evidencia inespecífica de inflamación, como alteraciones en el LCR (aumento de proteína, pleocitosis, aumento de la producción de IgG, bandas oligoclonales) y alteraciones inflamatorias séricas (aumento de la VSG y PCR) (Caselli, Boeve, Scheithauer, O'Duffy, & Hunder, 1999). Estos trastornos están unidos por la ausencia clínica y radiológica de vasculitis (ocasionalmente se encuentra microvasculitis en estudios anatomopatológicos) y por la respuesta al tratamiento con corticosteroides. Aunque exista controversia en la literatura en relación a la clasificación y nomenclatura (Chong & Rowland, 2006), las ERS/MEIN deben ser siempre pesquisadas en casos de encefalopatía sin diagnóstico etiológico claro. En caso de duda, administrar un ciclo de corticosteroides puede ser indicado (Castillo et al., 2006).

- *Hidrocefalia*

La hidrocefalia de presión normal (HPN) es una sospecha siempre presente en la investigación de un paciente con demencia, en especial por la posibilidad de reversión, a veces dramática, con un tratamiento específico. Se caracteriza por disminución de la velocidad de procesamiento de la información (bradipsiquia) y pérdida de memoria asociadas con un trastorno de la marcha que tiene la particularidad de ser independiente de alteraciones motoras claras de los miembros inferiores (apraxia de la marcha). La tríada clásica de alteraciones de la marcha con características apráxicas, deterioro cognitivo e incontinencia urinaria, incluso cuando se manifiesta de forma temprana en la evolución, no es exclusiva de la HPN, ya que se produce con mucha frecuencia en la DV y puede manifestarse en algunas enfermedades degenerativas como la enfermedad de Parkinson, la parálisis supranuclear progresiva y la degeneración multisistémica. La prueba de punciones repetidas (tap-test) de LCR es la más utilizada, retirándose alrededor de 30 ml para determinar si hay una mejora de la marcha. Otras pruebas utilizadas son: el estudio del flujo en el Acueducto de Silvio mediante resonancia magnética y el control la presión del LCR. Estas pruebas pretenden evaluar las posibles respuestas a una derivación ventrículo-peritoneal que se les puede ofrecer de tratamiento a estos pacientes (Frota, da Silva, & Damin, 2011).

- *Procesos expansivos encefálicos y traumatismo craneoencefálico.*

Siempre es importante descartar la presencia de un hematoma subdural en un adulto mayor que presente cambios cognitivos y-o de conducta. Cuando el hematoma es unilateral, predominan las manifestaciones focales, lo que sugiere un proceso expansivo o incluso un accidente cerebrovascular. En las formas bilaterales, la demencia puede ser la manifestación predominante. El tratamiento quirúrgico es relativamente sencillo y en general muy efectivo. Otras lesiones expansivas, tales como neoplasias, también pueden

evolucionar con deterioro cognitivo y demencia dependiendo de su tamaño y ubicación.

El traumatismo craneoencefálico se caracteriza por un evento traumático, un accidente automovilístico o una caída, que resulta en una lesión en el cerebro o en una alteración fisiológica de la función cerebral (alteración o pérdida de conciencia). Puede ser de intensidad leve (pérdida de la conciencia de cero a 30 minutos, amnesia hasta 24 horas, Glasgow Coma Scale – GCS: 13 a 15), moderada (pérdida de la conciencia de 30 minutos a 24 horas, amnesia de 1 a 7 días, GCS: 9 a 12) y severa (pérdida de consciencia mayor de 24 horas, amnesia mayor de 7 días, GCS: menor de 9) (Brenner, 2011). Las alteraciones cognitivas dependen de la gravedad del trauma y del tipo y localización de las lesiones cerebrales. A menudo los hallazgos más importantes son alteraciones en la atención, las funciones ejecutivas, la memoria operativa (o de trabajo), la velocidad de procesamiento y la memoria.

- *Otras demencias secundarias*

Los trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo demencia, pueden ser importantes en la esclerosis múltiple y en algunas formas de epilepsia.

- *Esclerosis Múltiple*

La esclerosis múltiple afecta a personas jóvenes y puede estar asociada con un deterioro cognitivo. Esta disfunción cognitiva se ha observado en el 40-65% de los pacientes, y se correlaciona con el número y la ubicación de las placas de desmielinización, la pérdida axonal y la atrofia cerebral (Achiron & Barak, 2006). Aproximadamente un tercio de los pacientes que sufren esclerosis múltiple tienen deterioro cognitivo durante la evolución de la enfermedad (Amato et al., 2010), especialmente en las medidas de memoria operativa (de trabajo), velocidad de procesamiento y memoria visuoespacial (Glanz, Healy, Hviid, Chitnis, & Weiner, 2012). Incluso en el síndrome clínico aislado el deterioro cognitivo existe en alrededor del 30% de los pacientes, con un aumento de este porcentaje, después de cinco años de seguimiento (54%). El deterioro cognitivo se asocia a una mayor cantidad de lesiones observadas en la Resonancia Magnetica (RM) (Reuter et al., 2011). En casos más graves puede haber un cuadro completo de demencia.

- *Epilepsia*

Los trastornos cognitivos-conductuales en pacientes con epilepsia pueden ser debidos a múltiples causas: lesiones cerebrales, descargas clínicas o subclínicas, frecuencia de las convulsiones, efectos encefalopáticos de las crisis en la infancia, y drogas antiepilépticas (Alessio et al., 2006; Berg, 2011). Los cambios cognitivos también pueden estar vinculados a las causas de la epilepsia, especialmente en sus formas secundarias, como en los casos de un accidente cerebrovascular. Factores relacionados con el envejecimiento deben ser considerados para el tratamiento de esta enfermedad, como cambios fisiológicos asociados con la edad, con eventos adversos, el uso de múltiples medicaciones y toxicidad por interacciones medicamentosas (Brodie, Elder, & Kwan, 2009; Ramsay, Rowan, & Pryor, 2004).

4.2. Demencia en enfermedades degenerativas primarias del sistema nervioso central

Este es el grupo más prevalente entre las causas de demencia. Para efectos de diagnóstico, este grupo se divide en enfermedades en que la demencia puede ser parte de las manifestaciones clínicas, generalmente como una manifestación

menos importante para el diagnóstico y enfermedades en que la demencia es el síndrome principal.

4.2.1. Enfermedades degenerativas en que el síndrome de demencia no es la principal manifestación para el diagnóstico

En este subgrupo, son incluidas las enfermedades extrapiramidales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración corticobasal, las degeneraciones de sistemas múltiples, la calcificación idiopática de los ganglios basales, la enfermedad de Wilson y las degeneraciones cerebelares y espinocerebelares. También podrían ser incluidas las leucodistrofias y polioencefalopatías que afectan adultos. Generalmente en estos casos, la demencia no es la manifestación inicial y el examen neurológico revela cambios evidentes, sobre todo los trastornos del movimiento, que son esenciales para el diagnóstico de la enfermedad.

4.2.2. Enfermedades degenerativas en las que la demencia es el síndrome principal

Las más comunes enfermedades degenerativas primarias del SNC en que la demencia es la manifestación predominante son la enfermedad de Alzheimer, las degeneraciones frontotemporales y la demencia con cuerpos de Lewy. Aunque que sea difícil diagnosticarlas, la asociación del análisis del perfil neuropsicopatológico predominante y de los exámenes de neuroimagen puede permitir razonable seguridad de diagnóstico.

La investigación neuropsicológica ha demostrado que hay perfiles neuropsicopatológicos que se correlacionan con el diagnóstico de neuroimagen y con el diagnóstico neuropatológico (Tabla 7). Cuatro de estos perfiles son los más comunes entre las demencias degenerativas primarias: trastorno amnésico, trastorno de la conducta, trastorno del lenguaje y trastornos visuoespaciales (Weintraub & Mesulam, 1993). El patrón neuropsicológico es definido con base en los primeros síntomas y en el predominio de un trastorno sobre otros, principalmente en los primeros años de evolución del síndrome demencial.

Tabla 7.
Perfiles neuropsicológicos más comunes en demencias degenerativas

Perfil neuropsicológico	Diagnóstico patológico	CT o MRI	SPECT
Amnésia progresiva	Enfermedad de Alzheimer (EA)	Atrofia del hipocampo, Atrofia cortical difusa	Hipoperfusión temporal y / o parietal bilateral
Trastorno de conducta	Degeneración cortical inespecífica Enfermedad de Pick	Atrofia frontotemporal	Hipoperfusión frontotemporal
Trastorno Visuoespacial	Enfermedad de Alzheimer Degeneración cortical inespecífica	Atrofia parieto-occipital cortical	Hipoperfusión parieto-occipital
Afasia progresiva	Degeneración cortical inespecífica, Enfermedad de. Pick, Enfermedad de Alzheimer	Atrofia temporal izquierda	Hipoperfusión temporal izquierda

- *La demencia con predominio de síndrome amnésico, la enfermedad de Alzheimer (EA)*

Déficit de memoria para los acontecimientos recientes es la alteración más frecuente en las primeras etapas de la mayoría de los casos de Enfermedad de Alzheimer (EA), aunque otras demencias degenerativas como la demencia con cuerpos de Lewy y casos raros de degeneración frontotemporal, con el tiempo, puedan eventualmente expresar este perfil neuropsicológico.

La EA comienza con deterioro de la capacidad para memorizar nueva información, la dificultad se observa en un bajo rendimiento en pruebas de memoria diferida *(delayed recall),* pero en su progresión se agregan las dificultades en las funciones ejecutivas, los trastornos en la orientación topográfica y alteraciones leves del lenguaje (escritura y nominación). A medida que la enfermedad progresa a moderada aparecen los trastornos más pronunciados en las funciones ejecutivas, lenguaje, praxias, discalculias y las dificultades de reconocimiento, sobretodo visuales (agnosias visuales), se hacen más evidentes, así como cambios del humor y del comportamiento (Mesulam, 2000).

- *La demencia con predominio de cambios conductuales*

Cambios en la personalidad caracterizados por desinhibición en las actividades sociales, pérdida de la autocrítica, irritabilidad o apatía, y cambios en las funciones ejecutivas son las manifestaciones más comunes en este tipo de demencias. La posibilidad de confusión diagnóstica con síndromes psiquiátricos, es muy grande. Degeneración lobular frontotemporal es el término general para un grupo de enfermedades caracterizadas por este fenotipo (o por deterioro del lenguaje, como se explica más adelante), pero que dependen de diferentes mecanismos genéticos y bioquímicos que se están empezando a revelar (Mychack, Kramer, Boone, & Miller, 2001). El diagnóstico se basa en la forma de presentación, en los cambios de comportamiento y en los exámenes de neuroimagen estructural (TAC y RM) y funcional (SPECT, PET), que muestran, en la mayoría de los casos, atrofia frontotemporal o patrones de hipometabolismo frontotemporal.

Enfermedades degenerativas que afectan principalmente a las estructuras subcorticales, como la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Huntington y síndromes conocidas como "parkinsonismo-plus", pueden tener cuadro clínico superpuesto. En tales casos, apatía y bradipsiquia son las alteraciones más frecuentes.

La demencia con cuerpos de Lewy también puede manifestarse con predominancia de cambios en el comportamiento. En esta forma de demencia, que es parte del espectro de sinucleinopatias en que la enfermedad de Parkinson es la principal representante, se asocian con síntomas parkinsonianos y trastornos psíquicos, en particular, las alucinaciones y las fluctuaciones, con grandes oscilaciones de rendimiento cognitivo de un día para otro, o incluso de una hora a otra. Los trastornos del sueño, específicamente trastornos del sueño de movimiento oculares rápidos (*rapid eye movements, REM)* son frecuentes y pueden preceder el síndrome demencial (McKeith et al., 2005).

- *La demencia con un deterioro predominante del lenguaje*

El deterioro del lenguaje puede marcar el comienzo de las manifestaciones clínicas de la degeneración lobar frontotemporal. A menudo, los trastornos del lenguaje pueden ser un síntoma aislado o predominante durante mucho tiempo.

Cuando esto sucede por lo menos durante dos años, el síndrome se define como una afasia progresiva primaria. En algunos pacientes la afasia permanece como síntoma prácticamente aislado por más de diez años. Este conocimiento es importante porque la evolución en estos casos es muy distinta de otras formas de demencia, lo que permite que estos pacientes tengan una vida relativamente independiente por tiempo mucho más largo (Mesulam, 2001, 2003).

Dos tipos se describen: afasia progresiva no fluente y demencia semántica. En el primer grupo, la localización predominante de la atrofia se sitúa alrededor de la cisura de *Sylvius* (o cisura lateral) en el hemisferio cerebral izquierdo, mientras que en los casos de demencia semántica la atrofia afecta principalmente el polo temporal izquierdo. En la demencia semántica, el paciente no puede nombrar objetos o personas, y al mismo tiempo no puede reconocer un nombre cuando este se le es presentado, lo que configura una aparente pérdida de la conexión entre significante y significado (Hodges, Patterson, Oxburry, & Funnell, 1992; Snowden, Goulding, & Neary, 1989).

- *La demencia con predominio de disfunción visuoespacial*

Las alteraciones en el procesamiento de informaciones visuales pueden ser la primera manifestación de un síndrome demencial en que están afectadas bilateralmente las regiones parieto-occipitales o occipito-temporales. Es más frecuente que esté afectada la región parieto-occipital, en que se observan trastornos visuoespaciales dentro de los cuales el síndrome de Balint parcial es la manifestación más común. En el síndrome completo, ocurre dificultad para dirigir la mirada voluntariamente hacia un punto particular, síntoma conocido como apraxia de la mirada, incapacidad para ver simultáneamente dos o más objetos en el campo visual (simultanagnosia) y dificultad para dirigir los movimientos del cuerpo y de la mano (por ejemplo, bajo el control de la visión, ataxia óptica). La agnosia visual para imágenes, objetos o personas e incapacidad para leer (alexia) también pueden ser manifestaciones iniciales (Arezza-Fegyveres et al., 2007) de este cuadro demencial. Generalmente, este tipo de demencia se manifiesta antes de los 65 y tienen como causa principal la degeneración corticobasal, en la que, además de estos síntomas, también hay un síndrome parkinsoniano asimétrico y movimientos involuntarios en el mismo hemicuerpo en el que se manifiestan los síntomas parkinsonianos.

- *Otros síndromes causados por lesión cortical asimétrica*

Lesiones unilaterales de otras regiones corticales, sobretodo del lóbulo parietal, pueden causar síndromes en que predominan apraxias o agnosias y que permitirían establecer otro perfil, el de alteración cortical asimétrica, en que el trastorno del lenguaje sería un tipo especial. Apraxias unilaterales o bilaterales, apraxias constructivas o apraxia para vestirse pueden en algunas ocasiones iniciar el síndrome demencial. Taupatías o la misma EA pueden presentarse de esa forma atípica. Una taupatía en que el patrón de asimetría está muy marcado es la degeneración corticobasal, en el que hay apraxia, agnosia táctil y trastornos del movimiento que suelen afectar a una de las extremidades superiores. El fenómeno de la mano ajena o miembro ajeno “alien limb” es una de las características de este trastorno y se caracteriza por la aparición de movimientos involuntarios de las extremidades afectadas, lo que puede variar desde una simple elevación del miembro superior hasta movimientos complejos que pueden interferir con los

movimientos del miembro contralateral no afectado (Mathew, Bak, & Hodges, 2012).

a) Demencias potencialmente reversibles

Demencias potencialmente reversibles (DPR) pueden ser definidas como demencias que son parcial o totalmente reversibles de forma espontánea o después de tratamiento específico. La tasa de reversión total es generalmente menor que la de reversión parcial. La reversibilidad depende de la edad de inicio (mejor para los más jóvenes), de la gravedad del deterioro cognitivo y del tratamiento temprano. En una revisión de 32 estudios con 3000 pacientes con demencia se encontró que en el 8% de los pacientes ocurrió una reversión parcial y en el 3% de ellos una reversión total (Clarfield, 1988); estos datos han sido actualizados y la prevalencia disminuyó del 11% al 1% de demencias de causas reversibles (Clarfield, 2003). En 1995, en la evaluación de 16 estudios realizados entre 1972 y 1994, con 1.551 pacientes con demencia se observaron tasas de reversión parcial entre cero a 23% de los casos y de reversión total entre cero y 10% (Weytingh, Bossuyt, & Vancrevel, 1995). Las principales causas de demencias reversibles se enumeran en la Tabla 8.

Tabla 8
Causas asociadas a las demencias potencialmente reversibles

Asociadas con drogas	**Causas infecciosas**
Anticolinérgicas	Sífilis
Hipnóticos y sedantes	HIV
Antidepresivos	Neurocisticercosis
Antipsicóticos	Enfermedad de Whipple
Anticonvulsivantes	Enfermedad de Lyme
Tóxico-metabólica	**Causas inflamatorias**
Alteraciones electrolíticas	Esclerosis Múltiple
Encefalopatía hepática	Lupus Eritematoso Sistémico
Encefalopatía urémica	Vasculitis
Encefalopatía de diálisis	Enfermedad celíaca
Enfermedades de la tiroides	
Asociados al consumo de alcohol	
Las causas extrínsecas	**Causas carenciales**
Hidrocefalia de presión normal	Déficit de vitamina B12
Hematoma subdural	Déficit de ácido fólico
Tumores	

b) Demencias rápidamente progressivas (DRP)

Existen criterios clínicos específicos para incluir a un paciente dentro del grupo de DRP; el primero se refiere a la evolución, del cuadro clínico de leve a moderado o hasta a grave en apenas semanas, meses o aun en un año o dos (Huang, Marie, Livramento, Chammas, & Nitrini, 2003; Kelley, Boeve, & Joseph, 2009). Otro criterio es cuando un desenlace fatal haya ocurrido en menos de cuatro años (Josephs et al., 2009). La DRP, más a menudo que las de progresión lenta, pueden deberse a enfermedades con tratamientos específicos y pueden ser reversibles cuando el diagnóstico y el tratamiento se llevan a cabo en un tiempo oportuno. En un estudio reciente se evaluaron 178 casos remitidos a un servicio especializado en enfermedades priónicas y 111 (62%) fueron

diagnosticados efectivamente como enfermedades por priones, pero 67 de los pacientes presentaron otros diagnósticos: la causa más importante estuvo representada por las enfermedades neurodegenerativas que se manifiestan como DRP, seguido por encefalopatías autoinmunes, enfermedades infecciosas, enfermedades psiquiátricas, cáncer, trastornos metabólicos tóxicos y enfermedades cerebrovasculares (Geschwind et al., 2008).

Las enfermedades priónicas son la causa principal de DRP. Principalmente la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es frecuentemente recordada como una de las causas de DRP. Rara vez la ECJ se manifiesta sólo como demencia, y los criterios para el diagnóstico de ECJ probable de la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyen la presencia de por lo menos dos de los siguientes cuatro síndromes: mioclonías, piramidal / extrapiramidal; visual / cerebelar y mutismo acinético. Los criterios de la Universidad de California en San Francisco (UCSF) son menos restrictivos y exigen dos de los siguientes seis síndromes: mioclonía; piramidal / extrapiramidal; visual; cerebelar; mutismo acinético y un síntoma cortical focal (por ejemplo, hemineglígencia, afasia, acalculia, apraxia). Además, los criterios de la OMS requieren electroencefalograma (EEG) típico, es decir, presencia de actividad periodica bilateral con frecuencia alrededor de 1 Hz, o la presencia de la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Los criterios UCSF requieren EEG típico o resonancia magnética (RM) típica. La RM considerada típica es observada principalmente con la técnica de difusión (y menos nítidamente con la técnica FLAIR *fluid-attenuated inversion recovery,* en donde vemos hiperseñal en la corteza cerebral y / o en los ganglios basales. Tanto desde el punto de vista de las pruebas clínicas como las de laboratorio, los criterios de la UCSF son más sensibles y probablemente no pierden mucho en la especificidad, sobre todo porque la resonancia magnética típica de Creutzfeldt-Jakob no se encuentra a menudo en otras enfermedades. La RM con técnica de difusión puede revelar hiperseñal en otras enfermedades, como la proteína 14-3-3, proteína tau y enolasa-específica no son específicas de la ECJ (Geschwind, 2010; Geschwind et al., 2008).

Es importante tener en cuenta que las enfermedades degenerativas pueden tener un curso similar al de enfermedades con otras causas de DRP (Cairns, 2008; Geschwind; 2010, Huang et al., 2003; Josephs et al., 2009). En la Tabla 9 se muestran las causas más frecuentes de DRP.

V. Orientaciones para el diagnóstico de la causa del síndrome demencial

Una vez establecido el diagnóstico del síndrome demencial, el siguiente paso consiste en la detección de la enfermedad que es responsable por el cuadro clínico demencial. De hecho, las fases de diagnóstico sindrómico y nosológico pueden realizarse de forma secuencial o simultánea.

a) La investigación básica

En la anamnesis y en el examen físico y neurológico, las principales hipótesis diagnósticas empiezan a ser investigadas. La información obtenida durante la anamnesis como por ejemplo, cuanto aparecieron a los síntomas fundamentales, cual ha sido la velocidad de instalación y la cronología de aparición de los otros síntomas son a menudo más importantes para el diagnóstico nosológico que las señales observadas en los exámenes físico y neurológico.

Tabla 9.
Causas de demencia rápidamente progresiva / diagnóstico diferencial de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (Geschwind, 2010).

Neurodegenerativas	**Tóxicas/metabólicas**
Enfermedad de Alzheimer	Trastornos eletrolíticos (Na,Ca, MG,Pb)
Demência com cuerpos de Lewy	Endocrinopatías (tiroides,paratiroides,suprarrenales)
Degeneración lobular frontotemporal com o sin enfermedad de neurona motora	Hipovitaminosis (B1, B12, E, niacina, folato, vitamina E)
Taupatias (PSP,degeneración corticobasal)	Insuficiencia renal
Gliosis Subcortical progresiva	Insuficiencia hepática, Encefalopatia portosistémica, degeneración hepatocerebral
Enfermedad com cuerpos de inclusión con neurofilamentos	Enfermedad de Wilson (raramente rápida)
Angiopatía amiloide cerebral	Porfiria
Vasculares	Neuroacantocitosis
Múltiples infartos	Intoxicacion por metales (Bi,Li, Mn, Hg)
Infartos talámicos o Del cuerpo calloso	Mitocondriopatías (por ejemplo MELAS)
Angiopatía amilóide cerebral	Después de radioterapia cerebral
El linfoma intravascular	**Relacionados con tumores**
Autoinmunes	Encefalitis límbica paraneoplásica
Hashimoto	Metástasis cerebrales
Anti-VGKC	Linfoma primario del SNC
Síndrome de Morvan	Linfoma intravascular
Lúpus	Gliomatosis linfomatoide
Anti-GAD	Glioblastomatose cerebral
Anti-gliadina	**Infecciosas**
Esclerosis múltiple	Encefalitis virales
ADEM	Demencia por HIV
Vasculitis	Leucoencefalopatia multifocal progresiva
Otros	Neuromicoses
Hematoma subdural	Enfermedad de Lyme / Whipple
Transtornos psiquiátricos	PEES
Medicaciones	

b) Exámenes complementarios

La Tabla 10 muestra los exámenes complementares que suelen ser necesarios. El número de exámenes puede parecer excesivo en la investigación de algunos casos e insuficiente en otros. Sirven solamente como orientación general y deben ser adaptados para la evaluación de cada paciente. La ventaja más obvia de esta investigación es identificar los casos de demencia potencialmente reversibles. Por lo tanto, imaginar que la ausencia de una investigación adecuada significa un ahorro de costos es un error si se considera que alrededor del 5 al 20% de los casos de demencia pueden ser reversibles con un tratamiento específico y que la reversibilidad depende en gran medida del diagnóstico precoz.

Consideraciones finales

Deterioro cognitivo leve y demencias son cada vez más frecuentes con el envejecimiento de la población. El interés que despiertan ocurre en paralelo con el aumento de la supervivencia media observada en la mayoría de los países desde la segunda mitad del siglo XX. Cualquier enfermedad que afecta al sistema nervioso central puede potencialmente causar estos síndromes, pero con más frecuencia son las enfermedades degenerativas seguidas por las vasculares, las principales

responsables. Enfermedades que pueden tener un tratamiento específico pueden causar estos síndromes, porque el tratamiento precoz puede revertir el deterioro cognitivo. Más aún, los pacientes con enfermedades degenerativas que aún no tienen un tratamiento que pueda prevenir su progresión se pueden beneficiar de un tratamiento sintomático, por lo que es necesario conocer mejor la conducta clínica en estos casos.

Tabla 10.
La investigación complementaria en pacientes con demencia

Exámenes generales de Laboratorio	**Pruebas especializadas**
・Hemograma	・Tomografía computarizada del cráneo
・Velocidad de sedimentación globular	・Resonancia magnética del cráneo
・La electroforesis de proteínas séricas	・Gammagrafía de perfusión (SPECT)
・Glicemia	・Pruebas neuropsicológicas
・Creatinina	・Electroencefalograma
・Bilirrubina	・Líquido cefalorraquídeo
・Transaminasas	**En casos especiales**
・Gamma-glutamil transferasa	・Niveles séricos de cobre
・Sodio, potasio, calcio y fósforo	・Anticuerpos antinucleares
・T3, T4, TSH	・Antitiroideos
・pruebas de detección para la infección por sífilis	・Anti-Hu
・Anti-VIH	・Investigación de intoxicaciones
・Concentraciones séricas de vit B12	**En casos muy especiales**
・Radiografía de tórax	・Biopsia cerebral

Referencias

Achiron, A., & Barak, Y. (2006). Cognitive changes in early multiple sclerosis: A call for a common framework. *Journal of Neurology, 245*, 47-51.

Ala, T. A., Doss, R. C., & Sullivan, C. J. (2004). Reversible dementia: A case of cryptococcal meningitis masquerading as Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer´s Disease, 6*, 503-508.

Albert, M. L., Feldman, R. G., & Willis. A. L. (1974). The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 37*, 121-130.

Alessio, A., Bonilha, L., Rorden, C., Kobayashi, E., Min, L. L., Damasceno, B. P., & Cendes, F. (2006). Memory and language impairments and their relationships to hippocampal and perirhinal cortex damage in patients with medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behavioral, 8*, 593-600.

Amato, M. P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Iudice, A., Della Pina, D., et al. (2010). Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: A 3-year follow-up study. *Multiple Sclerosis, 16*, 1474-1482.

American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4a ed.). Washington, DC: Autor.

American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of*

Mental Disorders (4a ed. Text Revision). Washington, DC: Autor.

American Psychiatric Association. (2011). DSM-5 Development. Recuperado Diciembre 26, 2011, de http://www.dsm5.org/PROPOSEDREVISIONS/Pages/Delirium,Dementia,Amnestic,OtherCognitive.aspx

Anderson, N. E., & Barber, P. A. (2008). Limbic encephalitis: A review. *Journal of Clinical Neuroscience, 15*, 961-971.

Areza-Fegyveres, R., Caramelli, P., Porto, C. S., Ono, C. R., Buchpiguel, C. A., & Nitrini, R. (2007). The syndrome of progressive posterior cortical dysfunction: A multiple case study and review. *Dementia & Neuropsychologia, 1*, 311-319.

Bataller, L., & Dalmau, J. (2009). Paraneoplastic disorders of the memory and cognition. En B. L. Miller & B. F. Boeve (Eds.), *The behavioral neurology of dementia* (pp. 344-394). Cambridge University Press, Cambridge.

Berg, A. T. (2011). Epilepsy, cognition, and behavior: The clinical Picture. *Epilepsia, 52*(Suppl. 1), 7-12.

Brenner, L. A. (2011). Neuropsychological and neuroimaging findings in traumatic brain injury and post-traumatic stress disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 13*, 311-323.

Brodie, M. J., Elder, A. T., & Kwan, P. (2009). Epilepsy in later life. *Lancet Neurology, 8*, 1019-1030.

Cairns, N. J. (2008). Neuronal intermediate filament inclusion disease. *Handbook of Clinical Neurology, 89*, 443-448.

Caselli, R. J., Boeve, B. F., Scheithauer, B. W, O'Duffy, J. D., & Hunder, G. G. (1999). Nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis (NAIM): A reversible form of encephalopathy. *Neurology, 53*, 1579-1581.

Castillo, P., Woodruff, B., Caselli, R., Vernino, S., Lucchinetti, C., Swanson, J., et al.(2006). Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Archives of Neurology, 63*, 197-202.

Cerqueira, A. C. R., Bezerra, J. M. F., Magalhães, G. C., Rozenthal, R., & Nardi, A. E. (2008). Hashimoto's encephalopathy with clinical features similar to those of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arquivos de Neuropsiquiatria, 66*, 903-905.

Chong, J. Y., Rowland L. P., & Utiger, R. D. (2003). Hashimoto encephalopathy: Syndrome or myth? *Archives of Neurology, 60*, 164-171.

Chong J. Y., & Rowland, L. P. (2006). What's in a NAIM? Hashimoto encephalopathy, steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis, or nonvasculitic autoimmune meningoencephalitis? *Archives of Neurology, 63*, 175-176.

Christo, P. P. (2010). Alterações cognitivas na infecção pelo HIV e AIDS. *Revista da Associação Médica Brasileira, 56*, 242-247.

Ciampi de Andrade, D., Rodrigues, C. L., Abraham, R., Castro, L. H., Livramento, J. A., Machado, L. R., et al. (2010). Cognitive impairment and dementia in neurocysticercosis: A cross-sectional controlled study. *Neurology, 20*, 1288-1295.

Clarfield, A. M. (1988).The reversible dementias: do they reverse? *Annals of Internal Medicine, 109*, 476-486.

Clarfield, A. M. (2003). The decreasing prevalence of reversible dementias: An update meta-analysis. *Archives of Internal Medicine, 163*, 2219-2229.

Cummings, J. L., & Benson, D. F. (1992). *Dementia: A clinical approach*. Butterworth-Heinemann: Boston.

Cummings, J.L., & Mega, M.S. (2003). *Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*. Oxford: Oxford University Press.

Doherty, C. P., Schlossmacher, M., Torres, N., Bromfield, E., & Samuels, M. A. (2002). Hashimoto's encephalopathy mimicking Creutzfeldt-Jakob disease: Brain biopsy findings. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry,* 73, 601-602.

Fenollar, F., Puéchal, X., & Raoult, D. (2007). Whipple's disease. *New England Journal of Medicine,* 356, 55-66.

Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, H., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., et al. (2005). Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study. *Lancet, 366*, 2112-2117.

Foley, J. M., Wright, M. J., Gooding, A. L., Ettenhofer, M., Kim, M., Choi, M., et al. (2011). Operationalization of the updated diagnostic algorithm for classifying HIV-related cognitive impairment and dementia. *International Psychogeriatrics,* 23, 835-843.

Frota, N. A. F., da Silva, M. N. M., & Damin, A. E. (2011). Hidrocefalia de pressão normal. En S. M. D. Brucki, R. M. Magaldi, L. S. Morillo, I. Carvalho, T. R. Perroco, C. M. C. Bottino, W. Jacob Filho, & R. Nitrini (Eds.), *Demências: Enfoque Multidisciplinar. Das bases fisiopatológicas ao diagnóstico e tratamento* (pp.309-318). Atheneu: São Paulo.

Frota, N. A. F., Nitrini, R., Damasceno, B. P., Forlenza, O., Dias-Tosta, E., Silva, A. B., et al. (2011). Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. *Dementia & Neuropsychologia, 5* (Suppl 1), 5-10.

Geschwind, M. D. (2010). Rapidly progressive dementia: Prion diseases and other rapid dementias. *Continuum Lifelong Learning Neurology, 16*, 31-56.

Geschwind, M. D., Haman, A., & Miller, B. L. (2007). Rapidly progressive dementia. *Neurologic Clinics, 25*, 783-807.

Geschwind, M. D., Shu, H., Haman, A., Sejvar, J.J., & Miller, B. L. (2008). Rapidly progressive dementia. *Annals of Neurology, 64*, 97-108.

Glanz, B. I., Healy, B. C., Hviid, L. E., Chitnis, T., & Weiner, H. L. (2012). Cognitive deterioration in patients with early multiple sclerosis: A 5-year study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 83*, 38-43.

Hodges, J. R., Patterson, K., Oxburry, S., & Funnell, E. (1992). Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain, 115*, 1783-1806.

Huang, N., Marie, S. K., Livramento, J. A., Chammas, R., & Nitrini, R. (2003). 14-3-3 protein in the CSF of patients with rapidly progressive dementia. *Neurology,* 61, 354-357.

Ingelsson, M., & Hyman, B. T. (2002). Disordered proteins in dementia. *Annals of Medicine,* 34, 259-271.

Janssen, E. S., Nwanyanwu, O. C., Selik, R. M., & Stehr-Green, J. K. (1992). Epidemiology of human immunodeficiency virus encephalopathy in the United States. *Neurology, 42*, 1472-1476.

Jorm, A. F., Korten, A. E., & Henderson, A. S. (1987). The prevalence of dementia: A quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 76*, 465-479.

Josephs, K. A., Ahlskog, E., Parisi, J. E., Boeve, B. F., Crum, B. A., Giannini, C., & Petersen, R. C. (2009). Rapidly progressive neurodegenerative dementias. *Archives of Neurology, 66*, 201-207.

Kelley, B. J., Boeve, B. F., & Josephs, K. A. (2008). Young-onset dementia: Demographic and etiologic characteristics of 235 patients. *Archives of Neurology, 65*, 1502-1508.

Kelley, B. J., Boeve, B. F., & Josephs, K. A. (2009). Rapidly progressive young-onset dementia. *Cognitive and Behavioural Neurology, 22*, 22-27.

Kikuchi, E. L. (2011). Classificação das síndromes demenciais. En S. M. D. Brucki, R. M. Magaldi, L. S. Morillo, I. Carvalho, T. R. Perroco, C. M. C. Bottino, W. Jacob Filho, & R. Nitrini (Eds.). *Demências: Enfoque Multidisciplinar. Das bases fisiopatológicas ao diagnóstico e tratamento* (pp. 51-55). Atheneu: São Paulo.

Letendre, S. L., Ellis, R. J., Everall, I., Ances, B., Bharti, A., & McCutchan, J. A. (2009). Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top HIV Medicine, 17*, 46-56.

Lopes, M. A., Hototian, S. R., Reis, G. C., Elkis, H., & Bottino, C. M. C. (2007). Systematic review of dementia prevalence 1994 to 2000. *Dementia & Neuropsychologia, 3*, 230-240.

Mathews, R., Bak, T.H., & Hodges, J.R. (2012). Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: A comparative study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 83*, 405-410.

McArthur, J. C., McClernon, D. R., & Cronin, M. F. (1997). Relationship between human immunodeficiency virus-associated dementia and viral in cerebrospinal fluid and brain. *Annals of Neurology, 42*, 689-698.

McKeon, A., Lennon, V. A., & Pittock, S. J. (2010). Immunotherapy-responsive dementias and encephalopaties. *Continuum Lifelong Neurology, 16*, 80-101.

McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O´Brien, J. T., Feldman, H., et al. (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology, 65*, 1863-1872.

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, Jr. C. R., Kawas, C. H., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia, 7*, 263-269.

Mesulam, M. M. (2000). Aging, Alzheimer´s disease, and dementia. En M. M. Mesulam (Ed.), *Principles of behavioral*

and cognitive neurology (pp. 439-522). New York: Oxford University Press.

Mesulam, M. M. (2001). Primary progressive aphasia. *Annals of Neurology, 49*, 425-432.

Mesulam, M. M. (2003). Primary progressive aphasia -a language-based dementia. *New England Journal of Medicine, 349*, 1535-1542.

Mychack, P., Kramer, J. H., Boone, K. B., & Miller, B. L. (2001). The influence of right frontotemporal dysfunction on social behavior in frontotemporal dementia. *Neurology, 56*, S11-S15.

Nelson, P. T., Head, E., Schmitt, F. A., Davis, P. R., Neltner, J. H., Jicha, G. A. et al. (2011). Alzheimer´s disease is not "brain aging": Neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta Neuropathologica, 121*, 571-587.

Nitrini, R. (2008). Clinical and therapeutic aspects of dementia in syphilis and Lyme disease. *Handbook of Clinical Neurology, 89*, 819-823.

Nitrini, R., Bottino, C. M., Albala, C. Custodio Capuñay, N. S., Detzoian, C., Llibre Rodriguez, J. J., et al. (2009). Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *International Psychogeriatrics, 21*, 622-630.

Nitrini, R., Paiva, A. R. B., Takada, L. T., & Brucki, S. M. D. (2010). Did you rule out neurosyphilis? *Dementia & Neuropsychologia, 4*, 338-345.

Ramsay, R. E., Rowan, A.J ., & Pryor, F. M. (2004). Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology*, 62(Suppl 2), S24-S29.

Reuter, F., Zaaraoui, W., Crespy, L., Faivre, A., Rico, A., Malikova, I., et al. (2011). Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 82*, 1157-1159.

Román, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., Cummings, J. L., Masdeu, J. C., Garcia, J. H., et al. (1993). Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology, 43*, 250-260.

Shaw, P. J., Walls, T. J., Newman, P. K., Cleland, P. G., & Cartlidge, N. E. (1991). Hashimoto's encephalopathy: A steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers-*report* of 5 cases. *Neurology, 41*, 228-233.

Singer, E. J., Valdes-Sueiras, M., Commins, D., & Levine, A. (2010). Neurologic presentations of AIDS. *Neurologic Clinics, 28*, 253-275.

Snowden, J. S., Goulding, P. J., & Neary, D. (1989). Semantic dementia: A form of circumscribed cerebral atrophy. *Behavioural Neurology, 2*, 167-182.

Tüzün, E., & Dalmau, J. (2007). Limbic encephalitis and variants: Classification, diagnosis and treatment. *The Neurologist, 13*, 261-271.

Vernino, S., Geschwind, M., & Boeve, B. (2007). Autoimmune encephalopathies. *The Neurologist, 13*, 140-147.

Warren, J. D., Schott, J. M., Fox, N. C., Thom, M., Revesz, T., Holton, J. L., et al. (2005). Brain biopsy in dementia. *Brain, 128*, 2016-2025.

Weintraub, S., & Mesulam, M. M. (1993). Four neuropsychological profiles in dementia. En F. Boller, & J. Grafman (Eds.), *Handbook of neuropsychology* (pp.253-281). Amsterdam: Elsevier.

Weytingh, M. D., Bossuyt, P. M. M., & Vancrevel, H. (1995). Reversible dementia – more than 10-percent or less than 1 percent - a quantitative review. *Journal of Neurology*, *242*, 466-471.

Whitehouse, P. J. (1993). *Dementia*. Philadelphia: Davis.

World Health Organization. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines.* Geneva: World Health Organization.

Resumen

La demencia es un trastorno neurológico con manifestaciones neuropsicológicas y neuropsiquiátricas que se caracteriza por deterioro de las funciones cognoscitivas y por la presencia de cambios emocionales y comportamentales. Mientras que el diagnóstico de demencia se realiza mediante una evaluación neuropsicológica que precisa el perfil cognoscitivo/comportamental del paciente de acuerdo con su edad y nivel educacional, la causa de la demencia se determina utilizando exámenes paraclínicos complementarios. Este artículo presenta los objetivos de la evaluación neuropsicológica, los dominios que se evalúan, y la contribución de la evaluación neuropsicológica en el diagnóstico de demencia. Se resumen además las principales pruebas neuropsicológicas en español utilizadas en el diagnóstico de este grupo de pacientes.

Palabras clave: Demencia, evaluación neuropsicológica, memoria, envejecimiento, diagnóstico.

Evaluación Neuropsicológica de la Demencia

Mónica Rosselli & María Beatriz Jurado

Departamento de Psicología, Florida Atlantic University. Davie, Florida, EE.UU.

Correspondencia: Dra. Mónica Rosselli. Departmento de Psicología, Florida Atlantic University, 3200 College Avenue, Davie, Fl 33314. Correo electrónico: mrossell@fau.edu

Neuropsychological Evaluation of Dementia

Summary

Dementia is a neurological disorder with neuropsychological and neuropsychiatric manifestations that presents with cognitive decline and emotional and behavioral changes. Whereas the clinical diagnosis of dementia is performed with a neuropsychological assessment that specifies the cognitive and behavioral profile of the patient based on his/her age and level of education, its cause is determine by complementary clinical exams. This article reviews the aims and domains of a

neuropsychological evaluation and its contributions to the diagnosis of dementia. It reviews the neuropsychological tests that are available in Spanish for the diagnosis of dementia.

Key words: Dementia, neuropsychological assessment, memory, aging, diagnosis.

Introducción

La demencia es un trastorno neurológico con manifestaciones neuropsicológicas y neuropsiquiátricas que se caracteriza por deterioro de las funciones cognoscitivas y por la presencia de cambios emocionales y comportamentales. Los criterios de demencia más utilizados son aquellos que se incluyen en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales ([DSM-IV-TR], American Psychiatric Association, 2000) que considera que las alteraciones de memoria acompañadas de al menos otra alteración cognoscitiva determinan la presencia de un cuadro demencial siempre y cuando éstas interfieran con el adecuado funcionamiento del individuo en su vida laboral y/o social. Dentro de las otras manifestaciones cognoscitivas que incluye la demencia están alteraciones del lenguaje, problemas visoespaciales, dificultades perceptuales y pérdida de las funciones del control ejecutivo.

Otros criterios frecuentemente utilizados en el diagnóstico de demencia, en particular de la demencia de tipo Alzheimer, son los establecidos en Estados Unidos de América por el Instituto Nacional de Desordenes Neurológicos y de la Comunicación y la Asociación de Alzheimer y Trastornos Asociados -hoy llamada Asociación Americana de Alzheimer- (NINCDS–ADRDA); estos son semejantes a los propuestos por la Asociación Americana de Psiquiatría en el DSM-IV, con la exclusión del criterio de interferencia en el funcionamiento ocupacional y funcional y la inclusión del inicio insidioso de la condición neurológica. Además enfatizan la importancia de descartar otras patologías cerebrales que expliquen los defectos cognoscitivos progresivos. Recientemente los criterios clínicos de demencia propuestos por NINCDS–ADRDA fueron modificados (McKhan et al., 2011). La Tabla 1 presenta un resumen de estos criterios.

Tabla 1.
Criterios para el diagnostico de demencia de cualquier causa: criterios clínicos centrales (McKhan et al., 2011).

El diagnóstico de demencia se hace cuando se presentan síntomas cognoscitivos o conductuales (neuropsiquiátricos) que:

1. Interfieren con la capacidad funcional laboral o en las actividades de rutina.
2. Representan un deterioro con respecto a los niveles previos de funcionamiento.
3. No se explican por la presencia de un delirium (estado confusional agudo) ni de un trastorno psiquiátrico mayor.
4. El deterioro cognoscitivo es detectado y diagnosticado a través de información proveniente de varias fuentes como:

a. La realización de una historia clínica con datos que provee el paciente y un informante que conoce bien al paciente y,

b. una evaluación cognoscitiva objetiva, ya sea un examen del estado mental breve o una evaluación neuropsicológica extensa. Cuando la historia clínica y el examen breve del estado mental del paciente no ofrecen un diagnóstico fiable se debe llevar a cabo una evaluación neuropsicológica.

5. El deterioro cognoscitivo o conductual se evidencia en un mínimo de dos de los siguientes dominios:

a. Deterioro de la capacidad para adquirir y recordar información nueva, los síntomas incluyen: preguntas o conversaciones repetitivas, olvido de eventos o citas, desorientación en un espacio geográfico previamente conocido, perder objetos personales.

b. Deterioro en el razonamiento y dificultades para el manejo de tareas complejas, problemas para tomar decisiones, manejar las finanzas, y para planear actividades complicadas secuenciales.

c. Deterioro de las capacidades visuo perceptulaes y visuoespaciales tales como reconocimiento de rostros u objetos familiares, dificultades para ver objetos que se encuentran en el campo visual con adecuada agudeza visual, incapacidad para operar herramientas simples o para orientar adecuadamente las prendas de vestir.

d. Deterioro de las funciones del lenguaje (hablar, leer o escribir) los síntomas incluyen dificultad para encontrar palabras al hablar, detenciones, y errores en el lenguaje oral y escrito.

e. Cambios en la personalidad, la conducta o el comportamiento; los síntomas incluyen: fluctuaciones del humor tales como agitación, deterioro de la motivación e iniciativa, apatía, pérdida de la iniciativa, retraimiento social, interés reducido en actividades que antes le atraían, pérdida de empatía, conductas compulsivas u obsesivas, comportamientos socialmente inaceptables.

El diagnóstico clínico de demencia en sí mismo no incluye ninguna etiología específica. La demencia es un síndrome (conjunto de síntomas y signos clínicos) que puede tener múltiples causas y por ello cualquier condición neurológica que conlleve a un daño cerebral amplio puede generarla. De ahí que existan variaciones en los tipos de demencia y que su evolución y pronóstico van a depender de su etiología. Por ejemplo la demencia de origen degenerativo como sería la demencia de tipo Alzheimer (DA) tiene un pronóstico más reservado que la demencia de origen vascular. La evolución clínica en esta última podría verse modificada por un tratamiento oportuno del problema vascular que la origina.

El diagnóstico de demencia se realiza mediante una evaluación neuropsicológica que precisa el perfil cognoscitivo/comportamental del paciente de acuerdo con su edad y nivel educacional. Los perfiles neuropsicológicos de las demencias varían según su etiología pero en todos los casos hay una sintomatología cognoscitiva múltiple. Por su diversidad de etiologías, la demencia puede

aparecer a cualquier edad. Sin embargo, dado que las dos causas más frecuentes de demencia son las enfermedades degenerativas y las enfermedades vasculares, la demencia es entonces un síndrome más frecuentemente observado después de los 65 años. En esta diversidad de etiologías se incluyen: degenerativas, vasculares, traumáticas, infecciosas, obstructivas, metabólicas, tóxicas, y neoplásicas (ver en este volumen Nitrini & Brucki, 2012).

La causa de la demencia se determina utilizando exámenes paraclínicos complementarios a la evaluación neuropsicológica tales como exámenes radiológicos (i.e., la imagen por resonancia magnética (IRM), tomografía axial computarizada (TAC), electrofisiológicos (i.e., el electroencefalograma), y los exámenes de laboratorio (por ejemplo del líquido cefalorraquídeo) entre otros. En los últimos años se han identificado marcadores biológicos distintivos de algunas demencias que se pueden determinar mediante estos exámenes clínicos complementarios. De hecho, Dubois y colaboradores (2007) proponen incluir la presencia de un marcador biológico (i.e., β amiloide) como criterio diagnóstico determinante en la enfermedad de Alzheimer.

Hay que enfatizar que la presencia de un marcador biológico no es criterio suficiente de demencia (McKhann et al., 2011). Es decir una persona puede presentar estos marcadores (i.e., Fagan et al., 2009; Jack et al., 2010) pero no presentar evidencia clínica de demencia. Estos marcadores biológicos van en un futuro a identificar con suficiente antelación a la población en riesgo de desarrollar la enfermedad originadora de demencia dándole la posibilidad de someterse a tratamientos preventivos (Cummings, 2011). Hasta el momento presente, sin embargo, la metodología que confirma la existencia de una demencia sigue siendo la evaluación neuropsicológica. Es razonable pensar que siendo la demencia un trastorno eminentemente cognoscitivo su medición se haga a través de instrumentos que midan esa cognición. Esto no implica sin embrago que no existan limitaciones de validez y confiabilidad en las pruebas neuropsicológicas que se utilizan para el diagnóstico de demencia (Ardila & Ostrosky, 2012; Peña-Casanova, Monllau, & Gramunt-Fombuena, 2007), ni que no existan otros métodos más efectivos para determinar la causa de la demencia o para establecer la presencia de enfermedades cuyo perfil clínico incluye demencia.

Este artículo presenta los objetivos de la evaluación neuropsicológica, los dominios que se evalúan, y la contribución de la evaluación neuropsicológica en el diagnóstico de demencia. Se resumen además las principales pruebas neuropsicológicas en español utilizadas en el diagnóstico de este grupo de pacientes. No se hace alusión directa en este artículo a la evaluación del deterioro cognoscitivo leve –para muchos la fase inicial de una demencia progresiva- ya que la evaluación de este trastorno y sus características clínicas se analizan en este mismo número (Rosselli & Ardila, 2012).

- ***Objetivos de la evaluación neuropsicológica en la demencia***

Existen cambios cognoscitivos, emocionales y de conducta que motivan la consulta neuropsicológica de un paciente con una posible demencia. Estos cambios suelen evolucionar hasta el punto de alterar el funcionamiento normal del individuo y

generar preocupación, sea en el paciente o en sus familiares. Con frecuencia sucede que el médico tratante (neurólogo o psiquiatra) quien remite al paciente a la evaluación con el fin de obtener más información que le permita confirmar el diagnóstico de demencia.

Se podría proponer que la evaluación neuropsicológica, en casos de individuos a quien se les sospecha un cuadro demencial, se realiza buscando uno o varios de los siguientes objetivos (Ardila & Rosselli, 2007): (1) Determinar la actividad cognoscitiva del paciente, con el fin de describir el patrón general de cambios que pueden estar sucedido; en otras palabras, determinar si su estatus cognoscitivo actual presenta un perfil atípico y si éste corresponde al de un cuadro demencial; (2) analizar la presencia de síntomas y signos neuropsicológicos para identificar las características de un posible síndrome demencial subyacente; los síntomas serían los cambios cognoscitivos subjetivos que sugieren anormalidad (i.e.,. quejas de fallas de memoria, reportes de desorientación espacial, etc.) mientras que los signos correspondería a la evidencia objetiva de una alteración cognoscitiva (i.e.,. amnesia, agnosia espacial, etc); (3) proveer información adicional para efectuar un diagnóstico diferencial entre condiciones aparentemente similares; por ejemplo diferenciar entre un deterioro cognoscitivo leve y una demencia en sus etapas iniciales o entre estas dos condiciones y un envejecimiento normal. Es habitual además en la población de adultos mayores el diagnóstico diferencial entre una pseudodemencia secundaria a una depresión mayor y una demencia de origen degenerativo; (4) Proponer procedimientos terapéuticos y de rehabilitación; aunque la mayoría de las demencias no son tratables, la evaluación neuropsicológica puede ayudar a sugerir estrategias cognoscitivas compensatorias. (5) Determinar la bondad de un procedimiento terapéutico particular. En los últimos años la farmacología ha desarrollado medicamentos que pueden ser efectivos para desacelerar el deterioro cognoscitivo en casos de procesos degenerativos; la evaluación neuropsicológica es fundamental para hacer el seguimiento de estos pacientes. (6) Determinar la evolución de un cuadro demencial. Un criterio fundamental de algunos cuadros demenciales es su naturaleza progresiva. Usualmente, y en los casos de las demencias progresivas, la evaluación neuropsicológica se debe realizar al menos en dos momentos para documentar de manera objetiva un detrimento de la función cognoscitiva y la velocidad con que se está presentando.

- ***Dominios de la Evaluación Neuropsicológica***

La evaluación neuropsicológica define y cuantifica mediante la observación clínica y la utilización de instrumentos especializados de medición la función cognoscitiva y comportamental del paciente. Es aconsejable, además de los procedimientos puramente clínicos y cualitativos, emplear procedimientos estandarizados y cuantitativos de evaluación, que sean comparables (Ardila & Rosselli, 2007). Esto aumenta el nivel de íntercomunicabilidad y confiabilidad del diagnóstico y permite medir la evolución del paciente. Es necesario tener siempre presente que sobre el desempeño de un paciente en una tarea determinada inciden una serie importante de factores que es necesario considerar cuidadosamente, como son principalmente el nivel premórbido, el nivel de escolaridad y la

edad del paciente. Utilizar pruebas cuyos baremos representen a una población más joven o con niveles educativos más altos que los del paciente en estudio, pueden llevar a diagnósticos erróneos (usualmente falsos positivos). Es importante recalcar que a pesar de que el efecto del nivel de escolaridad parece ser más prominente para pruebas de contenido verbal, éste tiene influencia sobre cualquier instrumento de evaluación incluyendo pruebas no verbales (Rosselli & Ardila, 2003).

La evaluación neuropsicológica usualmente incluye pruebas que determinan el nivel de funcionamiento en las siguientes áreas: 1) Funcionamiento cognoscitivo general; 2) Atención; 3) Memoria; 4) Lenguaje; 5) Habilidades visoespaciales y visoconstruccionales; 6) Destreza motora y praxis; 7) Funciones ejecutivas y; 8) Pensamiento y Abstracción.

1. Funcionamiento cognoscitivo general

Dado que la demencia se caracteriza por la presencia de varios defectos cognoscitivos es aconsejable utilizar una prueba inicial de tamizaje o cribado que ayude a confirmar la existencia de un defecto global en la función cognoscitiva (Rosselli, 2003). Para ello se puede utilizar una mini batería neuropsicológica que le ofrezca al clínico la oportunidad de obtener un perfil de la función cognoscitiva y determinar cuáles áreas merecen ser evaluadas con más profundidad. Es frecuente encontrar clínicos, particularmente médicos utilizando el Examen Mínimo del Estado Mental (Ardila, Rosselli, & Puente, 1994) con este propósito. Usualmente un puntaje por debajo de 24 (de un total de 30) es considerado anormal. Esta prueba, sin embargo, ha mostrado ser poco confiable en pacientes con bajo nivel educativo registrándose falsos positivos y el efecto contrario, es decir, falsos negativos en el caso de pacientes con altos niveles educativos (Rosselli et al., 2000; Rosselli, Tappen, Williams, & Salvatierra, 2006).

Ostrosky, Ardila, y Rosselli (1999) desarrollaron una prueba en español llamada Neuropsi que permite de manera rápida evaluar la función cognoscitiva general. El Neuropsi ha sido estandarizado en varios grupos educacionales y ha mostrado una sensibilidad adecuada para la demencia de Alzheimer especialmente en grupos con bajos niveles educativos (Abrisqueta-Gomez, Ostrosky-Solis, Bertolucci, & Bueno, 2008, Mejia, Gutiérrez, Villa, & Ostrosky-Solis, 2004). La descripción de la prueba y su forma de administración y calificación se encuentra en Ardila y Ostrosky (2012). La Tabla 1 muestra otras pruebas de tamizaje, además del Neuropsi, utilizadas en población hispanoparlante. Todas estas pruebas son cortas y pretenden ser utilizadas por personal de la salud no necesariamente entrenado en evaluación neuropsicológica ya que el objetivo es determinar si el paciente debe ser o no remitido a una evaluación cognoscitiva más extensa (Rosselli & Ardila, 2010).

1. Atención

La atención constituye una función cognoscitiva básica necesaria para muchas otras funciones intelectuales; es por ello que alteraciones atencionales se reflejan casi siempre en un decremento de variados dominios cognoscitivos. Además de esta influencia inespecífica sobre la función cognoscitiva, la atención posee una atribución específica sensorial (atención sensorial). Por la propiedad específica e inespecífica de la atención sus alteraciones se pueden manifestar de dos formas: (1) como síndromes globales (inespecíficos)

secundarios a lesiones en el llamado sistema cerebral de la atención (retículo-tálamo-frontal) y (2) como un síndrome focal de inatención específica -negligencia espacial unilateral- secundaria a lesiones cerebrales restringidas usualmente en el lóbulo parietal derecho; en este síndrome, el paciente no presta atención a los estímulos que se presentan en el lado contralateral a la lesión cerebral con conservación de la atención a los estímulos presentados en el mismo lado de la lesión. El síndrome de hemi-inatención es frecuente en pacientes con lesiones focales, por ejemplo de tipo vasculares, pero muy inusual en casos de trastornos progresivos degenerativos, por ejemplo la demencia de Alzheimer o en la enfermedad de Parkinson.

Tabla 2.
Pruebas de tamizaje más frecuentemente utilizadas en el examen de las etapas iniciales de una demencia (adaptada de Rosselli & Ardila, 2010).

Prueba de Tamizaje	Contenido	Tiempo de aplicación	Referencia original en español o de adaptaciones al español
	COGNICIÓN		
Cuestionario portátil del estado mental (Short Portable Mental Status Questionnaire - SPMSQ)	10 preguntas sobre fecha, dirección residencial, nombres de los presidentes, y conteo de tres en tres	2 min	Adaptación Española (Martínez de la Iglesia et al., 2001).
Examen corto del estado mental (Mini-Mental State Examination -MMSE)	Orientación, atención & cálculo, recobro de tres palabras, seguimiento de instrucciones y denominación, copia de una figura geométrica.	10 min	Adaptaciones al español en EEUU (Gurland & cols., 1992), México (Ostrosky-Solis, Lopez-Arango, & Ardila, 2000), Colombia (Rosselli et al., 2000), España (Blesa et al., 2001), Argentina (Grupo de trabajo de neuropsicología clínica de la Sociedad neurológica Argentina, 1999), Puerto Rico (Bird, Canino, rubio-Stipec, & Shrout, 1987).
Dibujo del reloj (CDT)	Colocar los números e indicar una hora determinada (10 para las 5 o las 11 y 10)	2 min	Validación en muestras hispanohablantes (García-Caballero et al., 2006).
Tamizaje en 7 minutos (7 Minute Screen)	4 pruebas: recobro con claves, orientación temporal, fluidez	+7 min	Adaptación al español (Drake & cols., 2003).

	semántica, dibujo del reloj		
Tamizaje de Trastornos de Memoria (Memory Impairment Screen)	Recobro libre y con claves de palabras.	4 min	Validación al español (Barrero-Hernández, Vives-Montero, & Morales-Gordo, 2006).
Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS)-Alzheimer Disease Assesment scale	2 escalas; Una cognoscitiva		Validación en español (Peña-Casanova, Guardia, Bertran-Serra, Manero, & Jarne, 1997).
Mini-Cog	Combina el dibujo del reloj con una prueba de memoria de tres palabras	3 min	(Borson, Scanlan, Brush, Vitaliano, & Dokmak, 2000).
Evaluación Cognoscitiva de Montreal [Montreal Cognitive Assessment (MoCA)]	Visoespacial, ejecutivo, memoria, atención, memoria, abstracción	10 min	La prueba en español Evaluación Cognoscitiva de Montreal (2010))
Neuropsi	Orientación, Lenguaje, Memoria, Atención, funciones ejecutivas	20 min	(Ostrosky, Ardila & Rosselli, 1999).
Prueba Cognitiva de Legane´s'	32 reactivos de orientación, memoria, lenguaje	5 min	(Garcia et al., 2003).
Prueba de Alteración de Memoria	42 reactivos de orientación temporal, memoria semántica, recobro inmediato y diferido de información verbal.	7 min	(Rami & cols., 2007).

Uno de los aspectos de la atención más comprometidos en casos de demencia es el control atencional que para muchos constituye una función ejecutiva. Este se define como el componente selectivo e inhibitorio de la atención, requerido en conductas con altas demandas atencionales; incluye la atención selectiva y mantenida, y la capacidad para inhibir comportamientos automáticos irrelevantes (Rosselli & Jurado, en prensa). El control atencional es esencial para un adecuado funcionamiento cognoscitivo inhibiendo estímulos que surgen de manera inesperada o que son irrelevantes, seleccionando la información pertinente y manteniendo la atención durante periodos prolongados (concentración). En este sentido el "control atencional" sería el coordinador de la actividad selectiva para el logro de una meta específica. Este control supone entonces un incremento en la activación de aquellos sistemas de procesamiento de la tarea relevante (focalización), con el simultáneo decremento en la activación de aquellos sistemas que contienen información irrelevante (inhibición). Los pacientes con

demencia en general tienden a distraerse con más facilidad por problemas en el control inhibitorio. Igualmente se observa en estos pacientes reducción en el volumen atencional. Vale la pena mencionar que las alteraciones atencionales son precoces en las demencias frontotemporales y frontobasales (i.e., en la enfermedad de Parkinson) y más tardías en la demencia progresiva de la enfermedad de Alzheimer (EA).

Se ha encontrado que los pacientes con EA puede manifestar alteraciones en componentes del control inhibitorio como sería la habilidad para manipular información, la atención dividida y la capacidad para manejar simultáneamente dos o más tipos de información, con el consecuente uso de la inhibición (Rosselli & Jurado, en prensa).

Ardila y Ostrosky (2012) proponen que la exploración de la atención se lleve a cabo a partir de las tres principales funciones que la conforman; estas son: (1) la orientación hacia estímulos sensoriales, (2) las funciones ejecutivas y (3) el mantenimiento del estado de alerta. Alteraciones en la primera se reflejarían en limitaciones atencionales perceptuales específicas mientras que disfunciones en las dos siguientes tendrían una influencia más global sobre la función cognoscitiva.

Las pruebas neuropsicológicas de control inhibitorio más sensibles a los procesos demenciales se presentan en la Tabla 2. En la pruebas de ejecución continua aparecen letras del alfabeto en una pantalla por unos segundos. El individuo tiene que responder siempre que aparezca una letra específica por ejemplo la “X” pero debe dejar de hacerlo cuando aparecen las demás letras del alfabeto. Después de un periodo de práctica, responder repetidamente a la letra X se convierte en una respuesta automática que el participante tiene que inhibir para responder correctamente a los otros estímulos. Se ha encontrado que en participantes con demencia de Alzheimer hay un incremento en el número de errores de comisión (responder al estímulo diferente a la “X”) en comparación con los participantes normales (Braver, Satpute, Rush, Racine, & Barch, 2005; Mendez, Cherrier, & Perryman, 1997). En pacientes con demencias asociadas a la enfermedad de Parkinson o a otras enfermedades que comprometen los circuitos que conectan los ganglios basales con los lóbulos basales frontales, las alteraciones de la atención predominan aún en ausencia de un deterioro más global (Hart, Wade, Calabrese, & Colenda, 1998).

Otra prueba de control inhibitorio es la Prueba color-palabra de Stroop. En el paradigma de Stroop se encuentra que las personas pueden leer nombres de colores a la misma velocidad si estos están en tinta negra o escritos en tinta de color. Pueden igualmente nombrar el color de la tinta en la que está escrito el nombre del color relativamente rápido cuando el color y el nombre del color son coincidentes (i.e., azul escrito en azul- denominado ensayo congruente). Sin embargo, si el nombre del color está escrito en una tinta diferente (i.e., azul está escrito en verde-denominado ensayo incongruente) y la tarea consiste en nombrar el color de la tinta, la demanda atencional aumenta y el sujeto emplea mucho más tiempo. Esto se denomina el efecto Stroop y es debido a la tendencia automática que tiene el sujeto a leer la palabra, acto que debe inhibir para nombrar el color de la tinta en el que está escrita la palabra. Se ha observado que los pacientes con DA son más susceptibles a esta interferencia al compararlos con individuos

sin demencia de la misma edad (Bélanger, Belleville, & Gauthier, 2010). La versión en español más utilizada es la de Golden (1978). En la Tabla 3 se muestran las normas que se pueden utilizar con poblaciones adultas hispanohablantes.

Como se mencionó anteriormente, el control atencional se podría incluir dentro de las funciones ejecutivas y se ha propuesto una relación directa entre éste y la memoria operativa (memoria de trabajo). La evaluación de las funciones ejecutivas en la demencia se presenta más adelante en esta misma sección.

Tabla 3.
Normas de pruebas neuropsicológicas en población hispanohablante adulta.

Dominio/Prueba	Población		País	Referencia
	N	Rango de edad		
1. Atención				
A. Control Inhibitorio:				
Interferencia Stroop	344	50-90	España	Peña-Casanova, Quiñones-Ubeda, Gramunt-Fombuena, Quintana et al., 2009d
	71	18-50	EEUU*	Rosselli et al, 2002
	36	14-61	EEUU*	Gasquoine, Croyle, Cavazos-Gonzalez, & Sandoval, 2007
B. Volumen atencional				
Dígitos en progresión	354	50-90	España	Peña-Casanova, Quiñones-Ubeda, Quintana-Aparicio et al., 2009[a]
	346	56-75	Colombia	Ardila et al., 1994
C. Atención Mantenida y memoria operativa				
Dígito-Símbolo (WAIS)	848	70-95	Colombia	Henao-Arboleda et al., 2010
Dígitos en regresión	354	50-90	España	Peña -Casanova, Quiñones-Ubeda, Quintana-Aparicio et al. 2009[a]
	346	56-75	Colombia	Ardila et al., 1994
Rastreo B (Trail Making Test B)	354	50-90	España	Peña-Casanova, Quiñones-Ubeda, Quintana-Aparicio et al. 2009a
2. Memoria				
A. Verbal				
Lista de palabras				
(CERAD-COL)	151	50-95	Colombia	Aguirre-Acevedo et al., 2007
(TAVEC)	1015	16->74	España	Benedet & Alejandre, 1998
Recuerdo de una historia	356	50->80	España	Quintana et al., 2011
	459	71->86	España	del Ser Quijano et al., 2004
B. No Verbal				

Recobro Figura Compleja de Rey	848	70-95	Colombia	Henao-Arboleda et al., 2010
	332	50-90	España	Peña-Casanova, Gramunt-Fombuena et al., 2009
2. Lenguaje				
A. Espontaneo				
Descripción de una lamina (Test Barcelona-Abreviado)	356	50->80	España	Quintana et al. 2010
B. Denominación				
Prueba Denominación de Boston (60)	340	50-90	España	Peña-Casanova, Quiñones-Ubedad, Gramunt-Fombuena, Aguilar et al., 2009b
Prueba Denominación de Boston (15)	151	50-95	Colombia	Aguirre-Acevedo et al., 2007
C. Comprensión				
Prueba de las Fichas	348	50-90	España	Peña-Casanova, Quiñones-Ubedad, Gramunt-Fombuena, Aguilar et al., 2009
4. Viso construccionales y Viso espaciales				
Figura Compleja de Rey	848	70-95	Colombia	Henao-Arboleda et al., 2010
	346	55-85	Colombia	Ardila et al., 1994
Prueba de Cubos (WAIS III)	1369	16-94	España	TEA Ediciones, 1999
5. Funciones Ejecutivas				
A. Flexibilidad Cognoscitiva				
Clasificacion de Tarjetas del Wisconsin	848	70-95	Colombia	Heano-Arboleda et al., 2010
Clasificacion de Tarjetas	300	6-85	México	Flores- Lázaro et al., 2008
B. Planeación				
Prueba de la Torre de Londres	347	50-90	España	Peña-Casanova, Quiñones-Ubeda, Gramunt-Fombuena, Quintana et al., 2009d
Prueba de la Torre de Hanoi	300	6-85	México	Flores- Lázaro et al., 2008
C. Control Inhibitorio (se menciono arriba)				
D. Iniciativa Verbal				
Pruebas de Fluidez Semántica				
(Animales)	346	50-90	España	Peña-Casanova, Quiñones-Ubeda, Gramunt-Fombuena, Quintana-Aparicio et al. 2009e
(Animales y frutas)	346	55-85	Colombia	Ardila et al., 1994
(Frutas, Animales y Herramientas)	259	15-70	Argentina	Marino & Alderete, 2010
(Frutas y Vegetales)	346	50-90	España	Peña-Casanova, Quiñones-Ubeda,

				Gramunt-Fombuena, Quintana-Aparicio et al. 2009e
Pruebas de Fluidez Fonologica				
(Letra F)	848	70-95	Colombia	Henao-Arboleda et al., 2010
(Letras P, M, R)	346	50-90	España	Peña-Casanova, Quiñones-Ubeda, Gramunt-Fombuena, Quintana-Aparicio et al. 2009e
(Letras F, A, S)	346	55-85	Colombia	Ardila et al., 1994

Es muy frecuente incluir en la evaluación de la atención una prueba de retención de dígitos. Esta prueba incluye dígitos en progresión (repetir secuencias de números en el mismo orden en que se presentan) y dígitos en regresión (repetir secuencias de números en el orden inverso a como son presentados). La prueba de dígitos en progresión evalúa el volumen atencional (para muchos, memoria inmediata) mientras que la de dígitos en regresión requiere además atención mantenida y memoria operativa. La mayoría de las escalas clínicas de atención y de memoria incluye este tipo de prueba; por ejemplo el Neuropsi (Ostrosky et al., 1999), Neuropsi Atención y Memoria (Ostrosky et al., 2007) y la Escala de Memoria Wechsler III (Wechsler, 1997).

La modalidad no verbal equivalente a la retención de dígitos es la prueba de los cubos de Corsi. El evaluador en lugar de decir dígitos señala una secuencia de cubos a la vista del paciente y en un orden determinado (memoria visual espacial) que el paciente debe repetir inmediatamente y en el mismo orden en el caso de los cubos en progresión y en orden inverso n el de los cubos en regresión (para una descripción más detallada ver Ardila y Ostrosky, 2012).

Otras pruebas que se utilizan para evaluar el componente de atención mantenida (concentración) son las Pruebas de Rastreo (Trail Making Test) y la prueba de Dígito-Símbolo de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos.

La prueba de rastreo es una prueba visomotora con dos modalidades la forma A y la forma B. En la prueba de rastreo A se presentan en una hoja de papel los números distribuidos al azar del 1 al 25 y la tarea del paciente consiste en unirlos con una línea en orden ascendente en el menor tiempo posible. En la forma B hay una hoja similar con números del 1 al 13 pero esta vez se encuentran mezclados con las letras de la “A” a la “L”, también distribuidas al azar. El paciente tiene que unir (trazando una línea) las letras y los números en orden ascendente alternando los números con las letras así: 1-A-2-B-3-C… etc. La descripción de la administración y calificación de estas pruebas se encuentran en Ardila y Ostrosky (2012). La prueba de rastreo A exige una atención mantenida (concentración) mientras que la Prueba de rastreo B es de una mayor demanda atencional y requiere además una atención dividida, jugando un papel muy importante la memoria operativa. Pacientes con EA presentan errores significativos en la Prueba B en etapas iníciales de la demencia mientas que los errores en la forma A se observan en etapas más tardías (Ashendorf, Jefferson, O’Connor, Chaisson, Green, & Stern, 2008). Igualmente por ser estas dos pruebas de naturaleza psicomotora su ejecución puede

verse alterada en casos de problemas motores como los que se observan en la Enfermedad de Parkinson (Koerts, van Beilen, Tucha, Leenders, & Brouwer, 2011).

La prueba de Dígito-Símbolo de la Escala de Inteligencia de Weschler para Adultos (Weschler, 1997) es otra prueba empleada en la práctica clínica para evaluar atención sostenida. El paciente tiene que asociar con rapidez dígitos con símbolos. En la sección inicial de la prueba el paciente tiene la oportunidad de observar parejas de dígitos y símbolos; por ejemplo el número 3 acompañado del símbolo ⊥ , el número 8 acompañado del símbolo ╢; posteriormente se le presentan los números sin los símbolos que deben ser completados por el paciente de tal suerte que cada vez que vea por ejemplo el numero 3 debe colocar el símbolo ⊥, el número 8 el símbolo ╢. Los pacientes con demencias progresivas del tipo Alzheimer fallan significativamente en esta prueba, y en especial en su condición de memoria incidental (Demakis, Saweyer, Fritz, & Sweet, 2001). Es importante anotar que esta prueba al igual que las de rastreo evalúa además de atención sostenida, exploración y rastreo visual, velocidad de procesamiento de la información y memoria operativa. Esfuerzos por desarrollar baremos de estas dos pruebas en poblaciones adultas de hispanohablantes se adicionan en la Tabla 3.

3. Memoria

La memoria es la función más sensible a disfunciones neurológicas y es por eso que su alteración es una constante en casos de demencia. Generalmente, la capacidad para almacenar nueva información se encuentra disminuida (amnesia anterógrada). En casos más severos puede también existir pérdida de las memorias previamente formadas (amnesia retrógrada). Es frecuente que las dificultades de memoria se inicien como un problema en el recobro de la información ya almacenada y que evolucione a una dificultad más seria de almacenamiento de nueva información (Ardila & Rosselli, 2007).

El objetivo de la evaluación de memoria no es simplemente afirmar o negar la presencia de los defectos de memoria. Se pretende determinar cuál es el defecto específico dentro del proceso de memoria. Se deben incluir pruebas que evalúen la capacidad de registro de la información, el almacenamiento y la habilidad de recobro. La evaluación debe contener técnicas de recobro libre y técnicas de recobro mediado a través del reconocimiento. La depresión, por ejemplo, puede reducir significativamente el desempeño del paciente en pruebas de memoria. Sin embargo, a diferencia del paciente con una demencia de tipo Alzheimer el paciente deprimido se beneficia con técnicas de reconocimiento ya que su problema está en la capacidad para recuperar la información y no en el proceso de almacenamiento. El paciente con demencia de Alzheimer, por el contrario, va a presentar serios problemas en el almacenamiento de nueva información. Igualmente es importante evaluar la memoria remota preguntando al paciente sobre hechos que ocurrieron muchos años atrás (Rosselli, 2003).

La memoria episódica es otro tipo de memoria sensible a procesos demenciales. Esta memoria declarativa utiliza un código temporal y espacial para registrar episodios autobiográficos y usualmente se altera más que la memoria declarativa semántica. De las memorias más resistentes al envejecimiento patológico es la memoria implícita (memoria no declarativa) que se refiere a los aprendizajes perceptuales y

motores. Es interesante que en casos de enfermedad de Parkinson el patrón de deterioro suele ser al revés, es decir, las memorias motoras implícitas están más alteradas que las memorias explícitas (Allain et al., 1995).

La memoria operativa *(working memory)* se altera también en la mayoría de las demencias y se define como la capacidad para procesar información mientras se mantienen en la memoria reciente los resultados de otra información recientemente presentada. Esta memoria le permite al individuo manejar o estar "en línea" con respecto a varios tipos de información y es considerada por muchos como una función ejecutiva. Como se mencionó en la sección anterior de atención es frecuente en neuropsicología evaluar este tipo de memoria con la prueba de retención de dígitos en regresión. El lóbulo temporal, en particular las estructuras del sistema límbico (el hipocampo y sus conexiones), se ha relacionado con el proceso de almacenamiento de nueva información y con el recobro de información recientemente adquirida. Las lesiones en estas regiones del cerebro producen una pronunciada amnesia tanto anterógrada (incapacidad para adquirir nuevos aprendizajes) como retrógrada (dificultades para recobrar información ya almacenada). La etapa de registro de información, estaría mediada por las áreas corticales posteriores y las regiones cerebrales involucradas en procesos atencionales (lóbulo frontal, sistema reticular y núcleos tálamicos) mientras que la etapa de almacenamiento y de recobro de información reciente involucraría la estructuras mediales del lóbulo temporal en especial al hipocampo (Rosselli, 2003). En etapas iníciales de la demencia del tipo Alzheimer se manifiestan síndromes amnésicos con dificultades en el almacenamiento de nueva información mientras que en los pacientes con demencias frontales las dificultades son mayores en la etapa de registro de la información o en el recobro de la misma una vez almacenada. En las demencias más avanzadas las dificultades de memoria son más amplias y se observan en el registro, en el almacenamiento y en el recobro de la información independientemente de la etiología.

En algunos casos de demencia se pueden observar pérdidas específicas en la memoria para un tipo particular de información (amnesias específicas). Así por ejemplo, se puede observar dificultad para reconocer caras (prosopagnosia) o lugares (topoagnosia) que eran bien conocidos por el paciente antes de su enfermedad. La memoria para orientarse en el espacio se altera significativamente en casos de demencias degenerativas avanzadas. Usualmente la memoria remota está mejor conservada que la memoria para eventos recientes (Ardila & Rosselli, 2007).

En la selección de las pruebas de evaluación de la memoria de deben incluir pruebas que evalúen memoria inmediata, memoria a corto plazo y memoria a largo plazo. Igualmente corresponde evaluar el patrón y la curva de adquisición de nueva información. Se deben considerar las modalidades verbales y no verbales de la memoria. Los defectos de memoria verbal exclusivamente pueden ser sugestivos de una disfunción del hemisferio izquierdo; y por el contrario, un decremento en la memoria no verbal con conservación de la verbal podría ser un indicativo de compromiso del hemisferio derecho (Rosselli, 2003). El tipo de prueba más usual para la evaluación de memoria verbal es la presentación de una lista de palabras

que se le pide al paciente repita varias veces (registro) y después de un intervalo se le solicita primero que las recuerde (recobro libre) y ulteriormente que las identifique dentro de una lista más amplia de palabras (reconocimiento). Varias listas de palabras han sido utilizadas en la evaluación de pacientes hispanohablantes con demencia y se muestran en la tabla 3. También se utiliza para evaluar memoria verbal el "recuento de una historia" en su modalidad de recobro libre y recobro por reconocimiento. En la tabla 3 se encuentran las referencias a las normas para estas pruebas de memoria para adultos hispanohablantes mayores. Para evaluar memoria visual se ha popularizado la Prueba de Retención Visual de Benton que presenta condiciones de memoria inmediata y memoria diferida. La batería de memoria más utilizada en inglés es la Escala de Memoria de Wechsler (Wechsler, 1997) y la más recientemente desarrollada en español es la batería Neuropsi Atención y Memoria (Ostrosky-Solis et al., 2007).. Esta batería incluye 28 subpruebas que se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4.
Áreas que evalúa el NEUROPSI Atención y Memoria (Ostrosky et al., 2007)

I. Orientación
II. Atención y concentración
   a. Deficiencias en el nivel de conciencia o estado de activación (Entrevista)
   b. Atención selectiva (Detección visual, retención de dígitos en progresión y cubos en progresión)
   c. Atención sostenida (Detección de dígitos y series sucesivas)
   d. Control atencional (fluidez verbal semántica y fonológica, fluidez no verbal, funciones motoras y la prueba de Stroop)
III. Memoria (Codificación y evocación de material verbal [palabras aisladas, pares de palabras y párrafos] y de material visual [figura semicompleja, figura compleja de Rey-Osterreith y caras], dígitos en regresión y cubos en regresión.

4. Lenguaje

Las alteraciones del lenguaje en pacientes con demencia se pueden manifestar por una incapacidad para nombrar personas u objetos. En ocasiones la pérdida de los nombres puede ser tan severa que el lenguaje adquiere las características de un habla vacía, es decir sin contenido semántico. En caso de demencias graves el paciente puede presentar ecolalia e incluso mutismo. La comprensión del lenguaje oral y escrito puede alterarse aunque la regla general es que hay mayores alteraciones en el lenguaje oral que en el escrito (Cummings & Benson, 1992).

La alteración del lenguaje más frecuente en demencia es la dificultad para producir nombres de personas y de objetos y se evalúa utilizando pruebas de denominación por confrontación, pidiéndole al paciente que nombre objetos reales u objetos esquematizados. Una de las pruebas de denominación más populares dentro de la neuropsicología es la prueba de denominación de Boston (Kaplan, Goodglass, & Weintraub, 1983). En esta prueba el examinador puede proporcionar claves semánticas (descripción de la función del objeto) o claves fonológicas (la primera sílaba de la palabra). Las

respuestas correctas como consecuencia de las ayudas semánticas apuntan a dificultades perceptuales; en tanto que las respuestas correctas con la ayuda de claves fonológicas y la presencia de parafasias ocurren más frecuentemente en pacientes con trastornos lingüísticos. En algunos tipos de demencia, como en la enfermedad de Alzheimer el paciente puede presentar tanto alteraciones lingüísticas como perceptuales. La versión abreviada de la prueba de denominación de Boston incluye solamente 15 figuras y ha demostrado sensibilidad a procesos degenerativos demenciales (Lansing, Ivnik, Cullum, & Randolph, 1999).

En la evaluación de las funciones verbales es importante conocer además los niveles de comprensión del lenguaje mediante el uso de pruebas como la Prueba de las Fichas (Token Test). La versión en español de la prueba se encuentra en Ardila y colaboradores (1994). Otra función lingüística que se debe evaluar es la habilidad para generar palabras, utilizando las pruebas de fluidez verbal. Estas pruebas evalúan la producción espontánea de palabras en un tiempo determinado (usualmente un minuto) y dentro de una categoría particular. Se manejan categorías fonológicas y categorías semánticas. En las pruebas de fluidez verbal fonológica se le pide al paciente que produzca el mayor número de palabras que comiencen por una letra/fonema determinada(o), mientras que para la fluidez semántica se le piden palabras que pertenezcan a una categoría semántica como por ejemplo animales. Las pruebas de fluidez a pesar de ser pruebas de lenguaje requieren estrategias de búsqueda de palabras con inhibición de aquellas que no corresponden a la categoría en cuestión y es por ello que se han considerado que miden además funciones ejecutivas. Existen normas para las pruebas de fluidez verbal obtenidas en México, Colombia y España y se muestran en la tabla 3.

Se han desarrollado varias baterías neuropsicológicas para la evaluación de lenguaje que han sido traducidas y estandarizadas al español, como son la Prueba de Boston para el Diagnóstico de las Afasias (Goodglass & Kaplan, 1986) y la Prueba Multilingüe para la Evaluación de las Afasias (Rey & Benton, 1991).

Es importante en la evaluación del lenguaje del paciente con demencia observar el lenguaje espontáneo. Esto se pude hacer pidiéndole a éste que describa una lámina lo que permite observar clínicamente la producción espontánea con relación a su fluidez por ejemplo el número de palabras por frase, y si hay olvido de palabras; además se pueden apreciar problemas gramaticales y articulatorios. Con frecuencia en la demencia de tipo Alzheimer con moderada severidad se puede presentar un habla vacía con olvido significativo de palabras que es detectado cuando se le permite al paciente producir una muestra amplia de lenguaje espontáneo. En casos de demencias asociadas a lesiones subcorticales por el contrario el lenguaje espontáneo puede reflejar dificultades en el habla (disartria) más que en el lenguaje mismo (anomia).

5. Habilidades visoespaciales y viso-motoras

La evaluación de habilidades viso-espaciales determina la capacidad para el análisis de información visual. Esta capacidad se puede alterar en casos de demencia. Ha sido ampliamente reconocida la presencia de dos tipos de análisis visual. El primero implica el reconocimiento de lo que se está viendo y el segundo implica su

posición y localización. Las lesiones en las áreas de asociación occipitotemporales producen alteraciones en el reconocimiento visual (agnosia visual) de objetos o en el reconocimiento de las caras, en tanto que la disfunción de las áreas de asociación occipitoparietales altera la percepción de la distancia y de la profundidad. En este sentido la evaluación neuropsicológica debe incluir pruebas que evalúen el funcionamiento de estos dos grupos de habilidades visuales. Generalmente se ha considerado al hemisferio derecho como el mediador principal de las habilidades visoespaciales. Sin embargo la presencia simultánea de agnosia visual y de alteraciones en la apreciación de distancias solamente ha sido descrita en casos de lesiones bilaterales (Ardila & Rosselli, 2007; Rosselli, 2003).

Otra destreza que se considera de importancia en el examen de las habilidades visoperceptuales es la habilidad construccional. Es decir, la habilidad que el paciente presenta para copiar diseños, dibujar y ensamblar partes dentro de un todo. La prueba neuropsicológica visoconstruccional más utilizada es la copia de la figura compleja de Rey-Osterrieth (FCRO) (Lezak, Howieson, Lorning, Hannay, Fischer, 2004 Ardila & Rosselli, 2007). Normas para la copia de la FCRO se han obtenido en México, Colombia y España y se listan en la tabla 3 Se puede además utilizar la prueba de ensamblaje de cubos de la escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos (Wechsler, 1997).

Los pacientes con lesiones focales o globales pueden presentar defectos neuropsicológicos visoespaciales específicos, tales como apraxia construccional, agnosia visoespacial, y hemi-inatención. Lesiones parietales en el hemisferio derecho son las que producen con más frecuencia este tipo de trastornos. Sin embargo es común que los pacientes con demencias degenerativas de tipo Alzheimer y con demencias vasculares corticales presenten algunas de estas alteraciones (Ardila & Rosselli, 2007). Las habilidades visomotoras implican además de un componente perceptual un aspecto motor relacionado con el control visual. Es por ello que alteraciones cerebrales que comprometan el sistema motor pueden fallar en las pruebas construccionales. Es función del neuropsicólogo dilucidar el tipo de déficit –motor o perceptual-que está generando las fallas en las pruebas visoespaciales o visomotoras.

Como pruebas para la evaluación del reconocimiento visual perceptual se pueden señalar además de la Prueba de Benton de Orientación de Líneas (Benton, Varney, & Hamsher, 1978; Spreen & Strauss, 1991), las pruebas que implican el reconocimiento de objetos; por ejemplo, se puede utilizar la Prueba de Denominación de Boston y la prueba de reconocimiento de caras (Benton, Hamsher, Varney, & Spreen 1983).

6. Destreza Motora y Praxis

La habilidad para realizar secuencias de movimientos o movimientos que impliquen el uso de objetos (apraxia) se puede afectar también en casos de demencia. Estas dificultades impiden al paciente realizar satisfactoriamente actividades de la vida diaria como planchar, cocinar etc.

Algunos cuadros de demencias pueden presentar como síntomas asociados dificultades motoras. El temblor y la rigidez son característicos de la enfermedad de Parkinson y los movimientos asociados de las extremidades se observan en la enfermedad de Huntington. Los pacientes

con enfermedad cerebrovascular también pueden presentar síntomas motores como hemiplejía o hemiparesia. Es función del neuropsicólogo clínico determinar la contribución de estos síntomas motores primarios al desempeño del paciente en las pruebas cognoscitivas (Rosselli, 2003).

En otros tipos de demencia el paciente puede presentar apraxia manifestada por dificultad para desarrollar ciertos movimientos a pesar de tener intacta la motricidad. Típicamente los pacientes con demencia de Alzheimer no pueden, por ejemplo, demostrar como usarían una peinilla o como sería la secuencia para realizar una acción más compleja. La evaluación de la apraxia se hace pidiéndole al paciente que demuestre una acción que tiene un significado (por ejemplo decir adiós con la mano), o que demuestre el uso de un objeto. Existen muy pocas baterías para evaluar las apraxias. Ardila y Rosselli (2007) propusieron un esquema de evaluación de las praxis incluyendo las bucofaciales, de las extremidades (con y sin significado), ideacional troncopedal, construccional. En la prueba del Neuropsi Atención y Memoria (Ostrosky et al., 2007) se presentan subpruebas para evaluar funciones motoras.

7. Funciones Ejecutivas

Son también frecuentes las alteraciones de las funciones ejecutivas en pacientes con demencia. Las funciones ejecutivas incluyen la habilidad para organizar, anticipar, iniciar, detener, planear y controlar conductas complejas. Estas funciones se han relacionado con los lóbulos frontales y con circuitos fronto-subcorticales. Las personas con alteraciones en estas funciones tienen dificultad para inhibir respuestas, para cambiar de una actividad a otra y para manejar varias actividades a la vez. Las tareas de generación de información nueva son asimismo difíciles para estos pacientes (Rosselli, 2003).

Los pacientes con demencia manifiestan habitualmente alteraciones en las funciones ejecutivas particularmente cuando la enfermedad que la genera compromete los lóbulos frontales y/o las estructuras subcorticales que conectan con estos lóbulos. Es por ello que los pacientes con demencias degenerativas frontotemporales y demencias frontobasales como las que se observan en la enfermedad de Parkinson, y de Huntington presentan como signos predominantes alteraciones ejecutivas.

El término función ejecutiva es amplio e incluye variados componentes de la conducta (i.e., iniciativa, atención, concentración, selectividad de los estímulos, capacidad de planeación, flexibilidad conceptual y autocontrol inhibitorio) imposibles de evaluar con una sola prueba neuropsicológica (Jurado & Rosselli, 2007; Rosselli & Jurado, en prensa; Rosselli, Jurado, & Matute, 2008).

La flexibilidad conceptual, por ejemplo, se pueden evaluar con la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin, mientras que la iniciativa verbal se puede evaluar con pruebas tales como las pruebas de fluidez verbal (Spreen & Strauss, 1991). Así mismo, el aspecto atencional, la impulsividad y el autocontrol se evaluarían -como se mencionó arriba- con pruebas como la prueba de Ejecución Continua, la prueba de Stroop, la Prueba de Rastreo (Trail Making Test), y la subprueba de Dígito-Símbolo de la Escala de Inteligencia de Wechsler.

En las pruebas de clasificación de tarjetas de tipo Wisconsin el paciente debe clasificar tarjetas de acuerdo a las

propiedades de las figuras que estas contienen (Vgr. color, forma o numero). El criterio de clasificación lo tiene que iniciar el paciente pero este tiene que averiguar si este principio es el mismo que el examinador está pensando utilizando la retroalimentación (correcto, incorrecto) que éste (el examinador) le proporciona después de cada respuesta. Una vez el paciente atina a uno de estos principios de clasificación, el evaluador se lo cambia (después de responder consecutivamente con éxito 10 veces) y el paciente tiene que averiguar cuál es el nuevo principio de clasificación. La flexibilidad cognoscitiva del paciente se mide por la capacidad para responder al nuevo principio evitando responder en forma perseverativa (repetitiva) al principio anterior. Se ha encontrado que pacientes con DA tiende a perseverar más que sus controles normales. Otra de las funciones que se distinguen dentro de las funciones ejecutivas es la planeación, esta se refiera a la capacidad para anticipar una estrategia que lleve exitosamente a la respuesta correcta. Las pruebas que tradicionalmente miden la planeación han sido las llamadas pruebas de las torres: de Hanói, Londres, y Toronto. En todas ellas se presentan discos que deben ser desplazados por varios postes (dos o tres) para lograr reproducir modelos de pirámides que van en orden de dificultad creciente. Para ello hay que seguir ciertas reglas: a) sólo se puede mover los discos de uno en uno y cuando se saque uno debe introducirse en otro poste, b) siempre que se coloque un disco encima de otro el que se situé encima deberá ser de menor tamaño que el de abajo, y c) deberá realizarlo en el menor número de movimientos posibles (Ardila & Ostrosky, 2012). Se ha observado que en este tipo de pruebas de torre los pacientes con DA cometen movimientos excesivos (más allá del mínimo necesario para completar la torre) y a niveles de complejidad más bajos que los grupos control. A pesar de que, por lo general, producen configuraciones correctas (iguales al modelo), los pacientes con AD leve se caracterizan por un alto número de violaciones de las reglas (Rainville et al., 2002). Normas para esta prueba obtenidas en México y en España respectivamente se encuentran en Flores-Lázaro, Ostrosky, y Lozano (2008, 2012) y Peña-Casanova, Quiñones-Ubeda, Gramunt-Fombuena, Quintana, et al (2009).

Existe una batería de evaluación de las funciones ejecutivas en inglés (Delis, Kaplan, & Kramer, 2001) y más recientemente una en español denominada BANFE, *batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales* (Flores-Lázaro et al., 2012). Esta última incluye subpruebas de metamemoria (comprensión de sentido figurado y actitud abstracta), funciones ejecutivas (fluidez verbal, productividad, flexibilidad mental, planeación visoespacial, planeación secuencial, secuenciación inversa, control de codificación, memoria operativa (visual, auditiva, verbal-ordenamiento, visoepacial, visosecuencial), y control inhibitorio (seguimiento de reglas, procesamiento riesgo beneficio).

Tradicionalmente se ha estimado que la alteración más importante de la cognición en la DA, incluye problemas visoespaciales y del lenguaje. Recientemente se ha comenzado a reconocer, sin embargo, que la disfunción ejecutiva constituye un síntoma temprano y prominente en etapas tempranas de la enfermedad, y que incluso es capaz de predecir la conversión del envejecimiento normal a la DA, así como la

progresión del deterioro cognitivo leve a la DA (Bozoki, Giordani, Heidebrink, Berent, & Foster, 2001; Rapp & Reischies, 2005)

8. Pensamiento y Abstracción

La capacidad de conceptualización y de abstracción puede verse alterada en demencias de muchos tipos. Se debe entonces incluir dentro de la evaluación pruebas sensibles a estos déficits como serían las sub-pruebas de Semejanzas y de Aritmética de la Escala de Inteligencia de Wechsler (Wechsler, 1997)

- ***Baterías Neuropsicológicas***

Existen baterías neuropsicológicas que evalúan conjuntamente los diversos dominios cognoscitivos arriba mencionados y que se utilizan con frecuencia en la práctica clínica y en los protocolos de investigación sobre demencia. Algunas de estas baterías se han estandarizado en poblaciones de adultos mayores en diversos países hispanohablantes. La Tabla 5 presenta las más conocidas. En primer lugar se lista la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer Disease Assessment Scale* –ADAS) que fue originalmente desarrollada en EEUU (Mohs, Rosen, & Davis, 1983) y más recientemente adaptada y validada en España como parte del proyecto NEURONORMA (Peña-Casanova, Meza et al., 1997). Otra batería neuropsicológica es la desarrollada por el *Consorsium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD; Morris, Mohs, Rogers, Fillenbaum, & Heyman, 1984), la cual se ha popularizado entre los clínicos tanto en inglés como en español. Se presenta también la *Cambridge Index of Mental Disorders in the Eldely* (CAMDEX) que es una escala más clínica que psicométrica. Finalmente está el Test Barcelona en su versión abreviada (Peña-Casanova, Guardia et al., 1997). Otras baterías desarrolladas en inglés pero no necesariamente traducidas y adaptadas al español las presentan Fernández Guinea, Arango Lasprilla y Pelegrín Valero (2003).

Casi todos los pacientes con demencia presentan en algún momento de su enfermedad alteraciones neuropsiquiátricas. De hecho los cambios del comportamiento son inherentes a la mayoría de los cuadros demenciales. Además, existe una serie de cambios emocionales y afectivos que son más frecuentes en la tercera edad que en otras etapas de la vida. La manifestación neuropsiquiátrica más importante durante la vejez es la depresión. Muchos adultos sufren de depresión cuando entran en la tercera edad. En esta época de la vida se puede encontrar personas que sufren de una depresión de vieja data y personas que inician su depresión después de los 65 años. Igualmente, es muy frecuente encontrar síntomas de depresión asociados a otras condiciones neurológicas como en casos de las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson (Rosselli, 2003). En los Estados Unidos se ha estimado que en aproximadamente un 40 a 50 por ciento de la población con enfermedad de Alzheimer se presentan también síntomas de depresión (Cummings, 2011).

- ***Cambios en el comportamiento y en el funcionamiento social***

Otro cambio comportamental/emocional importante en las demencias progresivas, en particular las demencias de tipo Alzheimer, es la pérdida progresiva de conciencia de que existe un defecto neurológico, cual es la severidad del mismo y cuáles son sus implicaciones (anosognosia). La evaluación de la anosognosia se realiza mediante el juicio clínico del neurólogo, psiquiatra o

neuropsicólogo a partir de entrevistas semi-estructuradas, analizando discrepancias entre las respuestas del paciente y un informador a un mismo cuestionario y la discrepancia entre la estimación del resultado y el resultado en pruebas cognitivas por parte del propio paciente (Turró-Garriga, López-Pousa, Vilalta-Franch, & Garre-Olmo, 2012).

Tabla 5.

Principales baterías neuropsicológicas que existen en español y que son utilizadas en el diagnóstico de demencia.

Batería neuropsicológica	**Contenido**	**Tiempo de aplicación**	**País/Referencia de las adaptaciones al español**
Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog)-	memoria, lenguaje (denominación, comprensión), praxis (construccional e ideacional)	50 minutos	España Peña-Casanova, Meza et al., 1997; Pascual et al., 1997
CERAD Consorcio para establecer un registro para la enfermedad de Alzheimer	7 pruebas: fluidez verbal, prueba de denominación de Boston corta, el MMSE, aprendizaje de una lista de palabras, praxis construccional, recobro diferido de la lista de palabras y reconocimiento de las mismas	60 minutos	España Larrumbe, 1997 Colombia Aguirre-Acevedo et al. 2007
Índice de los desórdenes mentales de Cambridge	Entrevista estructurada con el paciente y cuidador, Mini examen cognitivo; escalas: de demencia de Blessed, de organicidad, de depresión		España Vitalta, et al., 1990.
Test de Barcelona	Lenguaje expresivo, Orientación, Dígitos, Series verbales, Repetición Denominación verbo-verbal y visuo-verbal, Evocación categorial, Comprensión verbal, Lectura, escritura, Praxis, Discriminación visual, Memoria verbal, Tareas Abstractas verbales t y manipulativas-	45-60 minutos	España Peña-Casanova, Guardia, Meza, et al. 1997
Neuropsi Atención y Memoria	Orientación, Atención y concentración, Memoria operativa, Codificación de memoria, recobro , funciones ejecutivas	50-70 minutos	México Ostrosky-Solís et al., 2007

Para que un paciente reciba el diagnóstico de demencia es necesario que las dificultades cognoscitivas o los cambios comportamentales sean lo suficientemente serias como para alterar su funcionamiento social y laboral. Es importante entonces

incluir dentro de la evaluación una escala funcional que ayude no solamente a determinar la severidad de la demencia sino también el impacto que ésta ha tenido en las actividades de la vida diaria del paciente. Las escalas funcionales incluyen la evaluación del desempeño del paciente en actividades de la vida diaria. Se deben evaluar las actividades simples y básicas, como son aquellas implicadas en el cuidado personal (por ejemplo, bañarse, alimentarse etc.) y actividades más complejas e instrumentales como por ejemplo cocinar, conducir etc. (Odenheimer & Minaker, 1994). Estas últimas exigen planeación y elaboración y son las más sensibles a las primeras manifestaciones del deterioro cognoscitivo. Las actividades básicas de autocuidado solamente se alteran en casos avanzados de demencias o cuando la demencia se acompaña de problemas motores. La severidad del deterioro cognoscitivo que padecen los pacientes con demencia se correlaciona con el grado de disfunción social y laboral. Más aún, el desempeño en ciertas pruebas neuropsicológicas puede predecir el funcionamiento diario del paciente. Loewenstein, Rubert, Argüelles. y Duara (1995) encontraron que la prueba de retención de dígitos y la prueba de diseño con bloques son los mejores predictores de la adaptación del paciente al diario vivir. Cuanto más severa sea la demencia más incapacitado estará el paciente para llevar una vida independiente.

Esta adaptación del paciente a las actividades de la vida diaria se obtiene mediante la observación directa del paciente, o entrevistando al paciente y a sus familiares. Es importante tener presente que la evaluación funcional del paciente podría estar influida por variables demográficas como sexo, edad y nivel educativo, o por otras variables como su grupo cultural. Así por ejemplo en ciertas culturas puede considerarse el manejo del dinero como una actividad únicamente masculina y los quehaceres de la casa como exclusivamente femenina. Loeweinstein et al. (1989) desarrollaron una escala llamada *Evaluación Directa del Estado Funcional (Direct Assessment of Functional Status)* apropiada para pacientes con demencia. Más recientemente Farias y colaboradores (2008) crearon una extensa escala funcional denominada Medición de la Cognición en la Vida Diaria (*Measurement of Everyday Cognition-ECog*) dirigida a detectar cambios funcionales sutiles que a veces pasan desapercibidos en las etapas tempranas de la demencia y en pacientes que estén sufriendo un deterioro cognoscitivo mínimo. La prueba incluye preguntas sobre el funcionamiento diario que impliquen memoria (11 ítems; por ejemplo, recordar ítems que se van a comprar en el mercado sin utilizar una lista), lenguaje (4 ítems, i.e.,r seguir una historia en un libro), atención dividida (2 ítems, i.e.,r la habilidad de hacer dos cosas al mismo tiempo), planeación (8 preguntas, planear un evento social/familiar) y organización (5 preguntas; llevar las finanzas). Esta escala no está traducida al español y ni esta validada en poblaciones hispanoparlantes. Otra escala funcional que ha sido adapta y validad en Colombia es la *Functional assessment staging* (FAST). Incluye la evaluación de 7 etapas en el proceso demencial (Aguirre-Acevedo et al., 2007). La tabla 6 muestra las escalas funcionales más utilizadas en el mundo hispano hablante.

- ***Contribución de la evaluación neuropsicológica al diagnóstico de demencia.***

El diagnóstico de una demencia sigue una secuencia de eventos clínicos que se inicia con la entrevista clínica inicial motivada por la presencia de cambios cognoscitivos y/o de conducta en el paciente. Posteriormente se realiza una evaluación neuropsicológica y otra neuropsiquiatrica que confirman o descartan la existencia de cambios cognoscitivos, emocionales y de comportamiento acordes con un proceso demencial; paralelamente el paciente es sometido a otros exámenes complementarios que van a ayudar a determinar la etiología del proceso demencial. Los diagnósticos diferenciales son usualmente con el delirium, la depresión, el deterioro cognitivo leve y el envejecimiento normal. La figura 1 describe el algoritmo que se sigue en el diagnostico de demencia y que ha sido sugerida por la Academia Americana de Neurología (American Academy of Neurology, 1994). A continuación se describen brevemente las 3 etapas clínicas definitivas dentro de este algoritmo diagnóstico de demencia.

Tabla 6.
Pruebas de funciones instrumentales de la vida diaria más frecuentemente utilizadas en el examen en español de pacientes con sospecha de demencia (adaptada de Rosselli & Ardila, 2010).

Prueba de Tamizaje	Contenido	Tiempo de aplicación	Adaptaciones al español
FAQ	Cuestionario de Actividades Funcionales	5 minutos	(Gleichgerrcht, Camino, Roca, Torralva, & Manes, 2009).
OARSMFAQ* Scale	Ayuda que la persona necesita para realizar 7 actividades de la vida diaria	5 minutos	(Grau, Eiroa, & Cayuela, 1996).
Functional assessment staging (FAST).	Se compone de siete niveles funcionales (1 al 7).	3 minutos	(Aguirre-Acevedo et al., 2007).
Dementia-specific health-related quality of life" DEMQOL system.	28 preguntas con respuestas de 1 a 4- Entre mas alto el puntaje mejor la calidad de vida	10 minutos	(Lucas-Carrasco et al., 2010).

1. Entrevista clínica inicial

La entrevista clínica inicial es el primer contacto que el neuropsicólogo tiene con el paciente y su familia. Esta primera interacción va a ser decisiva para establecer una relación adecuada con el paciente y va a determinar su colaboración durante el proceso de evaluación. Para obtener unos resultados confiables dentro de la evaluación neuropsicológica es indispensable que el paciente colabore y mantenga una motivación adecuada durante todo el proceso diagnóstico. La entrevista se debe realizar de manera relajada e informal pero estructurada. Usualmente acude a la consulta con el paciente un familiar quien va a ser también una fuente muy importante de información (Rosselli, 2003).

Al comienzo de la entrevista de le debe explicar al paciente la naturaleza de la evaluación y la forma como se va a realizar el proceso. Muchos pacientes acuden a la

consulta con ansiedad y al conocer en qué consiste el examen se relajan un poco.

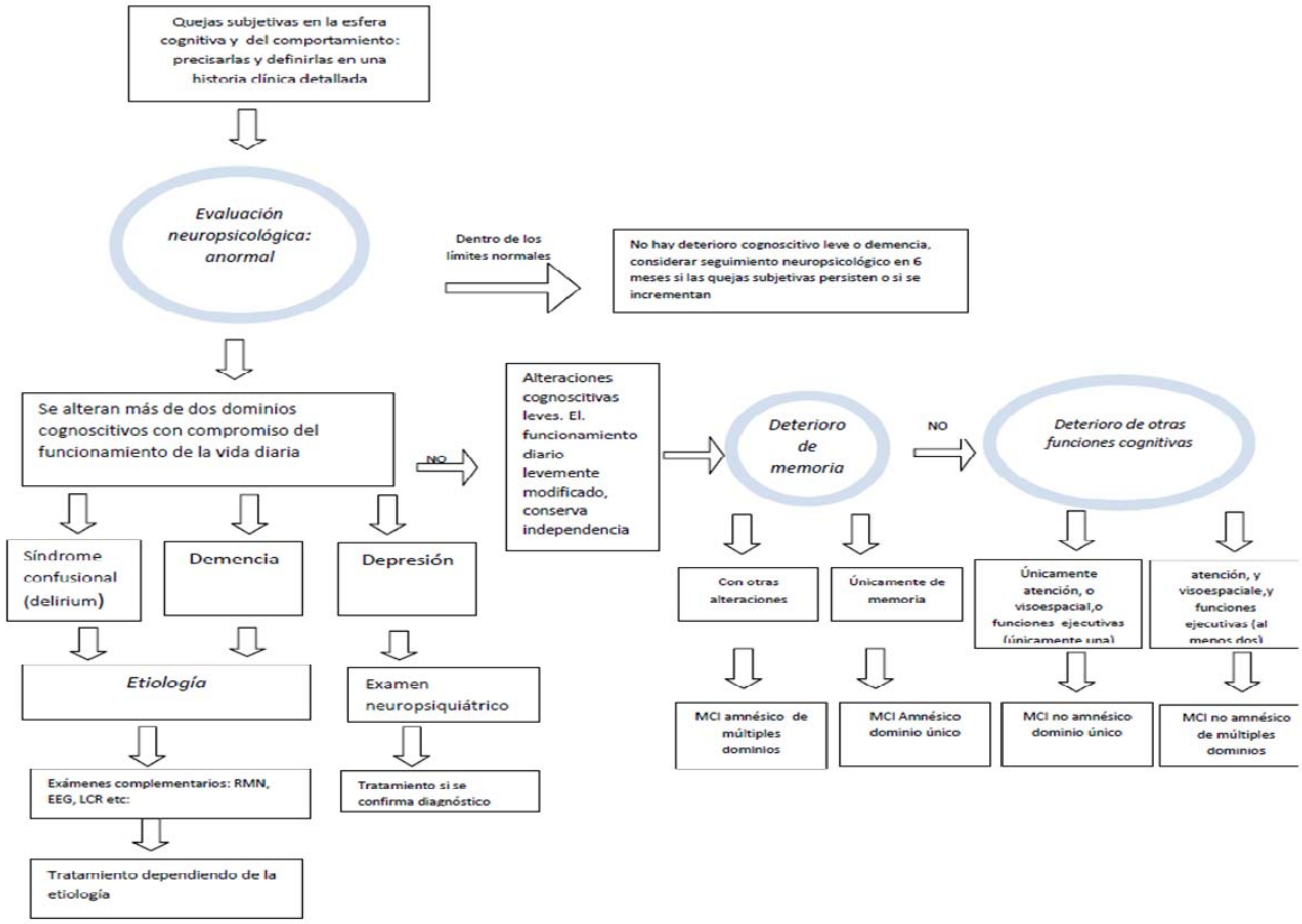


Figura 1. Algoritmo del diagnóstico de demencia adaptado de la propuesta de la academia americana de neurología. Las elipses indican la contribución de la evaluación neuropsicológica dentro de este diagnostico. El examen neuropsiquiátrico y los exámenes complementarios se pueden hacer paralelamente al examen neuropsicológica.

El objetivo central de la entrevista inicial es recoger información acerca de los problemas que el paciente presenta. Inicialmente el neuropsicólogo puede dejar que de una manera un tanto informal el paciente y el familiar expliquen el motivo de consulta para posteriormente realizar preguntas específicas sobre la historia clínica. Es generalmente muy efectivo hacerle al paciente una pregunta amplia como: ¿Ha presentado algunos cambios de tipo intelectual que le preocupen?¨ Si el paciente no entiende la pregunta o responde de manera muy general se puede proseguir con algo más específico por ejemplo, ¿Ha observado cambios en su memoria, en su forma de pensar, o en su lenguaje? Las respuestas del paciente le permiten al neuropsicólogo determinar si el paciente es consciente o parcialmente

consciente de sus dificultades cognoscitivas o si por el contrario hay una conciencia parcial de su déficit. También se puede detectar si presenta una negación a sus dificultades cognoscitivas (anosognosia) o se observa confuso.

Una vez que el paciente ha explicado sus dificultades a su manera se lo puede interrogar más detalladamente sobre su problema. Es muy importante, dentro del diagnóstico neuropsicológico obtener una historia clínica detallada. Se deben precisar el motivo de consulta o de remisión, la definición del motivo de consulta, con detalladas descripciones de las condiciones actuales (inicio, evolución, frecuencia, manejo, etc). Se debe incluir la historia médica personal y familiar (enfatizando condiciones neurológicas y psiquiátricas). La descripción de las características de personalidad y de estilo de conducta es relevante, particularmente en casos en los que se hayan observado cambios asociados al motivo de consulta. El interrogatorio a un familiar del paciente es indispensable para obtener unos datos de historia confiables. En ocasiones en las que la información del familiar puede crear conflictos con el paciente se puede preferir entrevistar al paciente y al familiar por separado.

2. Evaluación del paciente

El paciente a quien se le sospecha una demencia debe ser sometido a dos tipos de evaluación. Una evaluación neuropsicológica centrada en la función cognoscitiva y que permita determinar si el paciente presenta un cuadro demencial y una evaluación neuropsiquiátrica que determine los síntomas neurológicos y psiquiátricos de la demencia. Los puntos de la evaluación neuropsicológica se describieron en secciones anteriores de este artículo por lo que esta sección incluye únicamente la evaluación neuropsiquiatrica.

Evaluación Neuropsiquiátrica: La evaluación neuropsiquiátrica permite identificar otros síntomas comportamentales como la apatía, depresión agitación, alucinaciones e ideas delirantes. Estas alteraciones pueden ser identificadas en la entrevista inicial. Existen cuestionarios estandarizados, como el Cuestionario Neuropsiquiátrico (*Neuropsychiatric Inventory*) (Cummings et al., 1994) o la Escala de Evaluación de Patología Comportamental en la Enfermedad de Alzheimer (Hardwood, Ownby, Barker, & Duara, 1998) que hacen una revisión de estos síntomas y pueden ser completados por los familiares del paciente. Existen otras pruebas que identifican más detalladamente síntomas de depresión como son la Escala de Depresión de Beck (Beck & Steer, 1993) y la Escala de Depresión de Hamilton Cognoscitiva (Hamilton, 1967).

Otros exámenes complementarios. El diagnóstico de demencia puede realizarse únicamente con el examen clínico cognoscitivo-comportamental. No hay un examen radiológico, neurofisiológico o de laboratorio que pueda asegurar el diagnóstico. Sin embargo, existen otros exámenes de laboratorio que ayudan tanto a determinar la etiología específica de la demencia como a excluir diagnósticos diferenciales. Entre los exámenes de rutina que se les piden a pacientes con demencia están las pruebas de serología, niveles de sedimentación y pruebas de función tiroidea. Usualmente se debe obtener una tomografía axial computarizada o una resonancia magnética para descartar lesiones intracerebrales. Dependiendo de los detalles clínicos específicos de cada paciente, otros exámenes que pueden

ayudar son el electroencefalograma (EEG), la punción lumbar, la tomografía axial por emisión de fotones simples (SPECT), la tomografía por emisión de positrones (PET), electromiograma, electrocardiograma, pruebas de inmunodeficiencia y otro tipo de pruebas de laboratorio.

3. Etiología

Una vez que se ha establecido que el perfil cognoscitivo del paciente corresponde a un cuadro demencial se debe determinar cuál es la causa de la demencia. Usualmente se descarta primero un cuadro de depresión. La depresión puede llevar a alteraciones cognoscitivas particularmente de atención y memoria que alteran el desempeño en pruebas cognoscitivas. Es frecuente encontrar muchas fluctuaciones en el desempeño de pruebas neuropsicológicas en pacientes deprimidos. Estos pacientes frecuentemente exageran sus defectos cognoscitivos y tienden a no hacer esfuerzo para encontrar la respuesta correcta. Respuestas negativas del tipo “No sé, no recuerdo” son frecuentemente observadas en pacientes con depresión. Los pacientes con demencia de tipo Alzheimer, al contrario de los pacientes con depresión tienden a minimizar sus dificultades. Es importante recordar que el número de pacientes depresivos que desarrollan demencia es mínimo comparado con el gran número de pacientes con demencia que presentan depresión (Rosselli, 2003).

Otra condición que puede afectar el rendimiento en pruebas intelectuales es una encefalopatía toxico-metabólica. Muchos tipos diferentes de medicamentos, los analgésicos, sedantes y antihipertensivos entre otros, pueden producir alteraciones en el funcionamiento neuronal y generar una encefalopatía tóxica. Estas encefalopatías producen típicamente estados confusionales en los cuales la atención y las funciones ejecutivas son las habilidades cognoscitivas más afectadas. Las personas de edad avanzada son más susceptibles a encefalopatías tóxicas y metabólicas porque quizás tiene menor reserva neuronal que las personas jóvenes (Mesulam, 2000).

Una vez que se ha descartado la depresión y las encefalopatías toxicometabólicas como posibles causas de los cambios cognoscitivos se entra a considerar la posibilidad de un daño estructural del sistema nervioso central. Las demencias son neuropatológicamente muy heterogéneas siendo la enfermedad de Alzheimer la demencia degenerativa primaria más común. No existen pruebas de laboratorio que confirmen el diagnostico de DA y el diagnóstico definitivo solamente se puede dar post-mortem cuando se determina la presencia de ovillos neurofibrilares y de placas seniles con cierta densidad y localización (Mesulam, 2000). En vida el paciente recibe el diagnostico de DA probable cuando presenta deterioro progresivo de memoria y de al menos otra función cognoscitiva que altera el adecuado funcionamiento social y laboral y no se puede determinar otra causa de la demencia. La enfermedad de Pick es otra demencia degenerativa con un deterioro más acelerado que la DA y con una atrofia relativamente circunscrita a las regiones frontotemporales. Existen demencias degenerativas asociadas con atrofias focales como la afasia progresiva y la disfunción progresiva visoespacial. Casi todas las enfermedades progresivas con síntomas extrapiramidales pueden presentar demencia incluyendo la enfermedad de Parkinson, enfermedad de

Huntington, parálisis supranuclear progresiva y enfermedad de Wilson. Los síntomas sobresalientes en estas demencias son las alteraciones atencionales y los cambios comportamentales. Como lo describen Nitrini y Brucki (2012) existen muchas otras condiciones neurológicas que pueden alterar en forma global la función cerebral y producir un cuadro demencial.

Conclusión

El diagnóstico de demencia es eminentemente clínico y se realiza utilizando pruebas neuropsicológicas. Estas pruebas neuropsicológicas deben estar adecuadamente estandarizadas y validadas en poblaciones hispano parlantes. Una historia clínica extensa y un examen neuropsiquiátrico completo permiten determinar los cambios comportamentales asociados a la demencia. Las causas de la demencia son variadas y heterogéneas y se determinan mediante exámenes clínicos complementarios. Un diagnostico temprano de demencia ofrece oportunidades de tratamiento al paciente y ayuda a la familia a comprender y manejar mejor la condición del paciente.

Cuando se trata de comunicar los resultados de un examen neuropsicológico (por ejemplo, cuando se requiere entregar un reporte del paciente, cuando se trata de presentar el caso a la comunidad profesional, o simplemente cuando es necesario registrar la evolución del paciente) es aconsejable, además de los procedimientos puramente clínicos y cualitativos, emplear siempre procedimientos estandarizados y cuantitativos de evaluación, que sean claros, comprensibles, y comparables. Esto aumenta el nivel de intercomunicabilidad y confiabilidad del diagnóstico.

Referencias

Abrisqueta-Gomez, J., Ostrosky-Solis, F., Bertolucci, P. H. F., & Bueno, O. F. A. (2008). Applicability of the abbreviated neuropsychologic battery (NEUROPSI) in Alzheimer disease patients. *Alzheimer Disease and Associated Disorders, 22*, 72-78.

Aguirre-Acevedo, D. C., Gómez, R. D., Moreno, S., Henao-Arboleda, E., Motta, M., Muñoz, C., et al. (2007). Validez y fiabilidad de la batería neuropsicológica CERAD-Col. *Revista de Neurologia, 45*, 655-60.

Allain, H., Lieury, A., Thomas, V., Reymann, J. M., Gandon, J. M., & Belliard, S. (1995). Explicit and procedural memory in Parkinson's disease. *Biomed Pharmacotherapy, 49*(4), 179-186.

American Academy of Neurology (1994) Practice Parameters for the Evaluation of Dementia published by the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.

American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4a. ed., texto de revisión). Washington, D. C: Autor.

Ardila, A., & Ostrosky, F. (2012). *Guía para el diagnostico neuropsicológico.* Recuperado Marzo 30, 2012, desde http://medina-psicologia.ugr.es/moodle/file.php/7/Documentos/Libros/Ardila_Ostrosky_2012_Guia_para_el_Diagnostico_Neuropsicologico.pdf

Ardila, A., & Rosselli, M. (2007). *Neuropsicología Clínica.* México: Manual Moderno.

Ardila, A., Rosselli, M., & Puente, A. (1994). *The neuropsychology of the Spanish speaker*. New York: Plenum Press.

Ashendorf, L., Jefferson, A., O'Connor, M., Chaisson, C., Green, R., & Stern, R. (2008). Trail making test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology, 23*, 129-137.

Barrero-Hernández, F. J., Vives-Montero, F., & Morales-Gordo, B. (2006). Evaluation of the Spanish version of the Memory Impairment Screen. *Revista de Neurología, 3*(1), 15-19.

Beck, A. T., & Steer, R. A. (1993). *Manual for the Beck Anxiety Inventory.* San Antonio, TX: Psychological Corporation.

Bélanger, S., Belleville, S., & Gauthier, S. (2010). Inhibition impairments in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy aging: Effect of congruency proportion in a Stroop task. *Neuropsychologia, 48*, 581-590.

Benedet, M. J., & Alejandre, M. A. (1998). *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC).* Madrid: TEA.

Benton, A. L., Varney, N. R., & Hamsher, K. S. (1978). Visospatial judgment: A clinical test. *Archives of Neurology, 25*, 364-367.

Benton, A. L., Hamsher, K. S., Varney, N. R., & Spreen, O. (1983). *Contributions to neuropsychological assessment. A clinical manual.* New York: Oxford University Press.

Bird, H., Canino, G., Rubio-Stipec, M., & Shrout, P. (1987). Use of Mini-mental State Examination in a probability sample of Hispanic population. *Journal of Nervous and Mental Disorders, 175*(12), 731-737.

Blesa, R., Pujol, M., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran-Serra, I., & Hernandez, G. (2001). Clinical validity of the 'Mini-Mental State' for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*, *39*, 1150-1157.

Borson, S., Scanlan, J., Brush, M., Vitaliano, P., & Dokmak, A. (2000). The mini-cog: A cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly*. International Journal of Geriatric Psychiatry, 15*(11), 1021-1027.

Bozoki, A., Giordani, B., Heidebrink, J., Berent, S., & Foster, N. L. (2001). Mild Cognitive Impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Archives of Neurology, 58*, 411-416.

Braver, T. S., Satpute, A. B., Rush, B. K., Racine, C. A., & Barch, D. M. (2005). Context processing and context maintenance in healthy aging and early stage dementia of the Alzheimer's type. *Psychology and Aging, 20*, 33-34.

Cummings, J. L. (2011). Alzheimer's disease clinical trials: Changing the paradigm. *Current Psychiatry Reports, 13*, 437-442.

Cummings, J., & Benson, D. (1992). *Dementia: A clinical approach.* Boston: Butterworth & Heinemann.

Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., &

Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology, 44*(12), 2308-2314.

del Ser Quijano, T., García, M. J., Sánchez Sánchez, F., Frades Payo, B., Rodriguez Laso, A., Bartolome Martinez, M. P., & Otero Puime, A. (2004). Evaluación cognitiva del anciano. Datos normativos de una muestra poblacional española de más de 70 años. *Medicina Clínica, 122*(19), 727-740.

Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). *The Delis-Kaplan executive function system.* San Antonio: The Psychological Corporation.

Demakis, G. J., Sawyer, T. P., Fritz, D., & Sweet, J. J. (2001). Incidental recall on WAIS-R digit symbol discriminates Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Journal of Clinical Psychology, 57* (3), 387-394.

Drake, M., Butman, J., Fontan, L., Lorenzo, J., Harris, P., Allegri, R.F., & Ollari, J.A.. (2003) Screening for mild cognitive impairment: usefulness of the 7-Minute Screen Test. *Actas Especiales de Psiquiatria, 31*(5), 252-255.

Dubois, B., Feldman, H. H, Jacova, C., DeKosky, S. T, Barberger-Gateau, P., Cummings, J., et al. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *Lancet Neurology, 6*, 734-746.

Evaluación Cognoscitiva de Montreal (Montreal Cognitive assessment) (2010). Recuperado Enero 12, 2012, desde www.mocatest.org/pdf_files/MoCA-Test-Spanish.pdf

Fagan, A. M., Head, D., Shah, A.R., Marcus, D., Mintun, M., Morris, J.C., & Holtzman, D. M. (2009). Decreased cerebrospinal fluid Abeta(42) correlates with brain atrophy in cognitively normal elderly. *Annals of Neurology, 65*, 176-183.

Farias, S. T., Mungas, D., Reed, B. R., Cahn-Weiner, D., Jagust, W., Baynes, K., & De Carli, C. (2008). The Measurement of Everyday Cognition (ECog): Scale development and psychometric properties. *Neuropsychology, 22*(4), 531-544.

Fernández-Guinea, S., Arango Lasprilla, J. C., & Pelegrín Valero, C. (2003). Evaluación neuropsicológica de las demencias. En J. C. Arango, S. Fernández Guinea, & A. Ardila (Eds.), *Las demencias: Aspectos clínicos, neuropsicológicos y tratamiento* (pp. 123-150). México: Editorial Manual Moderno.

Flores-Lázaro, L. J. C., Ostrosky-Solís, F., & Lozano, A. (2008). Batería de funciones ejecutivas: Presentación. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 8*(1), 141-158.

Flores-Lázaro, L. J. C., Ostrosky-Solís, F., & Lozano, A. (2012). *BANFE. Batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales.* México: Manual Moderno.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975) The Mini-Mental State . A practical method of grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research,* 12*,* 189-198.

Garcia, M. J., Otero, A., Zunzunegui, M. V., Rodriguez, Laso, A., Sanchez-Sanchez, F., & Del Ser, T. (2003). Validation of a short

cognitive tool for the screening of dementia in elderly people with low educational level. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 18*, 925-936.

García-Caballero, A., Recimil, M. J., García-Lado, I., Gayoso, P., Cadarso-Suárez, C., González-Hermida, J., Area, R., & Lamas, S. (2006). ACE clock scoring: a comparison with eight standard correction methods in a population of low educational level. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 19*(4), 216-219.

Gasquoine, P. G., Croyle, K. L., Cavazos-Gonzalez, C., & Sandoval, O. (2007). Language of administration and neuropsychological test performance in neurologically intact Hispanic American bilingual adults. *Archives of Clinical Neuropsychology, 22*(8), 991-1001.

Gleichgerrcht, E., Camino, J., Roca, M., Torralva, T., & Manes, F. (2009). Assessment of functional impairment in dementia with the Spanish version of the Activities of Daily Living Questionnaire. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 28*(4), 380-388.

Golden, C. J. (1978). Stroop color and word test. A manual for clinical and experimental uses. Wood Dale, IL: Stoelting Company.

Goodglass, H., & Kaplan, E. (1986). *La evaluación de la afasia y trastornos relacionados.* Madrid: Panamericana.

Grau, G., Eiroa, P., & Cayuela, A. (1996). Versión española del OAR Multidimensional Functional Assessment Questionnaire: Adaptación transcultural y medida de la validez. *Atención Primaria*, *17,* 486-495.

Gurland, B., Wilder, D., & Cross, P.. (1992). Screening scales for dementia: Toward reconciliation of conflicting cross-cultural findings. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 7,* 105-113.

Grupo de trabajo de neuropsicología clínica de la Sociedad Neurológica Argentina. (1999) El "Mini-Mental State Examination": Instrucciones para su administración. *Revista de Neurología Argentina*, *24*(1), 31-35.

Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal of Social and Clinical Psychology, 6*, 278-296.

Hardwood, D. G., Ownby, R. L., Barker, W., & Duara, R. (1998). The Behavioral Pathology in Alzheimer's disease scale (BEHAVE-AD): Factor structure among community-dwelling Alzheimer's patients. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 13*, 793-800.

Hart, R. P., Wade, J. B., Calabrese, V. P., & Colenda, C. C. (1998). Vigilance performance in Parkinson's disease and depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 20*, 111-117.

Henao-Arboleda, E., Munoz, C., Aguirre-Acevedo, D. C., Lara, E., Pineda, D., & Lopera, F. (2010). Datos normativos de pruebas neuropsicológicas en adultos mayores en una población Colombiana. *Revista Chilena de Neuropsicología, 5*(3), 213-225.

Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C., & Trojanowsky, J. Q.

(2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet *Neurology, 9,* 119-128.

Jurado, M. B., Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: A review of our current understanding. *Neuropsychological Review, 17*(3), 213-233.

Kaplan, E. F., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). *The Boston Naming Test.* Philadelphia: Lea y Febiger.

Koerts, J., van Beilen, M., Tucha, O., Leender, K., & Brouwer, W. (2011). Executive functioning in daily life in Parkinson's disease: Initiative, planning and multi-task performance. *PLos ONE, 6*(12). e29254.

Lansing, A. E., Ivnik, R., Cullum, M., & Randolph, C. (1999). An empirically derived short form of the Boston Naming Test. *Archives of Clinical Neuropsycholoy, 14*(6), 481-487.

Larrumbe, R. (1997). Detección de casos incipientes de enfermedad de Alzheimer. Aplicación de la batería CERAD. *Revista Medica Universidad Navarra, 41*, 6-11.

Lezak, M. D., Howieson. D, B., Loring, D. W., Hannay, H. J. & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4a. ed.). New York: Oxford.

Loeweinstein, D. A., Amigo, E., Duara, R., Guterman, A., Hurwitz, D., Berkowitz, N., et al. (1989). A new scale for the assessment of functional status in Alzheimer's disease and related disorders. *Journal of Gerontology, 4*, 114-121.

Loewenstein, D. A., Rubert, M. P., Argüelles, T., & Duara, R. (1995). Neuropsychological test performance and prediction of functional capacities among Spanish-speaking and English-speaking patients with dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology, 16*, 75-88.

Lucas-Carrasco, R., Lamping, D. L., Banerjee, S., Rejas, J., Smith, S. C., & Gómez-Benito, J. (2010). Validation of the Spanish version of the DEMQOL system. *International Psychogeriatrics, 22*(4), 589-597.

Marino, J., & Alderete, A. .M. (2010) Valores normativos de pruebas de fluidez verbal categoriales, fonológicas, gramaticales y combinadas y análisis comparativo de la capacidad de iniciación. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 10*(1), 79-93.

Martínez de la Iglesia, J., Dueñas Herrero, R., Onís Vilches, M. C., Aguado Taberné, C., Albert Colomer, C., & Luque Luque, R. (2001). Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años. *Medicina Clínica (Barcelona), 117,* 129-134.

McKhann, G. M., Knopman, D. S. Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia, 7*, 263-269.

Mejia, S., Gutiérrez, L. M., Villa, A. R., & Ostrosky-Solis, F. (2004). Cognition, functional status, education, and the diagnosis of dementia and mild cognitive impairment in Spanish-speaking elderly. *Applied Neuropsychology, 11*, 196-203.

Mendez, M. F., Cherrier, M. M., & Perryman, K. M. (1997). Differences between Alzheimer's disease and vascular dementia on information processing measures. *Brain and Cognition, 34*(2), 301-310.

Mesulam, M. M. (2000) Aging, Alzheimer disease and dementia. En M. M. Mesulam (Ed.), *Principles of behavioral neurology* (pp. 439-522). New York: Oxford University Press.

Mohs, R. C., Rosen, W. G., & Davis, K. L. (1983). The Alzheimer's Disease Assessment Scale: An instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacology Bulletin, 19*, 448-450.

Morris, J. C., Mohs, R. C., Rogers, H., Fillenbaum G., & Heyman, A. (1984). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer´s Disease (CERAD): Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer´s disease. *Psychopharmacology Bulletin, 24*, 641-652.

Nitrini, R., & Brucki, S. (2012). Clasificación de las demencias. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 12*(1), 75-98.

Odenheimer, G. L., & Minaker, K. L. (1994). Functional assessment in geriatric neurology. En M. L. Albert, & J. E. Knoefel (Eds.), *Clinical neurology of aging* (pp. 181-189). New York: Oxford University Press.

Ostrosky, F., Ardila, A., & Rosselli, M. (1999). "Neuropsi": A brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Journal of the International Neuropsychological Society, 5*, 413-433.

Ostrosky-Solis, F., Gomez-Perez, E., Matute, E., , Rosselli, M., Ardila, A. & Pineda, D (2007). Neuropsi Attention and Memory: A neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and education. *Applied Neuropsychology, 14*(3), 156-170.

Ostrosky-Solis, F., Lopez-Arango, G., & Ardila, A. (2000). Sensitivity and specificity of the Mini Mental State Examination in a Spanish-speaking population. *Applied Neuropsycholy*, *7*, 25-31.

Pascual, L. F., Saz, P., Larumbe, R., Martínez-Lage, .P, Muruzábal, J., Morales, F., et al. (1997). Estandarización en una población española de la escala ADAS (Alzheimer'sDisease Assessment Scale). *Neurología, 12*, 238-244.

Peña-Casanova, J., Guardia, J., Bertran-Serra, I., Manero, R. M., & Jarne, A. (1997). Versión abreviada del test Barcelona, (I): Subtests y perfiles normales*". Neurología, 12*, 99-111.

Peña-Casanova, J., Gramunt-Fombuena, N., Quiñones-Ubeda, S., Sánchez-Benavides, G., Aguilar, M., Badenes, D., et al. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure (Copy and Memory), and Free and Cued Selective Reminding Test. *Archives of Clinical Neuropsychology, 24*, 371-393.

Peña-Casanova, J., Meza, M., Bertran-Serra, I., Manero, R. M., Espel, G., Martí, A., et al. (1997). Versión abreviada del test Barcelona, (III): Validez de criterio con el ADAS-Cog". *Neurología, 12*, 117-119.

Peña-Casanova, J., Monllau, A., & Gramunt-Fombuena, N. (2007). La psicometría de las demencias a debate. *Neurología, 22*, 301-311.

Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Aguilar, M., Casas, L., & Molinuevo, J. L., et al. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for Boston Naming Test and Token Test. *Archives of Clinical Neuropsychology, 24*, 343-354.

Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana, M., Aguilar, M., Molinuevo, J.L. Serradell, M., et al., (2009). NEURONORMA Study Team: Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for the Stroop Color-Word Interference Test and the Tower of London-Drexel. *Archives of Clinical Neuropsychology, 24*, 413-429.

Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., et al., (2009) Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for Verbal Fluency Test. *Archives of Clinical Neuropsychology, 24*, 395-411.

Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J. L., et al. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for Verbal Span, Visuospatial Span, Letter and Number Sequencing, Trail Making Test, and Symbol Digit Modalities Test. *Archives of Clinical Neuropsychology, 24*, 321-341.

Quintana, M., Peña-Casanova, J., Sánchez-Benavides, G., Langohr, K., Manero, R. M., Aguilar, M., et al. (2011). Spanish Multicenter Normative Studies (Neuronorma Project): Norms for the Abbreviated Barcelona Test. *Archives of Clinical Neuropsychology, 26*(2), 144-157.

Rainville, C., Amieva, H., Lafont, S., Dartigues, J. F., Orgogozo, J-M., & Fabrigoule, C. (2002) Executive function deficits in patients with dementia of the Alzheimer's type: A study with a Tower of London task. *Archives of Clinical Neuropsycholgoy, 17*(6), 513-530.

Rami, L., Molinuevo, J.L., Sánchez-Valle, R., Bosch, B., & Villar, (2007). A. Screening for amnestic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease with MAT (Memory Alteration Test) in the primary care population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *22*, 294-304.

Rapp, M., & Reischies, F. (2005). Attention and executive control predict Alzheimer disease in late life: results from the Berlin Aging Study (BASE). *American Journal of Geriatric Psychiatry, 13*(2), 134-141.

Rey, G., & Benton, A. (1991). *Examen de afasia multilingüe.* Iowa: AJA Associates Inc.

Rosselli, M. (2003) Etapas en el diagnóstico de demencia. En J. C. Arango, S. Fernández Guinea, & A. Ardila (Eds)., *Las demencias: Aspectos clínicos, neuropsicológicos y tratamiento* (pp. 91-106). México: Editorial Manual Moderno.

Rosselli, M., & Ardila, A. (2003). The impact of culture and education on neuropsychological measures: A critical review. *Brain and Cognition, 52*, 326-333.

Rosselli, M., & Ardila, A. (2010). La detección temprana de las demencias desde la perspectiva neuropsicológica. *Acta Neurológica, 26*, 59-68.

Rosselli, M., & Ardila, A. (2012). Deterioro cognoscitivo leve. *Revista de Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 12(1)*, 419-160.

Rosselli, D., Ardila, A., Pradilla-Ardila, G., Morillo, L., Bautista, L., Rey, O., & Camacho, M. (2000). El Examen Mental abreviado (Mini Mental State Examination) como prueba de selección para el diagnostico de demencia: Estudio poblacional colombiano. *Revista de Neurología, 30*, 428-432.

Rosselli, M., Ardila, A., Santisi, M. N, Arecco, M. R., Salvatierra, J., Conde, A., & Lenis B. (2002). Stroop effect in Spanish-English bilinguals. *Journal of the International Neuropsychological Society, 8*(6), 819-827.

Rosselli, M., & Jurado, M. B. (en prensa). Las funciones ejecutivas y el lóbulo frontal en el envejecimiento típico y atípico. En J. Tirapu Ustárroz, A. García-Molina, & M. Ríos Lago (Eds.), *Neuropsicología del córtex prefrontal y de las funciones ejecutivas*. Madrid, España: Viguera Editores.

Rosselli, M., Jurado, M. B., & Matute, E. (2008). Las funciones ejecutivas a través de la vida (executive funcions through life). *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 8* (1), 23-46.

Rosselli, M., Tappen, R., Williams, C., & Salvatierra, J. (2006). The influence of education and gender on the attention subtests of the Mini-Mental State Examination in Spanish speaking elders. *Archives of Clinical Neuropsychology, 21*, 677-686.

Spreen, O., & Strauss, E. (1991). *A Compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary.* New York: Oxford University Press.

TEA Ediciones (1999) WAIS-III Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-III. Manual Técnico. Madrid.

Turró-Garriga, O., López-Pousa, S., Vilalta-Franch, J., & Garre-Olmo, J. (2012). Evaluación de la anosognosia en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología, 54*(4), 193-198.

Villata, J., Llinas, J., Lopez Pousa, S., Amiel, J & Vidal, C (1990). CAMDEX Validación de la adaptación española. *Neurología, 5*(4), 117-120.

Wechsler, D. (1997).*Wechsler Adult Intelligence Scale* (3a. ed.). San Antonio, TX: Harcourt Assessment.

Rastreo Cognitivo en Demencia

Valentina Ladera & Ma. Victoria Perea

Área de Psicobiología, Departamento de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología, Facultad de Psicología, Universidad de Salamanca. Salamanca, España.

Correspondencia: Valentina Ladera Fernández, Facultad de Psicología. Avda. de la Merced 109-131, Universidad de Salamanca, 37005. Salamanca (España). Telf.: +34923294610, Fax: +34923294608. Correo electrónico: ladera@usal.es

Resumen

Los tests breves, conocidos también como test de screening o de cribado nos permiten discriminar entre situación cognitiva normal y patológica. Son ampliamente utilizados con la finalidad de seleccionar sujetos con riesgo de presentar deterioro cognitivo. Ayudan a la detección y cribado del deterioro cognitivo y demencia aunque no son instrumentos diagnósticos. El objetivo de este trabajo es analizar la utilidad de los principales tests de rastreo cognitivo utilizados para detectar demencia, como son el *Mini-Mental State Examination, Short Portable Mental Status Questionaire, The Short Test of Mental Status, El test del reloj,* Mini-Cognitive Assessment Instrument**,** *El test de los 7 Minutos, Memory Impairment Screen, The Addenbrooke's Cognitive Examination, DemTec, Eurotest, The Montreal Cognitive Assessment y The Memory Alteration Test*. Concluimos que los test breves contribuyen a la identificación de posibles casos de deterioro cognitivo y demencia y son ampliamente usados con la finalidad de seleccionar sujetos con riesgo de presentar deterioro cognitivo.

Palabras claves: Cribado, demencia, deterioro cognitivo, neuropsicología, rastreo cognitivo, tests breves.

Cognitive Tracking in Dementia

Summary

Brief cognitive tests, mostly known as cognitive screening tests allow us to differentiate between normal and pathological cognitive functioning. They are widely used to select subjects at risk of suffering from cognitive impairment. They also help to detect and discriminate between cognitive impairment and dementia

although they are not diagnostic tools. The objective of this manuscript is to analyze the utility of the main cognitive screening tests, such as the *Mini-Mental State Examination, Short Portable Mental Status Questionnaire, The Short Test of Mental Status, The Clock Drawing Test, Mini-Cognitive Assessment Instrument, Seven Minute Screen, Memory Impairment Screen, The Addenbrooke's Cognitive Examination, DemTec, Eurotest, The Montreal Cognitive Assessment and the Memory Alteration Test.* We concluded that the screening tests contribute to the identification of possible cases of cognitive impairment and dementia and that they are widely used in order to select subjects at risk of presenting cognitive impairment.

Key words: Screening, dementia, cognitive impairment, neuropsychology, cognitive screening, brief test.

Introducción

Existe gran preocupación por identificar en la población los posibles casos de sujetos que pueden desarrollar una demencia, con la finalidad de poder llevar a cabo un diagnóstico clínico adecuado, una terapéutica óptima y aplicar potenciales medidas preventivas. Esta preocupación se ve reflejada en las publicaciones realizadas por diferentes instituciones y organismos como por ejemplo, *The National Institute for Health and Clinical Excellence/Social Care Institute for Excellence* ([NICE/SCIE], 2006) y *the National Dementia Strategy* (Iliffe, Wilcock, 2009).

Se están tratando de hallar tanto biomarcadores, como evidencia epidemiológica y neuropsicológica que permitan predecir mejor el riesgo de evolucionar de una situación cognitiva normal a deterioro cognitivo anormal (demencia). La identificación temprana de grupos de alto riesgo puede facilitar la aplicación de tratamientos preventivos. Es importante conocer lo antes posible la etiología del cuadro, si la causa es reversible actuar de forma precoz o enlentecer la progresión de la enfermedad y su sintomatología, delimitar el perfil clínico del sujeto, poder establecer un plan terapéutico (farmacológico y no farmacológico), analizar sus repercusiones a nivel personal, familiar y social y poder diseñar estrategias de intervención que ayuden a optimizar el funcionamiento y la calidad de vida del paciente.

A través de la evaluación neuropsicológica podemos estimar la existencia del trastorno cognitivo, valorar el grado de severidad, definir con sus características, destacar las diferencias cualitativas entre las formas clínicas de que se trate, y establecer correlaciones precisas con los sistemas funcionales implicados. Utilizando tests se obtienen rendimientos cognitivos, que son el resultado de la actuación en cada momento, de los diferentes sistemas funcionales, puestos en marcha por cada individuo de acuerdo a sus capacidades psicofisiológicas, alimentadas y moduladas a lo largo de su vida por sus experiencias, hábitos y costumbres (Perea & Ladera, 2005). Contamos con una serie de instrumentos, baterías, tests, más o menos protocolizados que deben ser seleccionados correctamente a fin de que nos informen sobre la situación cognitiva del sujeto. Los instrumentos pueden agruparse en: tests de rastreo cognitivo (tests breves, test de cribado); baterías neuropsicológicas generales; y tests específicos de función (Perea, Ladera, & Echeandía, 2006). Para la revisión más

detallada de estos instrumentos de medida consultar Lezak, Howieson y Loring (2004).

Los test de rastreo son ampliamente utilizados, no sólo por especialistas en neuropsicología sino también por diferentes profesionales de la salud, ya que el tiempo de aplicación es corto, son fáciles de aplicar y permiten una aproximación a los rendimientos cognitivos generales del sujeto de forma rápida, aunque muy superficial, y discriminar entre normalidad y situación cognitiva patológica. Con ellos obtenemos un índice global de funcionamiento cognitivo.

La Academia Americana de Neurología en 2001 (Knopman et al., 2001) señaló que los instrumentos de rastreo cognitivo general podrían ser considerado de utilidad para la detección de demencia; sin embargo no hay consenso sobre qué instrumentos se deben utilizar. Por ejemplo, desde del Departament of *Health/Alzheimer's Society* de Londres (2009) se recomiendan el uso de los siguiente test de rastreo: *Mini-Mental State Examination -MMSE-* (Folstein, Folstein, & McHungh, 1975); *AMTS* (Hodkinson,1972); *el test de los siete minutos -T7M-* (Solomon et al., 1998); *the Memory Impairment Screen -MIS-* (Buschke et al., 1999); *Six Item Cognitive Impairment Test - 6CIT-* (Brooke & Bullock, 1999); *The General Practitioner Assessment of Cognition -GPCOG-* (Brodaty et al., 2002) *y el Mini-Cognitive Assessment Instrument -Mini-Cog-* (Borson, Scanlan, Brush, Vitaliano, & Dokmak, 2000), estos tres últimos especialmente diseñados para su utilización en atención primaria.

El NICE/SCIE (sección 1.4.1.3) señalan para el cribado de demencia además del MMSE, el 6CTI, el GPCOG y T7M que presentan propiedades psicométricas muy similares al MMSE (Brodaty, Low, Gibson, & Burns, 2006; Milne, Culverwell, Guss, Tuppen, & Whelton, 2008).

En la tercera Conferencia Canadiense sobre el diagnóstico y tratamiento de la demencia, celebrada en marzo de 2006 en Montreal (Chertkow, 2007), en relación a los test breves realizaron una serie de consideraciones (Feldman et al., 2008), entre las que destacan las siguientes: utilización del *"Montreal Cognitive Assessment -MoCA-* (Nasreddine et al., 2005) y *el DemTect* (Kalbe et al., 2004) ante la sospecha de deterioro cognitivo leve, ya que ambas pruebas son más sensibles que el MMSE para este fin. El MoCA, DemTect,

-GPCog- y el 7MS, pueden ser más precisos que el MMSE para discriminar entre demencia y situación cognitiva normal. El DemTect y el *Short Test of Mental Status -STMS-* (Kokmen, Naessens, & Offord, 1987; Kokmen, Smith, Petersen, Tangalos, & Ivnik 1991; Tang-Wai et al., 2003) pueden ser recomendados ya que tienen bien establecido los puntos de corte para deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer. Señalan que no hay evidencia suficiente para utilizar un instrumento sobre otro.

Los instrumentos de rastreo cognitivo deben ser breves, fáciles de administrar y evaluar, libres de sesgos sociodemográficos, sensibles a la presencia de disfunción cognitiva, capaz de valorar un amplio rango de funciones cognitivas y trazar los cambios cognitivos a lo largo del tiempo, presentar una alta sensibilidad y especificidad, y buena fiabilidad (Doninger, Rita, Heinemann, & Ambrose, 2000; Ruchinskas & Curyto, 2003). En el momento actual no existe el test de rastreo cognitivo que contemple todos estos aspectos. Por ejemplo, en ocasiones la

sensibilidad y especificidad de estos tests son estimadas en poblaciones clínicas específicas, con muestras de conveniencia, por lo que los resultados obtenidos en relación a estos parámetros pueden ser supervalorados, especialmente en el caso de la sensibilidad, ya que los sujetos de estudio han sido previamente seleccionados (Mulherin & Miller, 2002). Lo ideal teóricamente sería contar con instrumentos que presenten una especificidad y sensibilidad próximas al 100%.

Los criterios metodológicos para los instrumentos de cribado y diagnóstico de demencia han sido establecidos, especialmente en lo que se refiere a la fiabilidad y validez (Gifford & Cummings, 1999). Se ha recomendado una sensibilidad y especificidad no menor de 80% y un valor predictivo positivo de 0.9 como valores adecuados para este tipo de test.

Existen múltiples instrumentos de rastreo de deterioro cognitivo y demencia. El *Mini Mental State Examination* (MMSE) (Folstein et al., 1975) es el test de cribado más utilizado, aunque ha sido muy criticado por su baja sensibilidad, especialmente en pacientes con demencia leve (Tierney, Szalai, Dunn, Geslani, & McDowell, 2000), su poca utilidad para la detectar síntomas frontales (Gregory, Orrell, Sahakian, & Hodges, 1997) y por estar influenciado por la edad y nivel educacional (Tombaugh & McIntyre, 1992).

Fraser, Singh y Bennett (1996) al referirse a las variables asociadas con el funcionamiento cognitivo durante el envejecimiento indican que factores como el nivel educacional pueden ejercer un efecto negativo sobre el rendimiento cognitivo medido a través del MMSE. Lo ideal a la hora de diseñar un test de rastreo cognitivo es que esté libre de influencias sociodemográficas. Si el objetivo de la evaluación es identificar la existencia de deterioro cognitivo, la precisión para detectar estos casos puede mejorarse si las características sociodemográficas se tienen presentes.

Instrumentos de rastreo como por ejemplo, el *Test de los 7 minutos* (Solomon et al., 1998), *The Memory Impairment Test* (Buschke et al., 1999; Kuslansky, Buschke, Katz, Sliwinski, & Lipton, 2002) el *Short Test of Mental Status* (Kokmen et al., 1987) no son parecen ser sensibles para detectar deterioro cognitivo leve amnésico y deterioro cognitivo en fases muy tempranas de la enfermedad de Alzheimer (Tierney et al., 2000).

Los test de rastreo cognitivo pueden evaluar de forma general varias funciones cognitivas (ej. *MMSE o Short Test of Mental Status*), pueden centrarse en el estudio de una función determinada (ej. *Memory Impairment Screen o The Memory Alteration Test*), estar diseñados para la detección de deterioro cognitivo leve (ej. *The Montreal Cognitive Assessment* o *The DemTect*) o para poblaciones específicas teniendo en cuenta funciones cognitivas generalmente afectadas en esa enfermedad (ej. *"The Mini-Mental Parkinson"*; Mahieux et al., 1995). El objetivo de este trabajo es analizar y señalar la utilidad de los principales test de rastreo cognitivo utilizados en la práctica clínica e investigación para detectar demencia y que presentan una sensibilidad y especificidad igual o superior al 80%.

- *Examen del Estado Mental, Mini-Mental (Mini-Mental State Examination MMSE)*

Desarrollado por Folstein et al. (1975) es la prueba de cribado de la demencia más

utilizado internacionalmente, nueve de cada diez profesionales de la salud lo utilizan en su práctica habitual (Davey & Jamieson, 2004; Reilly, Challis, Burns, & Hughes, 2004; Shulman et al., 2006). Según Folstein, Folstein, McHugh, & Fanjiang (2001), puede utilizarse para evaluar la gravedad del déficit cognitivo en un determinado momento, para seguir el curso de los cambios cognitivos a lo largo del tiempo y para evaluar la respuesta a los tratamientos.

Consta de 30 ítems que estudian, orientación temporo-espacial, registro, atención y cálculo, memoria y lenguaje (denominación, repetición, comprensión verbal, lectura, escritura) y habilidades visuoconstructivas. La versión original ha sido adaptada a distintos países y traducida a distintos idiomas, entre los que se encuentran el español (Lobo, Ezquerra, Gómez, Sala, & Seva, 1979), portugués (Guerreiro, Silva, & Botelho, 1994), japonés (Ishizaki et al., 1998), italiano (Noale, Limongi, & Minicuci, 2006) y hebreo (Werner, Heinik, Mendel, Reicher, & Bleich, 1999).

Existen varias versiones utilizadas en español (Bermejo et al., 1999; Escribano-Aparicio et al., 1999; Vilalta-Franch, Llinás-Regla, & López-Pousa, 1996) entre las cuales la más utilizada es el "*Mini- Examen Cognoscitivo"* (Lobo et al., 1979) que tiene algunos cambios sobre el MMSE original consistentes en la adición de dos ítems (serie invertida y semejanzas), la simplificación de la sustracción seriada y la modificación de la frase a repetir. Lobo, Saz, Marcos y el Grupo ZaRADMO (2002) han realizado la re-validación de la versión española del MMSE española, *"MMSE. Examen Cognoscitivo Mini-Mental"* en la población geriátrica, indicando que presenta validez de contenido, fiabilidad test-retest, validez de procedimiento, eficiencia y validez de constructo.

Se han realizado adaptaciones de esta prueba a diferentes poblaciones como por ejemplo, a grupos con bajo nivel educacional, *"MMSE-37",* mostrando una buena confiabilidad entre evaluadores y de test-retest (Tapias-Merino et al., 2010), y a pacientes con enfermedad de Parkinson, *"Mini-Mental Parkinson"* (Mahieux et al., 1995).

Recientemente, Prieto, Delgado, Perea y Ladera (2011) analizaron el MMSE mediante el modelo de Rasch en distintos grupos (enfermedad de Parkinson, demencia tipo Alzheimer y sujetos normales) y sugieren que los ítems del MMSE presentan una alta variabilidad como indicadores de deterioro cognitivo, siendo los ítems más difíciles los de cálculo y memoria, y los más fáciles los de registro y denominación visual. Es decir, la respuesta incorrecta a estos últimos indica un mayor grado de deterioro que la misma a los primeros. Las personas estudiadas presentan una alta variabilidad en el desempeño, existiendo diferencias grandes y significativas entre sujetos normales, e individuos que sufrían la enfermedad de Parkinson y la demencia tipo Alzheimer.

Algunos autores que han revisado sistemáticamente la precisión diagnóstica de la prueba MMSE han señalado que no parece ser una herramienta adecuada de diagnóstico para la demencia (Tombaugh & McIntyre, 1992), ni presentar ninguna ventaja apreciable en relación a otros test breves (Jacova, Kertesz, Blair, Fisk, & Feldman, 2007) y que como ya indicaron sus creadores, se recomienda que sea utilizado junto con otros métodos de evaluación. Otros autores han precisado

que no es útil para detectar deterioro cognitivo leve (Kalbe et al., 2004; Xu, Meyer, Thornby, Chowdhury, & Quach, 2002).

Chopard et al (2007) señalan que la utilización conjunta del *"Memory Imapirment Screen"* (Buschke et al., 1999) y *"The Isaacs Set test"* (Isaacs & Kennie, 1973), los cuales estudian memoria y funciones ejecutivas, son más sensibles que el MMSE en el cribado (*screening)* de todos los tipos de demencia en estadio leve.

Haubois et al (2011) han propuesto que los 6 ítems de memoria del MMSE, que se han incluido en la denominada forma corta del MMSE (SMMSE), podrían ser utilizados para el cribado de demencia. Sus resultados muestran para una puntuación ≤ 4 una sensibilidad del 89,5% (MMSE con una puntuación ≤ 24 es de 90%), y especificidad del 85,4% (MMSE 75,5%), valores predictivos positivo y negativo de 95,5% y 70% respectivamente (para el MMSE 92,8% y 68,9%). Estos autores indican que el SMMSE parece ser una buena prueba de screening para la demencia entre los adultos mayores que presentan queja de memoria. Sugieren que deben realizarse más investigaciones ya que su trabajo presenta algunas limitaciones como por ejemplo, el tipo de diseño utilizado (caso-control) o estar construido con las puntuaciones del MMSE y no como prueba independiente.

- *Cuestionario Corto Portátil del Estado Mental (Short Portable Mental Status Questionnaire –SPMSQ)-*

Desarrollado por Peiffer en 1975, consta de 10 ítems que evalúan: orientación, información, memoria y cálculo simple. Ha sido utilizado en trabajos epidemiológicos cuyo objetivo era identificar factores de riesgo cognitivo y funcional (i.e., Chodosh, Reuben, Albert, & Seeman, 2002; Fillenbaum et al., 2001; Sachs et al., 2011).

Presenta una confiabilidad inter-evaluador y test-retest de 0.738 y 0.925 respectivamente, con una validez de convergencia de 0.74 y discriminativa de 0.230. La sensibilidad es de 85.7% y la especificidad de 79.3%. El punto de corte óptimo es 3, pero en el caso de sujetos iletrados se recomienda utilizar un punto de corte de 4. Puede ser aplicado en sujetos analfabetos, pero es de utilidad limitada para detectar deterioro cognitivo. La validación en la población española ha sido realizada por Martínez de la Iglesia y colaboradores (2001).

- *Test Corto del Estado Mental (The Short Test of Mental Status –STMS)-*

Desarrollado como test de rastreo especialmente para demencia en estadio leve (Kokmen et al., 1987). Evalúa orientación, atención, memoria inmediata, cálculo, abstracción, construcción, información y recuerdo. La sensibilidad del test para identificar demencia es del 86,4%, con una especificidad del 93,5%. Es muy útil no sólo para la estimación del funcionamiento cognitivo global, sino también para detectar modelos de funcionamiento en diferentes déficit cognitivos (Kokmen et al., 1991).

El STMT es ligeramente más eficaz que el MMSE para diferenciar entre individuos cognitivamente normales y sujetos con deterioro cognitivo leve. Además el STMS es superior al MMSE en la detección de los déficits cognitivos en individuos que son normales pero que posteriormente evolucionan a un deterioro cognitivo leve o a una demencia tipo Alzheimer. En pacientes con demencia, los resultados en

ambos tests son indistinguibles (Tang-Wai et al., 2003).

・*Test del Reloj -TR-*

Esta prueba fue elaborada por Battersby, Bender, Pollack y Kahn en 1956 con la finalidad de detectar los casos de negligencia espacial unilateral en pacientes con lesiones del lóbulo parietal. Posteriormente ha sido ampliamente utilizado como test de tamizaje en demencia, aunque su administración, evaluación e interpretación no es uniforme.

Es una tarea sencilla que evalúa fundamentalmente habilidades visuoespaciales, atención, compresión, planificación, memoria visual, planificación, programación motora, inhibición y conocimiento numérico.

Existen múltiples sistemas para valorar y puntuar la ejecución de los sujetos en esta tarea (i.e., Cacho, García, Arcaya, Vicente, & Lantada, 1999; Lessig, Scanlan, Nazemi, & Borson, 2008; Mendez, Ala y Underwood, 1992; Rouleau, Salmon, Butters, Kennedy, & McGuire, 1992; Shulman, 2000; Sunderland et al., 1989; Wolf-Klein, Silverstone, Levy, & Brod, 1989), hecho este que ha sido muy discutido, sobre todo por los diferentes valores de sensibilidad y especificidad encontrados.

Cacho et al (1999) proponen un sistema de aplicación (a la orden verbal y a la copia) y un sistema de puntuación nuevo (una puntuación máxima de 2 puntos por el dibujo de la esfera, 4 puntos por los números y 4 puntos por las manecillas). Obtienen para un punto de corte de 6 a la orden verbal, una sensibilidad del 92, 8% y una especificidad del 93,48%; para la copia del reloj un punto de corte de 8 presenta una sensibilidad del 73,11% y una especificidad del 90,58%. Concluyen que el TR permite discriminar entre sujetos sin deterioro cognitivo y pacientes en estadio incipiente de enfermedad de Alzheimer con los criterios de aplicación y puntuación que estos autores utilizan.

Shulman (2000) señaló que el TR presenta buenos niveles de sensibilidad y especificidad en la detección de demencia en fases iniciales con independencia del sistema de puntuaciones utilizado. Sin embargo, hay que ser cautos a la hora de interpretar estos resultados ya que hay datos indicativos de que la sensibilidad es baja en muchos sistemas de puntuaciones para demencia en estadios leves (Powlishta et al., 2002).

Lessig et al (2008) utilizando la identificación de los errores más frecuentes en el dibujo del reloj, comparado con tres sistemas de puntuaciones diferentes (Mendez et al., 1992; Shulman, 2000; Wolf-Klein et al., 1989), han encontrado que de los 24 errores que ellos identificaron, 11 están significativamente asociados con demencia en sujetos con $\geq$ 5 años de educación. Utilizando seis errores (hora incorrecta, la ausencia del dibujo de las manillas, números que faltan, sustituciones o repeticiones de números, y fracaso al intentar dibujar el reloj) obtuvieron una especificidad del 88% y una sensibilidad del 71% para identificar demencia. Señalan que el sistema de puntuación utilizado en este trabajo presenta una mejor especificidad (88%) que el sistema de calificación propuesto por Mendez y colaboradores (39%) y que el de Shulman (63%) y una mayor sensibilidad (71%) que el sistema de puntuación de Wolf-Klein's et al (51%).

EL TR ha sido criticado por sus limitaciones en cuanto a sensibilidad para detectar deterioro cognitivo (Ismail, Rajji, & Shulman, 2010), para detectar demencia en estadios

leves (Powlishta et al., 2002) y deterioro cognitivo leve (Connor, Seward, Bauer, Golden, & Salmon, 2005; Ehreke et al., 2009). Se ha sugerido la utilización de este instrumento junto con otros, como por ejemplo el MMSE (Stähelin, Monsch, & Spiegel, 1997).

- *El test de los 7 Minutos -T7M-*

Diseñado por Solomon et al (1998) como prueba de cribado en demencia. Su principal aportación respecto a otros test ya existentes es la agrupación en un solo instrumento de varias pruebas que han mostrado un buen rendimiento diagnóstico en la detección de la demencia tipo Alzheimer y en su diferenciación de los defectos cognitivos propios del envejecimiento (Solomon et al.). No está influenciado por variables sociodemográficas, como serian la edad, el nivel educaional y el sexo.

Las áreas cognitivas que examina el T7M son: orientación temporal, recuerdo libre y facilitado, habilidad visuoespacial/visuoconstructiva y fluidez categorial. La confiabilidad test-retest es del 91% y aquella entre evaluadores del 92%, se puede aplicar en un breve periodo de tiempo y no requiere juicio clínico y un entrenamiento mínimo para aplicarlo (Solomon et al., 1998). La sensibilidad y especificidad para la demencia de tipo Alzheimer es de 92,9% y 93,5% respectivamente (Meulen et al., 2004; Solomon et al.). Presenta alta precisión diagnóstica para demencia en general, pero carece de especificidad para otros trastornos psiquiátricos como la depresión (Meulen et al.).

La versión española de este test fue realizada por el grupo del Ser Quijano (2004) en una muestra de ancianos mayores de 70 años. Propusieron una nueva forma de puntuación total del test y aportaron datos normativos para la población anciana española.

- *Cribado del Trastorno de la Memoria (Memory Impairment Screen –MIS)-*

Desarrollado por Buschke et al (1999), es un test breve (3 ó 4 minutos) y sencillo que evalúa memoria verbal a través de tareas de recuerdo libre y facilitado de palabras. La sensibilidad para detectar demencia en sujetos de habla inglesa es del 80% y la especificidad del 96% para un punto de corte de 4; para enfermedad de Alzheimer del 87% y una especificidad del 96%. Puede ser utilizado práctica médica general para el screenig de deterioro cognitivo y para detectar demencia (Brodaty et al., 2006).

En 2003 Pérez-Martínez, Baztán, González y Socorro llevaron a cabo una adaptación al español del MIS y en el año 2005 realizaron una evaluación de la utilidad diagnóstica, indicando que para detectar deterioro cognitivo, un punto de corte de 4 o menos presenta una sensibilidad del 91,9% y una especificidad del 81,0%. Con un punto de corte de 3 o menos la sensibilidad es del 96,1% y la especificidad del 72,6% para detectar demencia. Muestra una buena fiabilidad interobservador (0.85) y test-retest (0.81).

El MIS es un buen test de cribado de demencia, que podría emplearse por su sencillez y aplicación rápida en la población española (Barrero-Hernández, Vives-Montero, & Morales-Gordo, 2006).

- *Instrumemto de Evaluación Mini-cognitivo (Mini-Cognitive Assessment Instrument -Mini-Cog)-*

Desarrollado por Borson et al (2000), es un instrumento breve, compuesto por el TR y una tarea de recuerdo demorado de tres palabras. Presenta propiedades psicométricas comparables a las del MMSE, con una sensibilidad del 76% y una especificidad del 89% para demencia (Borson, Scanlan, Chen, & Ganguli, 2003). Es superior para reconocer pacientes con demencia tipo Alzheimer y está menos sesgado por niveles educacionales bajos que el MMSE (Borson, Scanlan, Watanabe, Tu, & Lessig, 2005). Brodaty y colaboradores (2006) señalan que puede ser utilizado por los médicos generales para el screenig de deterioro cognitivo y para detectar demencia.

- *Examen Cognitivo de Addenbrooke (The Addenbrooke's Cognitive Examination – ACE)*-

Fue desarrollado como prueba de rastreo cognitivo para la primeros estadios de la demencia, capaz de diferenciar los diferentes subtipos de demencia incluyendo la enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, parálisis supranuclear progresiva y otros síndromes parkinsonianos (Mathuranath, Nestor, Berrios, Rakowicz, & Hodges, 2000).

Se han realizado cambios en el diseño original con la finalidad de que su aplicación fuera más fácil, el contenido ha sido modificado para facilitar su uso transcultural y poder aumentar su sensibilidad (ACE-R). Mioshi, Dawson, Mitchell, Arnold, y Hodges (2006) han validado el ACE-R, señalando que cumple con los criterios estándar de un test de screening válido para demencia y es sensible a la disfunción cognitiva precoz.

Sarasola y colaboradores (2005) han estudiado la validez de la traducción al español del ACE, indicando que posee buena especificidad y sensibilidad para la detección de demencia en población de alto nivel educativo y permite orientar el diagnóstico diferencial entre demencia fronto-temporal y demencia tipo Alzheimer. Posteriormente, García-Caballero et al (2006), han adaptado y validado el ACE para la población española rural de bajo nivel educacional. Sus resultados muestran que es un instrumento útil para el diagnóstico de demencia y para diferenciar entre demencia tipo Alzheimer y demencia frontotemporal.

- *La Evaluación de la Cognición del Practicante General (The General Practitioner Assessment of Cognition (GPCOG)* (Brodaty et al., 2002).

Fue diseñado para su utilización en atención primaria. Consta de una parte cognitiva que evalúa memoria verbal inmediata y demorada, orientación temporal, y dibujo del reloj (tiempo de aplicación 4 minutos) y seis cuestiones que un informador fiable debe responder (2 minutos), sobre los cambios presentes en el paciente en comparación con años atrás.

Ampliando ambas partes presenta una sensibilidad del 85% y una especificidad del 86%. Es un instrumento válido, eficiente y bien aceptado como instrumento de cribado para demencia en atención primaria (Brodaty et al., 2002).

- *DemTect*

Propuesto por Kalbe et al., (2004) evalúa memoria inmediata y demorada verbal, memoria de trabajo, lenguaje, procesamiento numérico y función ejecutiva. El tiempo de aplicación oscila entre 8 y 10 minutos. La sensibilidad en detectar demencia tipo Alzheimer leve es del 100% y deterioro cognitivo leve del 80%. Una puntuación de 13 a 18 puntos es

indicativa de ausencia de deterioro, entre 9-12 puntos, deterioro cognitivo leve (recomendable hacer un retest a los seis meses) y por debajo de 8 puntos sugiere demencia. Presenta una validez de constructo alta y una buena fiafilidad test-retest e inter-observadores y es independiente de variables socioculturales (Kalbe et al.).

- *Eurotest*

Consta de los siguientes apartados: denominación de las monedas y billetes en curso; tareas de cálculo de complejidad creciente con 11 monedas; tarea de distracción: tarea de fluidez verbal (nombre de animales); recuerdo de las monedas que se han manipulado previamente. Es independiente de la situación clínica del sujeto, fácil de administrar y su corrección clara y objetiva (Carnero & Montoro, 2004). Para un punto de corte de 23 o menos la sensibilidad es del 93% y la especificidad del 87%. Las características del Eurotest, hacen posible su aplicación en todos los países que utilizan como moneda oficial el euro (Peset et al., 2007). Los rendimientos en este test no se ven influenciados por el nivel educacional, es fiable y ecológicamente válido (Carnero et al., 2007). Su validez discriminativa para deterioro cognitivo y demencia ha sido confirmada en varios estudios (Carnero et al., 2006; Carnero, Espejo, & Montoro, 2009).

Test de Evaluación Cognitiva de Montreal (The Montreal Cognitive Assessment -MoCA)- (Nasreddine et al., 2005). Fue diseñado como test de cribado para deterioro cognitivo leve, siguiendo los criterios de Petersen y colaboradores (1999). Evalúa funciones cognitivas que suelen estar afectadas en la demencia: memoria a corto plazo, habilidades visuoespaciales, función ejecutiva, atención, concentración y memoria de trabajo, lenguaje y orientación temporo-espacial.

El MoCA presenta una sensibilidad alta para detectar deterioro cognitivo leve (90%) y demencia tipo Alzheimer (100%). Identifica correctamente al 85% de los sujetos sin deterioro cognitivo. Proporciona un método efectivo de screening en deterioro cognitivo leve y para diferenciar los sujetos cognitivamente intactos. El tiempo de aplicación es de aproximadamente 10 minutos (está disponible en www.mocatest.org).

En España ha sido validado por Lozano et al. (2009) indicando que es un instrumento útil para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve y para demencia en esta población. Un punto de corte < de 21 (sensibilidad del 71,4%, especificidad del 74,5%) permite diferenciar sujetos sin deterioro cognitivo de sujetos con deterioro cognitivo leve y con un punto de corte < 14 (sensibilidad del 84,3%, especificidad del 71%) discrimina entre sujetos normales de sujetos con demencia (Lozano et al., 2009).

El Test de Alteración de Memoria (The Memory Alteration Test -M@T-).

Instrumento de screening de memoria episódica verbal y memoria semántica para deterioro cognitivo leve amnésico y demencia tipo Alzheimer en estadios iniciales (Rami, Molinuevo, Sánchez-Valle, Bosch, & Villar, 2007). Ha sido elaborado partiendo de la teoría de que el lóbulo temporal medial está relacionado con la codificación y evocación de eventos recientes, mientras que la consolidación de la información se lleva a cabo en la neocorteza (Wiltgen et al., 2004).

Un punto de corte de 37 presenta una sensibilidad del 96% y una especificidad del 79% para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve amnésico. Un punto de corte de 28 tiene una sensibilidad del 92% y una especificidad del 96% en el diagnóstico de demencia tipo Alzheimer en fases iniciales. La sensibilidad y especificidad para diferenciar entre deterioro cognitivo leve amnésico y enfermedad de Alzheimer en fases iniciales es de 87% y 82%, respectivamente. El M@T es un instrumento de cribado válido para deterioro cognitivo leve amnésico y enfermedad de Alzheimer en estadios iniciales y es fácil de aplicar y de puntuar. Discrimina entre sujetos sanos, deterioro cognitivo leve amnésico y demencia tipo Alzheimer (Rami et al., 2007).

Conclusión

Los test breves colaboran en la identificación de posibles casos de deterioro cognitivo y demencia y son ampliamente usado con la finalidad de seleccionar sujetos con riesgo de presentar deterioro cognitivo. Ayudan a la detección y cribado del deterioro cognitivo y demencia, pero no son instrumentos diagnósticos.

Referencias

Barrero-Hernández, F. J., Vives-Montero, F., & Morales-Gordo, B. (2006). Evaluación de la versión Española del Memory Impairment Screen. *Revista de Neurologia*, *43*(1), 15-19.

Battersby, W. S., Bender, M. B., Pollack, M., & Kahn, R. L. (1956). Unilateral "spatial agnosia" ("inattention") in patients with cortical lesions. *Brain, 79*, 68-93.

Bermejo, F., Morrales, J., Valerga, C., del Ser, T., Artolazábal, J., & Gabriel, R. (1999). Comparación entre dos versiones españolas abreviadas de evaluación del estado mental en el diagnóstico de demencia. Datos de un estudio con ancianos residentes en la comunidad. *Medicina Clínica Barcelona, 112,* 330-334.

Borson ,S., Scanlan, J., Brush, M., Vitaliano, P., & Dokmak, A. (2000). The mini-cog a cognitive vital signs measure for dementia screening in multi lingual elderly. International *Journal of Geriatric Psychiatry, 15*(11), 1021-1027.

Borson, S., Scanlan, J. M., Chen, P., & Ganguli, M. (2003). The Mini-Cog as a screen for dementia: Validation in a population-based sample. *Journal of the American Geriatrics Society*, *51*(10), 1451-1454.

Borson, S., Scanlan, J. M., Watanabe, J., Tu, S. P., & Lessig, M. (2005). Simplifying detection of cognitive impairment: Comparison of the Mini-Cog and Mini-Mental State examination in a multiethnic sample. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(5), 871-874.

Brodaty, H., Pond, D., Kemp, N. M., Luscombe, G., Harding, L., Berman, K., & Huppert, F. A. (2002). The GPCOG: A new screening test for dementia designed for general practice. *Journal of the American Geriatrics Society, 50*(3), 530-534.

Brodaty, H., Low, L. F., Gibson, L., & Burns, K. (2006). What is the best dementia screening instrument for general practitioners to use?. *American Journal of Geriatric Psychiatry, 14*(5), 391-400.

Brooke, P., & Bullock, R. (1999). Validation of a 6 item cognitive impairment test with a view to primary care usage. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 14*(11), 936-940.

Buschke, H., Kuslansky, G., Katz, M., Stewart, W. F., Sliwinski, M. J., Eckholdt, H. M., & Lipton, R. B. (1999). Screening for dementia with the Memory Impairment Screen. *Neurology, 52*(2), 231-238.

Cacho, J., García, R., Arcaya, J., Vicente, J. L., & Lantada, N. (1999). Una propuesta de aplicación y puntuación del test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, *7*, 648-655.

Carnero, C., & Montoro, M. (2004). Evaluación preliminar de un nuevo test de cribado de demencia (Eurotest). *Revista de Neurología, 38*(3), 201-209.

Carnero, C., Espejo, B., & Montoro, M.T. (2009). Revisión sistemática y meta-análisis de la utilidad diagnóstica del Eurotest en la identificación de demencia. *Alzheimer. Realidades e Investigación en Demencia*, *42*, 14-22.

Carnero, C., Gurpegui, M., Sanchez-Cantalejo, E., Frank, A., Mola, S., Barquero, M. S., et al. (2006). Diagnostic accuracy of the Eurotest for dementia: A naturalistic, multicenter phase II study. *BMC Neurology, 6*, 15.

Carnero, C., Gurpegui, M., Sánchez-Cantalejo, E., Gómez, Á., Guardado, P., & Montoro, M.T. (2007). Evaluación de la fiabilidad del EUROTEST. *Neurologia*, *22*(3), 153-158.

Chertkow, H. (2007). Introduction: The Third Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia, 2006. *Alzheimer's and Dementia, 3*(4), 262-265.

Chodosh, J., Reuben, D. B., Albert, M. S., & Seeman, T. E. (2002). Predicting cognitive impairment in high-functioning community-dwelling older persons: MacArthur studies of successful aging. *Journal of the American Geriatrics Society, 50*(6), 1051-1060.

Chopard, G., Pitard, A., Ferreira, S., Vanholsbeeck, G., Rumbach, L., & Galmiche, J. (2007). Combining the memory impairment screen and the Isaacs set test: A practical tool for screening dementias. *Journal of the American Geriatrics Society, 55*(9), 1426-1430.

Connor, D. J., Seward, J. D., Bauer, J. A., Golden, K. S., & Salmon, D. P. (2005). Performance of three clock scoring systems across different ranges of dementia severity. *Alzheimer Disease and Associated Disorders, 19*(3), 119-127.

Davey, R. J., & Jamieson, S. (2004). The validity of using the mini mental state examination in NICE dementia guidelines. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 75*(2), 343-344.

del Ser Quijano, T., Sánchez Sánchez, F., Garcia de Yébenes, M. J., Otero Puime, Á., Zunzunegui, M. V., & Muñoz, D. G. (2004). *Versión española del test de los 7 Minutos. Datos normativos de una muestra poblacional de ancianos de más de 70 años. Neurología, 19*(7), 344-358.

Department of Health/Alzheimer's Society. (2009). *Understanding Dementia. A Resource Pack for GPs and Patients.* London, UK: Alzheimer's Society.

Doninger, N. A., Rita, K. B., Heinemann, A. W., & Ambrose, C. (2000). Rating scale analysis of the neurobehavioral cognitive status examination. *Journal of Head Trauma Rehabilitation, 15*(1), 683-695.

Ehreke, L., Luppa, M., Luck, T., Wiese, B., Weyerer, S., Eifflaender-Gorfer, S., et al. (2009). Is the clock drawing test appropriate for screening for mild cognitive impairment? - Results of the german study on ageing, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe). *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *28*(4), 365-372.

Escribano-Aparicio, M., Pérez-Dively, M., García-García, F., Pérez-Martín, A., Ramiro, L., Ferrer, G., Martín-Correa, E., & Sánchez-Ayala, M. I. (1999). Validación del MMSE de Folstein en una población española de bajo nivel educativo. *Revista Española de Geriatría y Gerontología, 34,* 319-326.

Feldman, H. H., Jacova, C., Robillard, A., Garcia, A., Chow, T., Borrie, M., et al. (2008). Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis. *CMAJ, 178*(7), 825-836.

Fillenbaum, G. G., Landerman, L. R., Blazer, D. G., Saunders, A. M., Harris, T. B., & Launer, L. J. (2001). The relationship of APOE genotype to cognitive functioning in older African-American and Caucasian community residents. *Journal of the American Geriatrics Society*, *49*(9), 1148-1155.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHungh, P. R. (1975). A practical for grading the cognitive state of patients for the Clinician. *Journal of Psychiatric Research, 12*, 189-198.

Folstein, M. F, Folstein, S. E., McHugh, P. R. & Fanjiang, G. (2001). *MMSE. Mini-Mental State Examination.* Lutz, FL: PAR, Psychological Assessment Resources, INC.

Fraser, G. E., Singh, P. N., & Bennett, H. (1996). Variables associated with cognitive function in elderly California Seventh-day Adventists. *American Journal of Epidemiology, 143*, 1181-1190.

García-Caballero, A., García-Lado, I., González-Hermida, J., Recimil, M.J., Area, R., Manes, F., Lamas, S., & Berrios, G. E. (2006). Validation of the Spanish version of the Addenbrooke's Cognitive Examination in a rural community in Spain. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 21*(3), 239-245.

Gifford, D. R., & Cummings, J. L. (1999). Evaluating dementia screening tests: Methodologic standards to rate their performance. *Neurology*, *52*(2), 224-227.

Gregory, C. A., Orrell, M., Sahakian, B., & Hodges, J. R. (1997). Can frontotemporal dementia and Alzheimer's disease be differentiated using a brief battery of tests?. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *12*(3), 375-383.

Guerreiro, M., Silva, A. P. & Botelho, M. A. (1994). Adaptação à população portuguesa na tradução do "Mini Mental State Examination" (MMSE). *Revista Portuguesa de Neurologia*, 1, 9.

Haubois, G., Annweiler, C., Launay, C., Fantino, B., De Decker, L., Allali, G., & Beauchet, O. (2011). Development of a short form of Mini-Mental State Examination for the screening of dementia in older adults

with a memory complaint: A case control study. *BMC Geriatrics*, *11*(59), 1-5.

Hodkinson, H. M. (1972). Evaluation of a mental test scores for assessment of mental impairment in the elderly. *Age and Ageing, 1*(4), 233-238.

Iliffe, S., & Wilcock, J. (2009). Commissioning dementia care: Implementing the National Dementia Strategy. *Journal of Integrated Care*, 17 (4), 3-11.

Isaacs, B., & Kennie, A. T. (1973). The set test as an aid to the detection of dementia in old people. British Journal of Psychiatry, 122(575), 467-470.

Ishizaki, J., Meguro, K., Ambo, H., Shimada, M., Yamaguchi, S., Hayasaka, C., et al. (1998). A normative, community-based study of mini-mental state in elderly adults: The effect of age and educational level. *Journals of Gerontology-Series B Psychological Sciences and Social Sciences, 53*(6), P359-P363.

Ismail, Z., Rajji, T. K., & Shulman, K. I. (2010). Brief cognitive screening instruments: An update. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *25*(2), 111-120.

Jacova, C., Kertesz, A., Blair, M., Fisk, J. D., & Feldman, H. H. (2007). Neuropsychological testing and assessment for dementia. *Alzheimer's and Dementia, 3*(4), 299-317.

Kalbe, E., Kessler, J., Calabrese, P., Smith, R., Passmore, A. P., Brand, M., & Bullock, R. (2004). DemTect: A new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 19*(2), 136-143.

Knopman, D. S., DeKosky, S. T., Cummings, J. L., Chui, H., Corey-Bloom, J., Relkin, N., & Stevens, J. C. (2001). Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review): Report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology, 56*(9), 1143-1153.

Kokmen, E., Naessens, J. M., & Offord, K. P. (1987). A short test of mental status: Description and preliminary results. *Mayo Clinic Proceedings, 62*(4), 281-288.

Kokmen, E., Smith, G. E., Petersen, R. C., Tangalos, E., & Ivnik, R. C. (1991). The short test of mental status: Correlations with standardized psychometric testing. *Archives of Neurology*, *48*(7), 725-728.

Kuslansky, G., Buschke, H., Katz, M., Sliwinski, M., & Lipton, R. B. (2002). Screening for Alzheimer's disease: The memory impairment screen versus the conventional three-word memory test. *Journal of the American Geriatrics Society, 50*(6), 1086-1091.

Lessig, M. C., Scanlan, J. M., Nazemi, H., & Borson, S. (2008). Time that tells: Critical clock-drawing errors for dementia screening. *International Psychogeriatrics, 20*(3), 459-470.

Lezak, M., Howieson D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4a. ed.). New York: Oxford University Press

Lobo, A., Ezquerra, J., Gómez, F., Sala, J., & Seva, A. (1979). El Mini Examen Cognoscitivo: un test sencillo, práctico, para

detectar alteraciones intelectivas en pacientes médicos. *Actas Luso Españolas de Neurología y Psiquiatría, 3*, 189-192.

Lobo, A., Saz, P., Marcos, G., & Grupo ZARADEMP (2002). *Examen Cognoscitivo. Mini-Mental. Adaptación española.* Madrid: TEA Ediciones, S.A.

Lozano, M., Hernandez, M., Turro, O., Pericot, I., Lopez-Pousa, S., & Vilalta, J. (2009). Validacion del *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA): Test de cribado para el deterioro cognitivo leve. Datos preliminares. *Alzheimer. Realidad e Investigación en Demencias*, *43*, 4-11.

Mahieux, F., Michelet, D., Manifacier, M. J., Boller, F., Fermanian, J., & Guillard, A. (1995). Mini-Mental Parkinson: First validation study of a new bedside test constructed for Parkinson's disease. *Behavioural Neurology, 8*(1), 15-22.

Martínez de la Iglesia, J., Herrero, R.D., Vilches, M. C. O., Taberné, C. A., Colomer, C. A., & Luque, R. L. (2001). Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años*. Medicina Clínica, 117*(4), 129-134.

Mathuranath, P. S., Nestor, P. J., Berrios, G. E., Rakowicz, W., & Hodges, J. R. (2000). A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease a frontotemporal dementia*. Neurology, 55*, 1613-1620.

Mendez, M. F., Ala, T., & Underwood, K. L. (1992). Development of scoring criteria for the clock drawing task in Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, *40*(11), 1095-1099.

Meulen, E. F. J., Schmand, B., Van Campen, J. P., De Koning, S. J., Ponds, R. W., Scheltens, P., & Verhey, F. R. (2004). The seven minute screen: A neurocognitive screening test highly sensitive to various types of dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *75*(5), 700-705.

Milne, A., Culverwell, A., Guss, R., Tuppen, J., & Whelton, R. (2008). Screening for dementia in primary care: A review of the use, efficacy and quality of measures. *International Psychogeriatrics, 20*(5), 911-926.

Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R., & Hodges, J. R. (2006). The Addenbrooke's Cognitive Examination revised (ACE-R): A brief cognitive test battery for dementia screening. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 21*(11), 1078-1085.

Mulherin, S. A., & Miller, W. C. (2002). Spectrum bias or spectrum effect?. Subgroup variation in diagnostic test evaluation. *Annals of Internal Medicine, 137*(7), 598-602.

Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., et al. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society, 53*(4), 695-699.

National Institute for Health and Clinical Excellence/Social Care Institute for Excellence. (2006). *Dementia: Supporting*

People with Dementia and Their Cares in Health and Social Care. NICE Clinical Guidance 42. London, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence.

Noale, M., Limongi, F., & Minicuci, N. (2006). Identification of factorial structure of MMSE based on elderly cognitive destiny: The Italian longitudinal study on aging. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 21*(4), 233-241.

Perea, M. V., & Ladera, V. (2005). Evaluación neuropsicológica. En I. Morgado (Coord.), *Psicobiología: De los genes a la cognición y el comportamiento* (pp.217-254). Barcelona: Ariel Neurociencias, S.A.

Perea, M. V., Ladera, V., & Echeandía, C. (2006). *Neuropsicología. Libro de Trabajo.* (3a ed.). Salamanca: Amarú.

Pérez-Martinez, D.A., Baztán, J.J., González-Becerra, M., & Socorro, A. (2005). Evaluación de la utilidad diagnostica de una adaptación española del Memory Impairment Screen de Buschke para detectar demencia y deterioro cognitivo. *Revista de Neurologia*, 40 (11), 644-648.

Pérez-Martínez, D. A., Baztán, J. J., González-Becerra, M., & Socorro, A. (2003). Adaptación española de '*Memory Impairment Screen'*: una validación prospectiva y ciega. *Neurologia*, *18*, 543.

Peset, V., Puig, C., Martínez-Ruiz, E., Mazón, J., Menéndez, B., Lacruz, L., Lluch, V., & Lominchar-Espada, J. (2007). Experiencia con el Eurotest en la exploración neuropsicológica. Un test de cribado. *Revista de Neurología, 45*(1), 22-26.

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. *Archives of Neurology*, *56*(3), 303-308.

Pfeiffer, E. (1975). A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society, 23*(10), 433-441.

Powlishta, K. K., Von Dras, D. D., Stanford, A., Carr, D. B., Tsering, C., Miller, J. P., & Morris, J. C. (2002). The clock drawing test is a poor screen for very mild dementia. *Neurology, 59*(6), 898-903.

Prieto, G., Delgado, A. R., Perea, M. V., & Ladera, V. (2011). Funcionamiento diferencial de los ítems del test Mini-Mental en función de la patología. *Neurología, 26*(8), 474-480.

Rami, L., Molinuevo, J.L., Sanchez-Valle, R., Bosch, B., & Villar, A. (2007). Screening for amnestic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease with MT (Memory Alteration Test) in the primary care population. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 22*(4), 294-304.

Reilly, S., Challis, D., Burns, A., & Hughes, J. (2004). The use of assessment scales in Old Age Psychiatry Services in England and Northern Ireland. *Aging and Mental Health, 8*(3), 249-255.

Rouleau, I., Salmon, D. P., Butters, N., Kennedy, C., & McGuire, K. (1992). Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain and Cognition*, *18*(1), 70-87.

Ruchinskas, R. A., & Curyto, K. J. (2003). Cognitive screening in geriatric rehabilitation. *Rehabilitation Psychology, 48*(1), 14-22.

Sachs, G. A., Carter, R., Holtz, L. R., Smith, F., Stump, T. E., Tu, W., & Callahan, C. M. (2011). Cognitive impairment: An independent predictor of excess mortality a cohort study. *Annals of Internal Medicine*, *155*(5), 300-308.

Sarasola, D., De Luján-Calcagno, M., Sabe, L., Crivelli, L., Torralva, T., Roca, M., et al. (2005). El Addenbrooke's Cognitive Examination en Español para el diagnóstico de demencia y para la diferenciación entre enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. *Revista de Neurologia, 41*(12), 717-721.

Shulman, K. I. (2000). Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test?. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *15*(6), 548-561.

Shulman, K. I., Herrmann, N., Brodaty, H., Chiu, H., Lawlor, B., Ritchie, K., & Scanlan, J. M. (2006). IPA survey of brief cognitive screening instruments. *International Psychogeriatrics, 18*(2), 281-294.

Solomon, P. R., Hirschoff, A., Kelly, B., Relin, M., Brush, M., DeVeaux, R. D., & Pendlebury, W. W. (1998). A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Archives of Neurology, 55*(3), 349-355.

Stähelin, H. B., Monsch, A. U., & Spiegel, R. (1997). Early diagnosis of dementia via a two-step screening and diagnostic procedure. *International Psychogeriatrics, 9*(Suppl. 1), 123-130.

Sunderland, T., Hill, J. L., Mellow, A. M., Lawlor, B. A., Gundersheimer, J., Newhouse, P. A., & Grafman, J. H. (1989). Clock Drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *Journal of the American Geriatrics Society*, *37*(8), 725-729.

Tang-Wai, D. F., Knopman, D. S., Geda, Y. E., Edland, S. D., Smith, G. E., Ivnik, R. J., et al. (2003). Comparison of the Short Test of Mental Status and the Mini-Mental State Examination in Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology, 60*(12), 1777-1781.

Tapias-Merino, E., Puertas-Martín, V., Vera-García, C., Lora-Pablos, D., Revuelta-Alonso, A., & Bermejo-Pareja, F. (2010). Fiabilidad interobservador y test-retest de una versión española (MMSE-37) del test minimental de Folstein, adaptada a poblaciones de bajo nivel educativo. *Revista de Neurologia*, *50*(11), 646-652.

Tierney, M. C., Szalai, J. P., Dunn, E., Geslani, D., & McDowell, I. (2000). Prediction of probable Alzheimer disease in patients with symptoms suggestive of memory impairment: Value of the mini-mental state examination. *Archives of Family Medicine, 9*(6), 527-532.

Tombaugh, T. N., & McIntyre, N. J. (1992). The Mini-Mental State Examination: A comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society, 40*(9), 922-935.

Vilalta-Franch, J., Llinás-Regla, J., & López-Pousa, S. (1996). *Resultados del Mini Examen Cognitivo como un instrumento de muestreo en los estudios epidemiológicos de demencia, 11*(5), 166-169.

Werner, P., Heinik, J., Mendel, A., Reicher, B., & Bleich, A. (1999). Examining the reliability and validity of the Hebrew version of the Mini Mental State Examination. *Aging Clinical and Experimental Research, 11*(5), 329-334.

Wiltgen, B. J., Brown, R. A. M., Talton, L. E., & Silva, A. J. (2004). New circuits for old memories: The role of the neocortex in consolidation. *Neuron, 44*(1), 101-108.

Wolf-Klein, G. P., Silverstone, F. A., Levy, A. P., & Brod, M. S. (1989). Screening for Alzheimer's disease by Clock Drawing. *Journal of the American Geriatrics Society*, *37*(8), 730-734.

Xu, G., Meyer, J.S., Thornby, J., Chowdhury, M., & Quach, M. (2002). Screening for mild cognitive impairment (MCI) utilizing combined mini-mental-cognitive capacity examinations for identifying dementia prodromes. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 17*(11), 1027-1033.

Resumen

Un alto porcentaje de la población mayor de 50 años manifiesta pérdida subjetiva de memoria con ausencia en muchos de ellos de una alteración objetiva de la misma. Se ha sugerido que la enfermedad de Alzheimer (EA) puede iniciarse como un deterioro cognitivo leve (DCL). Se analizan los diferentes subtipos de DCL, considerando que sólo algunos de ellos resultan en una EA. Se subraya que existen dos estrategias de evaluación cognoscitiva: las pruebas de tamizaje, y las evaluaciones extensas. A pesar de los avances conceptuales y diagnósticos en el área del envejecimiento desde la perspectiva neuropsicológica, se estima que un porcentaje significativo de los casos de demencia no son diagnosticados en las etapas iniciales.

Palabras clave: Deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, evaluación neuropsicológica.

Deterioro Cognitivo Leve: Definición y Clasificación

Mónica Rosselli

Department of Psychology, Florida Atlantic University. Boca Raton, Florida, EE.UU.

Alfredo Ardila

Department of Communication Sciences and Disorders, Florida International University. Miami, Florida, EE.UU.

Correspondencia: Dra. Mónica Rosselli, Ph.D. Department of Psychology, Charles Schmidt College of Science, Florida Atlantic University, 2912 College Ave., Davie, FL 33314-7714. Correo electrónico: mrossell@fau.edu

Mild Cognitive Impairment: Definition and Classification

Summary

A significant percentage of the population over 50 years presents a subjective memory loss; in many of these cases it is not possible to demonstrate objective memory impairment. It has been suggested that Alzheimer's disease (AD) can begin with a mild cognitive impairment (MCI). Different subtypes of MCI are analyzed, emphasizing that only some of them eventually become an AD. It is pointed out that two different cognitive testing strategies can be used: screening and extended testing. Regardless of the significant conceptual and diagnostic advances in aging research from the neuropsychological perspective, it is

considered that a significant percentage of dementia cases are not diagnosed in the initial stages.

Key words: Mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, neuropsychological evaluation.

Introducción

Los cambios cognitivos asociados con la edad se reflejan principalmente en una disminución en la velocidad y en la eficiencia del procesamiento intelectual, que se observa desde aproximadamente la quinta década de vida y que tiende a acentuarse en décadas ulteriores. Estos cambios intelectuales pueden reflejar un envejecimiento normal (benigno) o un envejecimiento anormal (demencia). El primero supondría un proceso de "desarrollo" cerebral normal y se relacionaría con los cambios cerebrales típicos de la senectud; el segundo por el contrario sería resultante de cambios atípicos en la histología cerebral.

Un alto porcentaje de la población mayor de 50 años manifiesta pérdida subjetiva de memoria con ausencia en muchos de ellos de una alteración objetiva de la misma. Desde 1986 el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América propuso utilizar el diagnóstico de deterioro de memoria asociado con la edad basado en las diferencias que se observan en las normas de pruebas de memoria entre individuos seniles y adultos jóvenes. Esta entidad está incluida dentro del DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) como *Deterioro Cognitivo Asociado con la Edad* ya que los cambios mentales que se registran con la edad no son exclusivos de la esfera mnésica y también pueden incluir otros dominios cognitivos. La descripción clínica que se hace de esta condición en el DSM-IV-TR es sin embargo muy general y no incluye características específicas. Los individuos con este diagnóstico presentarían una preocupación por sus cambios subjetivos de memoria pero estos estarían objetivamente dentro de las normas para la edad del paciente.

La asociación entre quejas subjetivas de memoria y un deterioro anormal es confusa y su investigación ha arrojado resultados contradictorios. Así por ejemplo, algunos autores no encuentran ninguna relación significativa entre ellas y el desempeño en pruebas objetivas (Lautenschlager et al., 2005), mientras que otros indican deterioro cognitivo leve en un porcentaje alto de los individuos que manifiestan tener problemas de memoria (Gallassi et al., 2010); más aún, otros autores enfatizan la importancia de las quejas subjetivas de memoria como el primer síntoma de un proceso demencial. Esta asociación en consecuencia, continúa siendo polémica.

Deterioro cognitivo leve

Existe también un área gris entre aquellos individuos que se encuentran en el límite inferior de la curva del funcionamiento cognitivo normal y aquellos que se encuentran al inicio de una demencia; particularmente una demencia degenerativa asociada con la enfermedad de Alzheimer (EA); o que están sufriendo un Deterioro Cognitivo Leve (DCL). Más aun la frontera entre DCL y las etapas tempranas de una EA es igualmente frágil debido a la falta de consistencia en los puntajes de corte y a la variabilidad de las pruebas diagnósticas utilizadas (Craik & Salthouse, 1992). Para complicar las cosas aun más, algunos autores consideran que el DCL no existe

como entidad clínica (Gauthier & Touchon, 2005; Milwain. 2000).

El diagnóstico de DCL (Flicker, Ferris, & Reisberg, 1991; Petersen, 1995), motivado por la necesidad de encontrar individuos en riesgo de desarrollar demencia, incluye la presencia de quejas subjetivas de memoria con correspondientes dificultades en pruebas objetivas pero con conservación del funcionamiento cognitivo general y sin señales de alteración en el funcionamiento de las actividades de la vida diaria que impidan una vida independiente; es decir, la esencia del DCL es una alteración de memoria sin que exista una demencia. El diagnóstico de demencia, por otro lado, implica deterioro en otras áreas además de la memoria tales como en las habilidades espaciales o en las funciones ejecutivas, que limitarían el funcionamiento del individuo en el diario vivir. Para algunos autores el DCL es simplemente el inicio de un deterioro que termina en demencia (Morris et al., 2001). Para otros sin embargo, no todos los casos de DCL entrarían dentro de este progresivo detrimento cognitivo. Smith y Rush (2006) estiman que solamente un 12 % de los individuos con DCL terminan en un proceso demencial. Otros autores reportan porcentajes aun más bajos, de solo 2-4%. El amplio rango de este porcentaje en los diferentes estudios es comprensible dada la variabilidad en el tipo de población incluida, el rango de edad de los participantes, las pruebas neuropsicológicas utilizadas, el punto de corte de “anormalidad” utilizado y el subtipo de DCL que se incluye. Además, se han identificado diversas causas para el DCL, en las que se pueden incluir condiciones neurológicas tanto degenerativas como vasculares (Román & Pascual, 2012) resultando en perfiles cognitivos variados.

El Instituto Nacional de Envejecimiento de los Estados Unidos y su asociación de Alzheimer presentaron últimamente unas recomendaciones para el diagnostico del DCL causado por la enfermedad de Alzheimer (Albert et al., 2011). Proponen estos autores dentro de las características clínicas centrales evidencia de cambios cognitivos en comparación con un nivel anterior de funcionamiento, alteraciones en una o más de las funciones cognitivas y alteraciones sutiles en el funcionamiento de la vida diaria que no requieren de asistencia y supervisión externa y que permiten al paciente mantener una vida social y laboral independiente.

Recientemente se han descrito también varios subtipos de DCL con diferentes perfiles neuropsicológicos (Ravaglia et al., 2008) y variaciones en el nivel de severidad: (a) El primer subtipo, correspondería al DCL clásico con alteraciones objetivas únicamente en la memoria; (b) el segundo grupo de DCL no incluiría alteraciones de memoria sino dificultades en algún otro dominio cognitivo, dentro de los que se incluyen atención, lenguaje, funciones ejecutivas o funciones visoespaciales): (c) El tercero implicaría trastornos en al menos dos dominios cognitivos. Aparentemente los amnésicos puros rara vez evolucionan a una demencia mientras aquellos con deterioro en la memoria y en otras áreas presentan un riesgo incrementado de demencia. Igualmente el DCL con defectos atencionales aislados o combinados está altamente asociado con una demencia ulterior. Reportes recientes utilizando neuroimagen validan la variabilidad de DCL demostrando diferencias cerebrales estructurales entre los distintos subtipos (Bosch et al., 2012; Delano-Wood et al., 2009).

La clasificación adoptada por el grupo internacional de DCL (Winblad et al., 2004) propone entonces un esquema clasificatorio que se inicia con la decisión de si el paciente presenta un DCL amnésico o uno no amnésico y seguidamente determinar si la función cognoscitiva está alterada en un solo domino -DCL simple o en varios formando un DCL múltiple. Cada uno de estos tipos de DCL podría reflejar una etiología diferente que distinguiría su evolución. Así por ejemplo, el DCL amnésico simple podría evolucionar a una EA mientras que el mismo pero múltiple podría incluir una etiología combinada degenerativa y vascular. El DCL no amnésico simple podría asociarse con una demencia fronto-temporal. Sin embargo la validez predictiva de los subtipos de DCL que existe hoy en día en los diversos estudios longitudinales es aun limitada y en ocasiones contradictoria (Busse, Angermeyer, & Riedel-Heller, 2006)

Para realizar un adecuado diagnóstico temprano de demencia y establecer el diagnóstico diferencial entre DCL y envejecimiento normal, el clínico tiene que obtener del paciente tres perfiles: neuropsicológico, afectivo-emocional y funcional.

~Perfil neuropsicológico

Como se mencionó, el perfil neuropsicológico de los pacientes con DCL es heterogéneo. Aquellos con DCL amnésico presentan alteraciones específicamente en pruebas de memoria, fundamentalmente en aquellas pruebas que evalúan memoria declarativa de tipo episódico y semántico, presentando dificultades no solo en la consolidación de nuevas huellas de memoria sino también en el recobro diferido de esta información (Cuetos, Rodríguez-Ferreiro, & Menéndez, 2009; Perri, Carlesimo, Serra, & Caltagirone, 2009). Se han definido dos perfiles neuropsicológicos en este grupo de pacientes. El primero presentaría un defecto primario en la formación de nuevas huellas de memoria mientras que en el segundo el problema no se encontraría en el almacenamiento sino en la recuperación o en el acceso a la información que ya está almacenada.

Otra característica de la memoria en pacientes con EA temprana y DCL es la carencia de estrategias de asociación semántica en el aprendizaje de palabras (Perri et al., 2009). La mayoría de las personas para facilitar el aprendizaje de palabras las agrupan según su contenido semántico. Esta estrategia se disminuye y aun desaparece en casos de envejecimiento patológico. Los pacientes con DCL presentan además una susceptibilidad mayor a la interferencia proactiva y retroactiva (Loewenstein et al., 2004) Las intrusiones son otra característica observada en DCL y en las etapas tempranas de la EA. Una intrusión es la producción equivocada del nombre de un objeto que no se encontraba en la lista que debía ser recordada. La presencia de interferencia e intrusiones sugieren un proceso de almacenamiento incompleto y puede ser una manifestación sutil de un deterioro patológico. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que estas pueden observarse en el envejecimiento normal y que la diferencia con una etiología patológica estaría fundamente en el número de intrusiones más que en la presencia de las mismas intrusiones. Loewenstein et al. describen dos tipo de intrusiones: la sustitución del nombre del objeto por uno semejante en su función; por ejemplo “encendedor” en lugar de “fósforos”; o la sustitución del nombre del objeto por una

palabra que pertenece a una categoría semánticamente supraordenada por ejemplo “joya” en lugar de “anillo”.

Las dificultades de memoria en el DCL no necesariamente son exclusivas de la esfera verbal y se pueden presentar también en pruebas no verbales, aun cuando la alteración en estas últimas se observa con una frecuencia menor.

Los pacientes con el tipo DCL asociado con defectos en funciones ejecutivas tienen dificultades para planear y solucionar problemas, al igual que un decremento en su control atencional y memoria operativa (Brandt et al., 2009). Problemas en la función ejecutiva se han descrito también en las etapas iniciales de la EA y se han relacionado con las dificultades de orientación espacial. Twamley, Ropacki y Bondi (2006) revisaron las alteraciones preclínicas en la EA encontradas en 73 artículos científicos y hallaron que una amplia gama de dominios cognitivos pueden sufrir cambios sutiles antes de florecer la demencia; tales defectos tenues incluyen la memoria, la atención, el conocimiento semántico, las funciones ejecutivas y la velocidad en el procesamiento de la información. Otros estudios han confirmado la presencia de precursores atencionales y en la función ejecutiva años antes del diagnóstico de EA (Rapp & Reischies, 2005).

El valor predictivo del DCL como factor de riesgo de demencia ha sido cuestionado por el alto porcentaje de individuos que después de haber recibido este diagnóstico vuelven a los criterios de normalidad cognoscitiva unos años después. Por ejemplo, Larriue et al. (2002) encuentra que 43% de los pacientes con DCL retornaron a la normalidad 5 años después. Perri et al. (2009) encontraron que los pacientes que retornan a la normalidad se caracterizan por dificultades en el recobro y no en la consolidación de memoria explícita, mientras que aquellos que no mejoran tienen mayores dificultades en el almacenamiento de nueva información. Albert y colaboradores (2011) sugieren cuando es posible incorporar información sobre marcadores biológicos sugestivos de Alzheimer (como por ejemplo depósitos de la proteína beta amiloidea) para definir la etiología del DCL y propiciar un manejo terapéutico adecuado.

La Tabla 1 incluye algunas pruebas neuropsicológicas que han demostrado sensibilidad al diagnóstico y clasificación del DCL (Rosselli & Ardila, 2010).

~Perfil afectivo-emocional

El segundo aspecto importante que se debe considerar en la evaluación es el componente afectivo-emocional. La depresión es una causa frecuente de alteraciones de memoria en la senectud y se ha encontrado una alta asociación entre síntomas de depresión y DCL (Apostolova & Cummings, 2008). El manejo farmacológico de la depresión puede ayudar a mejorar los síntomas cognitivos ya que muchos de los pacientes con DCL que se recupera frecuentemente puntuaban alto en escalas de depresión.

Desafortunadamente no se ha establecido un batería neuropsicológica específica para diagnosticar DCL o EA en sus estados iniciales. En este momento la identificación de estas dos condiciones depende del tipo y el número de pruebas neuropsicológicas que se utilicen, al igual que del criterio clínico utilizado. Dado que DCL y los estadios iniciales del EA se pueden caracterizar por defecto en diversas áreas cognoscitivas se recomienda que cualquier paciente en quien se le sospeche un

envejecimiento patológico debe recibir una evaluación neuropsicológica completa con el fin determinar no solamente sus dificultades sino también sus fortalezas. La Figura 1 esquematiza las posibilidades diagnósticas una vez se obtenga el perfil neuropsicológico y partiendo de las quejas subjetivas del paciente.

Tabla 1.

Algunas pruebas neuropsicológicas frecuentemente utilizadas en el diagnóstico de DCL. El paciente debe puntuar por lo menos una desviación estándar por debajo de la media esperada para su edad y su nivel de escolaridad. Se presentan solamente las referencias que valida esta prueba en población con DCL tanto angloparlante cono hispanohablante.

Tipo	Prueba neuropsicológica	Referencia de DCL
Amnésico		
	Verbal. • Recobro diferido de la subprueba de memoria lógica WMS-R • Prueba de aprendizaje verbal de Rey • Subprueba de Pares Asociados WMS-R • Reconocimiento de caras famosas • Prueba de interferencia semántica en el recuerdo de objetos comunes Visual • Benton Visual Retention Test • Figura Compleja de Rey (recobro deferido)	Ravaglia et al., 2008; Brandt et al., 2009 ; Larrieu et al., 2002 ;, Saunders & Summers, 2010 En población hispanohablante: Cuetos et al., 2009; Loewenstein et al., 2004
No Amnésico		
Lingüístico	Prueba de denominación de Boston	Ravaglia et al., 2008 Población hispanohablante con DCL: Serrano et al., 2001
Visoespacial	Dibujo de un reloj	Ravaglia et al., 2008; Umidi et al., 2009
Ejecutivo	• Fluidez verbal fonológica (FAS) • Fluidez verbal semántica (animales, frutas y vegetales) • Torre de Londres • WAIS Dígito-Símbolo • Prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin • Pruebas de control inhibitorio (*Go-no-go)* • Prueba de Stroop	Ravaglia et al., 2008; Bélanger & Belleville, 2009; Borkowska et al., 2009 En población hispanohablante: Cuetos et al., 2009

Atención/memoria operativa	• Tiempo en segundos de la Prueba de Rastreo-B (Trails B) menos el tiempo en la Prueba de Rastreo A (Trails A). • Subpruebas de memoria operativa y de atención del CANTAB • Dígitos en regresión	Ravaglia et al., 2008; Saunders & Summers, 2010

Dentro de las escalas de la depresión mas frecuentemente utilizadas en pacientes de la tercera edad se cuentan la Escala Geriátrica de Depresión y la escala revisada del Centro de Estudios de Epidemiología. Estas dos escalas han sido utilizadas en poblaciones hispanohablantes en EEUU, Europa y Latinoamérica (ver Reuland et al., 2009**,** para una revisión de la validez de estas escalas en español).

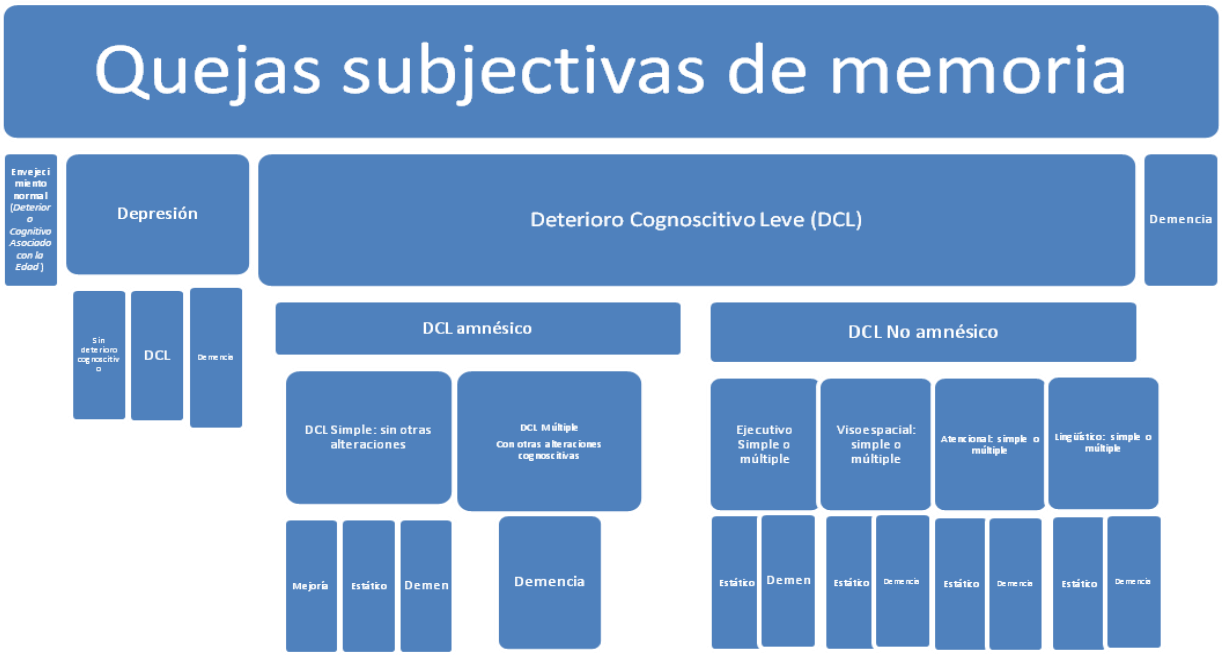


Figura 1. Esquema de los posibles diagnósticos originados con el perfil neuropsicológico partiendo de las quejas subjetivas de memoria (tomado de Rosselli & Ardila, 2010).

~Perfil de la actividad funcional

El tercer componente que se debe incluir cuando se sospecha un cuadro demencial es determinar cómo está funcionando el paciente en las actividades de la vida diaria. Dentro del diagnóstico diferencial entre demencia temprana y DCL se incluye la alteración en la primera y la preservación en la segunda de las habilidades para funcionar en actividades complejas de la vida diaria (por ejemplo, la utilización de medios de transporte, el manejo de las finanzas, etc.). Es por ello necesario incluir dentro de la evaluación neuropsicológica un

instrumento de evaluación de las mismas. Existen dos tipos de de escalas funcionales; aquellas que evalúan las funciones básicas de la vida diaria (bañarse, comer, ir al baño sin ayuda, etc.) y aquellas que evalúan funciones más complejas (como el manejo financiero, y el uso de los medios de transporte). Las primeras estarían alteradas únicamente en casos de niveles de demencia moderados o graves mientras que las segundas podrían mostrar algunos cambios en las etapas iniciales de una demencia (Ríos et al., 2001).

Por definición, el DCL no debe asociarse con alteraciones en el funcionamiento de la vida diaria. Sin embargo, recientemente se ha sugerido que algunos individuos con DCL presentan dificultades en el funcionamiento diario. Por ejemplo, Binegar et al. (2009) encontraron que el uso del transporte público, la preparación de comidas y el manejo diario de las finanzas y de las dosis de las medicaciones puede modificarse en casos de DCL. Es probable que estos pacientes sean quienes evolucionan posteriormente a un cuadro demencial. Aunque este criterio se satisface en la práctica clínica preguntándole al paciente o a su familiar sobre la integridad del funcionamiento del diario vivir, se ha demostrado que la inclusión de una prueba objetiva de actividad funcional incrementa la precisión diagnóstica. El uso de una prueba funcional además una prueba de tamizaje cognitivo incrementa la sensibilidad para diagnosticar un envejecimiento patológico (Tappen, Rosselli, & Engstrom, 2010).

Pruebas de tamizaje

En los últimos diez años ha habido un interés creciente para detectar cuadros demenciales en etapas tempranas mediante pruebas neuropsicológicas sencillas llamadas de tamizaje o cribado. Estas pruebas son fáciles de administrar e interpretar, y están diseñadas para que profesiones de la salud, no necesariamente expertos en funciones cognoscitivas, obtengan un criterio objetivo para decidir si el paciente necesita o no una evaluación exhaustiva de la función cognoscitiva.

Existen beneficios importantes para el individuo, la familia y la sociedad en la detección temprana del deterioro cognitivo. En primer lugar se abre la posibilidad de detenerlo o retrasarlo con tratamiento farmacológico (Rivas-Vázquez, Méndez, Rey, & Carrazana, 2004), y en el caso de demencias tratables, aun revertirlo. Además, se ha encontrado efectividad en la implementación de intervenciones cognitivas. Otros beneficios incluyen la posibilidad del paciente para decidir sobre su propio futuro financiero y los cuidados médicos deseados.

Desafortunadamente carecemos aun de las herramientas diagnósticas válidas y se estima que al menos la mitad de los casos de demencia no son diagnosticados en las etapas iniciales. Únicamente una cuarta parte de las personas que sufren demencia reciben tratamiento en la etapa inicial que es en la que se considera que las medicaciones pueden ser tener algún efecto positivo.

Es por eso que las pruebas de tamizaje tienen un enorme potencial. Una prueba de tamizaje adecuada deben incluir los siguientes aspectos: en primer lugar debe ser de administración y calificación rápida, y debe ser sensibles a cambios cognitivos en etapas iniciales de un envejecimiento patológico. Una alta sensibilidad permite detectar muchos casos en etapas iniciales y una especificidad alta minimiza el número innecesario de casos que son enviados para evaluación ulterior (Parker & Philp,

2004). Otro aspecto importante es que deben estar validadas para el grupo cultural y educativo al que pertenece el paciente. Simples traducciones de pruebas sin adaptación lingüística y cultural pueden llevar a un diagnóstico equivocado. El amplio rango en el porcentaje de demencia a través de los países de Latinoamérica ha sido interpretado por algunos autores como resultante al menos en parte a diferencias en la validez de las pruebas cognoscitivas utilizadas (Nitrini et al., 2009).

Conclusiones

La evaluación neuropsicológica se requiere para distinguir los cambios cognitivos asociados con la edad que pueden reflejar bien sea un envejecimiento normal (benigno) o un envejecimiento anormal (demencia). Tal diagnóstico diferencial es especialmente importante en las etapas iniciales de un posible proceso demencial. Se ha sugerido que la EA puede iniciarse con un DCL, aunque tal concepto sigue siendo discutible. Se ha propuesto la existencia de diferentes subtipos de DCL, considerando que solo algunos de ellos resultan en una EA. Existen dos estrategias de evaluación cognoscitiva: las pruebas de tamizaje, y las evaluaciones extensas. Sin embargo, no sólo se requiere un examen intelectual, sino también un análisis del perfil afectivo y funcional del sujeto.

A pesar de los avances conceptuales y diagnósticos en el área del envejecimiento desde la perspectiva neuropsicológica, se estima que más del 50% de los casos de demencia no son diagnosticados en las etapas iniciales dada la ausencia de herramientas diagnosticas válidas, y las limitaciones atencionales existentes en la mayoría de los países. .

Referencias

Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., et al. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute of Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270-279.

American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (texto revisión). Washington, D.C: Autor.

Apostolova, L. G., & Cummings, J. L. (2008). Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: A systematic review of the literature. *Dementia and Geriatric Cognitive Disordorder, 25*(2), 115-126.

Bélanger, S., & Belleville, S. (2009). Semantic inhibition impairment in Mild Cognitive Impairment: A distinctive feature of upcoming cognitive decline?*Neuropsychology, 23*, 592-606.

Binegar, D. L., Hynan, L. S., Lacritz, L. H., Weiner, M. F., & Cullum, C. M. (2009). Can a direct IADL measure detect deficits in persons with MCI? *Current Alzheimer Research, 6*(1), 48-51.

Borkowska, A., Drozdz, W., Jurkowski, P., & Rybakowski, J. K. (2009). The Wisconsin Card Sorting Test and the N-back test in mild cognitive impairment and elderly depression. *World Journal of Biological Psychiatry, 10*(4 Pt 3), 870-876.

Bosch, B., Arenaza-Urquijo, E.M., Rami, L., Sala-Llonch, R., Junqué, C., Solé-Padullés, C., Peña-Gómez, C. , Bargalló, N., Molinuevo, J. L., & Bartrés-Faz, D. (2012).

Multiple DTI index analysis in normal aging, amnestic MCI and AD. Relationship with neuropsychological performance *Neurobiology and Aging,* 33(1):61-74.

Brandt, J., Aretouli, E., Neijstrom, E., Samek, J., Manning, K., Albert, M. S., & Bandeen-Roche, K. (2009). Selectivity of executive function deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychology, 23*, 607-618.

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.

Craik, F. I. M., & Salthouse, T. A. (1992). *The handbook of aging and cognition*. Hillsdale: Erlbaum.

Cuetos, F., Rodríguez-Ferreiro, J., & Menéndez, M. (2009). Semantic markers in the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 28*(3), 267-274.

Delano-Wood, L., Bondi, M. W., Sacco, J., Abeles, N., Jak, A. J., Libon, D. J. & Bozoki, A. (2009). Heterogeneity in mild cognitive impairment: Differences in neuropsychological profile and associated white matter lesion pathology. *Journal of the International Neuropsychological Society, 15*, 906-914.

Flicker, C., Ferris, S. H., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia. *Neurology, 41*, 1006-1009.

Gallassi, R., Oppi, F., Poda, R., Scortichini, S., Stanzani, M., Marano, G., & Sambati, L. (2010). Are subjective cognitive complaints a risk factor for dementia? *Neurological Sciences, 31*(3), 327-336.

Gauthier, S., & Touchon, J. (2005). Mild cognitive impairment is not a clinical entity and should not be treated. *Archives of Neurology, 62*, 1164-1166.

Lautenschlager, N. T., Flicker, L., Vasikaran, S., Leedman, P., & Almeida, O. P. (2005). Subjective memory complaints with and without objective memory impairment: Relationship with risk factors for dementia. *American Journal of Geriatric Psychiatry, 13*, 731-734.

Larrieu, S., Letenneur, L., Orgogozo, J.M., Fabrigoule, C., Amieva, H., Le Carret, N., Barbeger-Gateau, P., & Dartigues, J. F. (2002). Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology, 59*, 1594–1599.

Loewenstein, D. A., Acevedo, A., Luis, C., Crum, T., Barker, W. W., & Duara, R. (2004). Semantic interference deficits and the detection of mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment without dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society, 10*, 91-100.

Milwain, E. (2000). Mild cognitive impairment: Further caution. *The Lancet, 355*, 1018.

Morris, J. C., Storandt, M., Miller, J. P., McKeel, D. W., Price, J. L., Rubin, E. H., & Berg, L. (2001). Mild cognitive impairment represents early stage Alzheimer disease. *Archives of Neurology, 58,* 397-405.

Nitrini, R., Bottino, C. M., Albala, C., Custodio, T., Capuñay, N. S., Ketzoian, C.,

et al. (2009). Prevalence of dementia in Latin America: A collaborative study of population-based cohorts. *International Psychogeriatrics, 21*(4), 622-630.

Parker, C., & Philp, I. (2004). Screening for cognitive impairment among older people in black and minority ethnic groups. *Age and Ageing, 33*(5), 447-452.

Perri, R., Carlesimo, G. A., Serra, L., & Caltagirone, C. (2009). Early diagnosis group of the Italian interdisciplinary network on Alzheimer's disease. When the amnestic mild cognitive impairment disappears: Characterisation of the memory profile. *Cognitive and Behavioral Neurology, 22*(2), 109-116.

Petersen, R. C. (1995). Normal aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease. *Neurologist, 1,* 326-344.

Rapp, M. A., & Reischies, F. M. (2005). Attention and executive control predict Alzheimer disease in late life. *American Journal General Psychiatry*,*13*, 134-141.

Ravaglia, G., Forti, P., Montesi, F., Lucicesare, A., Pisacane, N., Rietti, E., et al. (2008). Mild cognitive impairment: Epidemiology and dementia risk in an elderly Italian population. *Journal of the American Geriatric Society, 56*(1), 51-58.

Reuland, D. S., Cherrington, A., Watkins, G.S,. Bradford, D.W,. Blanco, R. A. & Gaynes, B. N. (2009). Diagnostic accuracy of Spanish language depression-screening instruments *Annals of Family Medicine, 7*, 455-462.

Ríos, L. F.. Pascual, S., Santos, E., López, T., Fernández, I., Navas, T., Casadevall, C., & Tejero, F. (2001). Memoria de trabajo y actividades complejas de la vida diaria en el estadio inicial de la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurologia, 33*, 719-722.

Rivas-Vazquez, R. A., Méndez, C., Rey, G. J., & Carrazana, E. J. (2004). Mild cognitive impairment: New neuropsychological and pharmacological target. *Archives of Clinical Neuropsychology, 19*(1), 11-27.

Román, G., & Pascual, B. (2012). Demencia vascular y deterioro cognitivo de origen vascular. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatria y Neurociencias, 12*(1), 201-216.

Rosselli, M., & Ardila, A. (2010). Detección temprana de la demencia desde la perspectiva neuropsicológica. *Acta Neurológica Colombiana*, *26*, 59-68.

Saunders, N. L, & Summers, M.J. (2010). Attention and working memory deficits in mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 32*(4), 350-357.

Serrano, C., Allegri, R.F., Drake, M., Butman, J., Harris, P., Nagle, C., & Ranalli, C. (2001). Versión corta en español del test de denominación de Boston: Su utilidad en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Neurológica Argentina, 33*(7), 624-627.

Smith, G., & Rush, B. K. (2006). Normal aging and mild cognitive impairment. En D. K. Attix, & K. A. Welsh-Bohmer (Eds.), *Geriatric neuropsychological assessment and intervention* (pp. 123-145). New York, NY: Guilford.

Umidi, S., Trimarchi, P.D., Corsi, M., Luzzati, C., & Annoni, G. (2009). Clock drawing test (CDT) in the screening of mild cognitive impairment (MCI). *Archives of Gerontology and Geriatrics, 49* (Suppl. 1), 227-229.

Tappen, R. M., Rosselli, M., & Engstrom, G. (2010). Evaluation of the Functional Activities Questionnaire (FAQ) in cognitive screening across four American ethnic groups. *Clinical Neuropsychology, 24*(4), 646-661.

Twamley, E. W., Ropacki, S. A., & Bondi, M. W. (2006). Neuropsychological and neuroimaging changes in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society, 12*(5), 707-735.

Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.O, et al. (2004). Mild cognitive impairment -beyond ontroversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine, 256*, 240-246.

Enfermedad de Alzheimer Familiar

Francisco Lopera

Grupo de Neurociencias de Antioquia, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Dr. Francisco Lopera Restrepo. Calle 62 # 52-59, Torre 1, Piso 4, Laboratorio 411. Sede de Investigaciones Universitarias (SIU). Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Teléfono 219-64-44. Correo electrónico: flopera@une.net.co

Resumen

La enfermedad de Alzheimer Familiar es un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta la memoria y todas las funciones cognitivas y que generalmente se presenta en forma esporádica pero en aproximadamente un 10% de los pacientes se manifiesta en forma familiar. Las formas familiares pueden tener una edad de inicio tardío o precoz. EL Alzheimer familiar de inicio precoz antes de los 65 años de edad tiene un patrón de herencia mendeliano autosómico dominante y puede ser causado por mutaciones en el gen de la PPA, PS1 O PS2. La presencia del alelo ApoE4 es el factor de susceptibilidad genética universalmente más reconocido en el Alzheimer esporádico. Se han descrito otros genes de susceptibilidad en el Alzheimer esporádico y hoy en día se considera que la enfermedad de ALZHEIMER familiar de inicio precoz está determinada por una GENÈTICA SIMPLE (Mendeliana) mientras que la mayor parte de los casos de ALZHEIMER con presentación esporádica está influenciado por una genética compleja con múltiples factores de susceptibilidad en interacción con factores medioambientales. Lo interesante de la enfermedad de ALZHEIMER familiar es que permite hacer un seguimiento del curso de la enfermedad desde la fase preclínica del trastorno, pasando por los diferentes estados evolutivos de la enfermedad tales como el pre-deterioro cognitivo leve, DCL, Demencia y muerte. Esta forma de enfermedad de Alzheimer ofrece también una oportunidad para iniciar la era de los estudios de terapias preventivas para la enfermedad de Alzheimer que podría brindar en el futuro una esperanza a los 30 millones de personas con ALZHEIMER

esporádico en el mundo. La razón para conservar esta esperanza es que el ALZHEIMER familiar se comporta de manera muy similar a la forma esporádica, la única diferencia es que en el ALZHEIMER familiar hay una presentación más agresiva de los síntomas y mayores niveles de depósitos de especies largas de beta amiloide en especial AB42. Por lo tanto se tiene la esperanza de que los secretos que revele la ventana de estudio del Alzheimer Familiar podrían extrapolarse algún día a las formas esporádicas de la enfermedad.

Palabras clave: Alzheimer, riesgo familiar, genética, ApoE4.

Familial Alzheimer's Disease

Summary

Familial Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder that affects memory and all cognitive functions and is usually present as sporadic but approximately 10% of patients presented in familiar form. Family forms may have a late age of onset or early. The early-onset familial Alzheimer's before age 65 has a pattern of autosomal dominant Mendelian inheritance and can be caused by mutations in the genes APP, PS1 or PS2. The presence of the ApoE4 alleleis a genetic susceptibility factor most universally recognized in sporadic Alzheimer's disease. Described other susceptibility genes in sporadic Alzheimer's and today is considered the disease of early onset familial Alzheimer is determined by a simple genetic (Mendelian) while the majority of cases of sporadic Alzheimer presentation is influenced by a complex genetic susceptibility to multiple factors interacting with environmental factors. The interesting thing about the familial Alzheimer'sdisease is that it allows to track the course of the disease from the preclinical phase of the disorder, through different developmental stages of the disease such as pre-mild cognitive impairment, MCI, dementia and death. This form of Alzheimer's disease also provides an opportunity to begin the era of studies of preventive therapies for Alzheimer's disease could provide in the future hope to the 30 million of people with Alzheimer sporadic in the world. Thereas onto keep this hope is that the family ALZHEIMER behaves very similar to the sporadic form, the only difference is that in the familial Alzheimer is a more aggressive presentation of symptoms and higher levels of deposits of amyloid beta long species especially Ab42. Therefore it is hoped that the window that reveals secrets of Alzheimer's study could be extrapolated to the sporadic forms.

Key words: Alzheimer, familiar risk, genetic, ApoE4.

Alzheimer familiar: Definición del término

El término *"enfermedad de Alzheimer familiar"* (EAF), se utiliza cuando dos o más personas en la misma familia se ven afectadas por la enfermedad. El primer caso de enfermedad de Alzheimer familiar con estudios neuropatológicos se informó en 1932 (Schottky, 1932). Desde entonces, más de 500 familias se han descrito con un patrón autosómico dominante. En 1979, Cook y sus colegas informaron de tres familias y sugirieron un vínculo entre la enfermedad de Alzheimer familiar y las familias y sugirieron un vínculo entre la

enfermedad de Alzheimer familiar y la demencia transmisible. Entre las familias, había un paciente con diagnóstico histológico confirmado de la enfermedad de Alzheimer, cuya hermana había sufrido de encefalopatía espongiforme bovina (Cook, Ward, & Austin, 1979). Diez años más tarde, Bird, Sumi y sus colegas (1989) sugirieron heterogeneidad genética al describir la variedad de características clínicas y neuropatológicas en 180 personas con demencia a partir de 24 familias con enfermedad de Alzheimer familiar, con al menos dos generaciones afectadas y confirmación neuropatológica en 1 caso.

Aspectos epidemiológicos

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es el trastorno neurodegenerativo más común y la forma más frecuente de demencia, se caracteriza por una pérdida progresiva de memoria y deterioro de otras funciones cognitivas y actualmente se estima que más de 35millones de personas en el mundo están afectadas (Querfurth & LaFerla, 2010). La prevalencia de la demencia varía según la región, siendo mayor en los países desarrollados de América del Norte y Europa occidental, seguida por los países en desarrollo en Asia y América Latina (Ballard et al., 2011). En la actualidad, la enfermedad de Alzheimer afecta aproximadamente a 5 millones de norteamericanos y causa más de 100.000 muertes al año. Se ha estimado que en el 2020, 14 millones de estadounidenses se verán afectados por la enfermedad. La aparición temprana de la enfermedad de Alzheimer familiar representa menos del 5% de los individuos afectados. El riesgo de desarrollarla puede aumentar 2 a 4 veces entre los individuos que tienen un familiar de primer grado con la enfermedad, y puede aumentar aún más cuando dos o más familiares están afectados En las familias con el patrón de herencia autosómico dominante, el riesgo de enfermedad de Alzheimer familiar es del 50%. Los individuos homocigotos o heterocigotos para el alelo APOE4 o aquellos con antecedentes familiares de enfermedad de Alzheimer en uno de los padres o un hermano pueden ser considerados de alto riesgo. La edad es el factor de riesgo más importante. La incidencia y prevalencia de la enfermedad se duplica cada cinco años a partir de los 65 años de edad (van der Flier, Pijnenburg, Fox, & Scheltens, 2011).

PATOLOGIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Macroscópicamente la EA produce atrofia cerebral de predominio en la corteza temporal. Microscópicamente, hay dos características neuropatológicas de la enfermedad: las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares, producto de la agregación de proteínas anormales de Aß y TAU, respectivamente. Otras características neuropatológicas incluyen la pérdida neuronal, inflamación y angiopatíaamiloide (Shepherd, McCann, & Halliday, 2009). Según la "hipótesis de la cascada amiloidea", la acumulación de beta-amiloide (Abeta) en el cerebro es un evento primario en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Una de las principales evidencias que apoya esta hipótesis fue la identificación de mutaciones patogénicas en los genes de la proteína precursora de amiloide (PPA), presenilina1 (PS1) y presenilina2 (PS2), responsables de EAF autosómica dominante. La relación entre las placas de beta amiloide y ovillos neurofibrilares no está clara. Sin embargo, la inyección de

Abeta42 en el cerebro de los ratones transgénicos con la mutación P301L de TAU provocó un aumento de 5 veces en el número de ovillos neurofibrilares en los cuerpos celulares dentro de la amígdala. Este hallazgo apoya la hipótesis de que el Abeta42 puede acelerar la formación de ovillos neurofibrilaresin vivo (Gotz, Chen, van Dorpe, & Nitsch, 2001). Según la hipótesis amiloide la neurodegeneración y la disfunción neuronal son el resultado de los efectos tóxicos de Aß. Por lo tanto, este ha sido el foco de la investigación sobre la etiopatogenia de la EA. El corte consecutivo de la proteína precursora de amiloide (PPA) por las enzimas betasecretasa (BACE) y el complejo de la gamma-secretasa genera varios productos de su desdoblamiento; uno de ellos es el péptido Aß. La longitud de los péptidos varía entre Aß 37 a 43 aminoácidos, siendo el peptide Aß 40 el más abundante y el peptidoAß 42 el que tiene más potencial para la oligomerización, la agregación y la fibrilación. Las especies de Aß más largas se consideran más tóxicas y los oligómeros parecen ser más perjudiciales que las fibrillas (Shepherd et al.). Las presenilinas 1 y 2 (PS1, PS2) son proteínas claves en el complejo de la gamma-secretasa que corta la PPA y otros sustratos como Notch, neurorregulina y cadherinas (Bergmans & De, 2010). La hiperfosforilación de la proteína TAU (pTAU) induce su agregación en ovillos neurofibrilares (ONF), que también están presentes en otras enfermedades neurodegenerativas. El número de ONF se puede utilizar como un marcador de gravedad de la EA. Algunos tipos de procesos celulares, tales como el estrés oxidativo, la degeneración de proteínas o la agregación se ven afectados en el envejecimiento y podrían acelerarla generación de Aβ y Ptau (David et al., 2010). Las funciones sinápticas y mitocondrial, junto con las vías metabólicas, como la cascada de señalización de la insulina, se ven afectados en la EA y podrían preceder a la formación de placa amiloide.

Lesiones redondas que carecen de un núcleo central de amiloide y que se han observado en los individuos afectados por la enfermedad de Alzheimer familiar, asociada con la mutación V261 en el gen PS1, han sido llamadas "placas de Algodón" (Miravalle et al., 2005). Una demencia familiar de aparición temprana con ataxia asociada al gen BRI2 fue encontrada en una familia Danesa. Las principales características neuropatológicas de la enfermedad fueron: depósitos de amiloide cerebral danés (Adán) y beta-amiloide (Abeta), ausencia de placas compactas, y degeneración neurofibrilar indistinguible de la observada en la enfermedad de Alzheimer. En todos los casos, la presencia de Abeta40 fue insignificante, un hallazgo sorprendente en vista de la prevalencia de Abeta40 en depósitos vasculares observados en la enfermedad de Alzheimer esporádico y familiar, el síndrome de Down, y el envejecimiento normal.

Tipos de enfermedad de Alzheimer familiar

Al igual que en las formas esporadicas de la enfermedad de Alzheimer, existen dos tipos de Alzheimer familiar, a saber: las variedades tempranas y las de inicio tardío. Hombres y mujeres en las familias de inicio temprano tienen un riesgo equivalente de demencia. La EA de inicio tardío en algunas familias puede ser transmitida como un rasgo dominante, mientras que en otras, puede ser causada por otros factores

ambientales, genéticos o mixtos (Farrer et al., 1990).

La herencia mendeliana es más comúnmente relacionada con la aparición temprana de la enfermedad de Alzheimer familiar que con la variedad de aparición tardía. Martin y sus colegas (1991) informaron de dos grandes familias con enfermedad de Alzheimer familiar de inicio precoz en Bélgica, pero las familias más extensas con inicio temprano de la enfermedad de Alzheimer han sido reportadas por Lopera y sus colegas en Antioquia, Colombia, en varias familias con la mutación E280A en PS1 que muestran un efecto fundador (Alzheimer´s Disease Collaborative Group, 1995; Arcos-Burgos et al., 2004)

Con las formas tempranas de EAF se han reportado genes de causalidad, pero con las formas tardías de EAF sólo se han reportado genes de susceptibilidad. A pesar de que varios loci han sido asociados a la enfermedad de Alzheimer, sólo 3 de ellos son factores causales de la enfermedad: el gen de la proteína precursora de amiloide (PPA) (AD1), el gen de la presenilina 1 (AD3) y el gen de la presenilina 2 (AD4). Más de 200 mutaciones han sido identificadas en estos tres loci.

Aspectos genéticos de la EA

Desde el punto de vista genético, hay dos variantes principales de EA: Alzheimer familiar (AF), que se caracteriza por un modo de herencia autosómico dominante y de inicio precoz (menos de 60 años de edad) y EA esporádica (AE), que es poligénica con un complejo patrón de herencia y se caracteriza por la aparición tardía de la enfermedad (después de 60 años de edad) (Bertram, Lill, & Tanzi, 2010).

Para AF y el AE, varios genes de riesgo han sido identificados. Más de 500 genes candidatos han sido asociados con la enfermedad de Alzheimer, pero los meta-análisis sistemáticos de estos candidatos sugieren que tal vez sólo 20 loci tienen efectos modestos pero significativos en el riesgo de la enfermedad de Alzheimer (Bertram & Tanzi, 2008). El factor de riesgo genético más importante es la presencia del alelo e4 de la ApoE y en los individuos portadores de un alelo e4, el riesgo de desarrollar la EA se incrementa de tres a diez veces. Para algunos autores menos del 1% de la EA es causada por mutaciones autosómicas dominantes en tres genes, APP, la presenilina 1 y presenilina 2. A pesar de que la mayoría del Alzheimer familiar se presenta con la aparición temprana de la enfermedad, la mayoría de los casos de inicio temprano no presentan mutaciones en estos genes (van der Flier et al., 2011).

En la actualidad 32 mutaciones de PPA, más de 180 mutaciones de PS1 y 13 mutaciones de PS2 han sido identificadas como causantes de AF (http://www.molgen.ua.ac.be/admutations).

La enfermedad de Alzheimer Familiar se caracteriza por la evolución clínica de aparición temprana y más grave, sin embargo, hay una amplia variación fenotípica. Las mutaciones de PPA) producen un fenotipo con más duración de la enfermedad (9 a 16 años) y edad de inicio más tardía (40-70 años) que el AF causado por mutaciones en PS1 / 2 (Holmes, 2002). El AF por PPA puede dar signos de disfunción del cerebelo y síntomas neurológicos focales. La angiopatía amiloide cerebral (AAC) es una

característica neuropatológica común de la EA por mutaciones en el gen de PPA. La mayoría de las mutaciones patógenas de la PPA se localizan en los sitios de corte de Beta y Gama secretasa. Un número menor de mutaciones cursa con angiopatìa amiloidea. Sin embargo, entre ellas, la mutación A692G carece de ovillos neurofibrilares y la mutación E693Q carece de ovillos y placas, pese a que en ambas se presentan micro-hemorragias y demencia. Las otras mutaciones de PPA localizadas en la secuencia de Aß, E693G y D694N presentan características típicas neuropatológicos de Alzheimer y demencia (Biffi & Greenberg, 2011). Las duplicaciones de PPA producen AFP con angiopatíaamiloide cerebral y hemorragias intracerebrales (Rovelet-Lecrux et al., 2006). Curiosamente, se ha descrito una mutación recesiva de la PPA A673V con producción de EA de inicio precoz sólo cuando están presentes ambos alelos, siendo los heterocigotos no afectados (Di et al., 2009).

La presenilina 1 (PS1) (S182) es un gen relacionado con el cromosoma 14q24.3. Codifica una proteína de 467 amino ácidos. Esta proteína tiene por lo menos siete dominios transmembrana (Sherrington et al., 1995). Las mutaciones en este gen representan más del 80% de todas las mutaciones de la enfermedad de Alzheimer familiar. Li y sus colegas informaron de la existencia de un gen (PS2), localizado en el cromosoma 1, que codifica una proteína transmembrana y es similar en estructura y secuencia a la PS1 (Li, Ma, & Potter, 1995). Este gen se expresa en una variedad de tejidos, incluyendo el cerebro, y causa enfermedad de Alzheimer familiar (AD4) (Li et al.). PS1 y PS2 son importantes componentes de la gamma-secretasa que es responsable de la división proteolítica de la proteína precursora de amiloide. PS1 está involucrado en el tráfico intracelular de proteínas de membrana. Las alteraciones en el transporte de proteínas causada por una disfunción en PS1 podría conducir a una perturbación en la transmisión sináptica y, finalmente, a la neurodegeneración (Uemura, Kuzuya, & Shimohama, 2004).

Durante el desarrollo, las presenilinas juegan un papel crucial en el mantenimiento de la proliferación de células progenitoras neurales, el control temporal de la diferenciación neuronal, la supervivencia y la migración neuronal apropiada a la corteza cerebral en desarrollo. El análisis de la función de la presenilina en la corteza cerebral de adultos ha puesto de manifiesto los roles esenciales de las presenilinas en la plasticidad sináptica, memoria a largo plazo, y supervivencia neuronal. Estas diversas funciones de las presenilinas en el desarrollo cortical y la función en la supervivencia neuronal tienen implicaciones importantes para la patogénesis de la demencia degenerativa.

Las mutaciones en PS1 afectan la producción de neuronas nuevas en el hipocampo adulto por la disminución de la supervivencia de neuronas progenitoras (Wen et al., 2004). La expresión de STM2 (PS2) es alta en el músculo esquelético y el páncreas, con niveles relativamente bajos en el cerebro. Este patrón de expresión es intrigante debido a que la patología y la degeneración en la enfermedad de Alzheimer sólo se observan en el sistema nervioso central (Levy-Laha et al., 1996).

Las presenilinas se expresan en el corazón y son fundamentales para el desarrollo cardíaco. Las mutaciones en las presenilinas también pueden estar

asociadas con miocardiopatía dilatada. Las mutaciones (Asp333Gly) y (Ser130Leu) se pueden asociar con miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca (Li et al., 2006).

Las mutaciones en la presenilina 2 son causas poco frecuentes de la enfermedad de Alzheimer familiar precoz. La mejor estudiada, la mutación N141I, produce un fenotipo de enfermedad de Alzheimer con un amplio rango de edades inicio (Jayadev et al., 2010). Parece que el efecto de las mutaciones del gen PS-2 en el cerebro es mucho menos severo que el de las mutaciones de PS1 que tiene un inicio más precoz y más agresivo de la enfermedad (Mann et al., 1997).

Las mutaciones de presenilina (PS) 1 y 2 afectan más gravemente el sistema lisosomal en los seres humanos que lo que sucede en la enfermedad de Alzheimer esporádica. El sistema lisosomal neuronal es una importante vía de degradación, inducida por el estrés celular y vinculada a las enfermedades neurodegenerativas. La acumulación de hidrolasas en neuritas distróficas en las placas seniles sugiere que la deposición de amiloide puede ser un estímulo para la movilización local del sistema lisosomal (Cataldo et al., 2004).

- *APOE4 como un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer*

El gen de la apolipoproteína E se localiza en el cromosoma 19q13.2 (AD2). Análisis de los alelos de APOE en pacientes con enfermedad de Alzheimer y controles demostró una asociación altamente significativa del alelo APO E4 y las formas tardías de la enfermedad de Alzheimer (Strittmatter et al., 1993). El riesgo de aparición de enfermedad de Alzheimer aumenta de 20% a 90% y la edad media de inicio disminuye de 84 a 68 años con un número creciente de alelos de APOE4 (Corder et al., 1993), mientras que el alelo APOE2 puede estar asociado con un efecto protector (Corder et al., 1994). La edad de inicio es inversamente proporcional a la dosis de alelos APOE4.

- *Otros factores de riesgo genéticos*

LRP1 se menciona a menudo como un gen de riesgo de la enfermedad de Alzheimer debido a su papel como receptor para la apolipoproteína E (apoE), pero otros autores no han encontrado ninguna evidencia de asociación de LRP1 y la enfermedad de Alzheimer (Scott et al., 1998). El riesgo de la enfermedad de Alzheimer aumenta con ciertos polimorfismos en los genes que codifican las isoformas alfa y beta de la interleucina-1 (IL-1). IL-1 interactúa con otros factores de riesgo para la enfermedad de Alzheimer, como ApoE, alfa1-antiquimotripsina y alfa2-macroglobulina (Mrak & Griffin, 2000). Es posible que un gen que actúa como un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer esté localizado en el cromosoma 12p (Mayeux et al., 2002). La clusterina (CLU, también conocido como ApoJ) y el gen PICALM, TOMM40, y CR1 se han asociado con EA (Harold et al., 2009).

- *Las manifestaciones clínicas de la EAF*

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer familiar (EAF) no parecen ser diferentes de los de la forma esporádica. Aunque la pérdida progresiva de la memoria es el primer hallazgo y el más frecuente, también se presentan trastornos del lenguaje, lentitud en el procesamiento cognitivo, problemas de atención, temblor, parkinsonismo, características extrapiramidales, mioclonías y convulsiones (Jimenez-Escrig et al., 2005; Karlinsky et al., 1992). La pérdida de memoria, especialmente la memoria

declarativa es el síntoma más importante de la enfermedad de Alzheimer. Ninguno de los síntomas cognitivos, muestra estimaciones de heredabilidad más alta que la pérdida de memoria (Lee, Flaquer, Stern, Tycko, & Mayeux, 2004).

En la enfermedad de Alzheimer familiar las manifestaciones clínicas, la evolución temporal y las características neuropatológicas no son diferentes de las de la forma esporádica (Frommelt, Schnabel, Kuhne, Nee, & Polinsky, 1991).

Edad de inicio del AF

Existe una gran heterogeneidad en la edad de inicio de la demencia. En una familia con ligamiento al cromosoma 14q, que incluía 34 pacientes con demencia progresiva de inicio temprano, la edad media de inicio fue de 46 ± 3,5 años y la edad media de muerte fue de 52,6 ± 5,7 años. Las mioclonías y signos extrapiramidales fueron comunes, y las convulsiones estaban presentes en todos los individuos afectados (Campion et al., 1995). En otro estudio de 180 personas con demencia de 24 familias con enfermedad de Alzheimer, se encontró gran heterogeneidad fenotípica. La edad media de inicio fue de 54,7 ± 11,5 años, con una amplia gama de 30 a 84 años. La edad media de muerte fue de 63,5 ± 12,2 años (rango de 46 a 85). Cinco de estas familias tenían un inicio temprano a los 42 años y ocho familias un inicio tardío a los 68 años (Bird, Lampe et al., 1989). En 9 familias de ascendencia alemana de la región del río Volga, con 89 personas dementes (53 varones, 36 mujeres), la edad media de inicio fue de 57,6 ± 8,4 años (rango de 40 a 84), y la edad media de muerte fue de 66,5 ± 7,6 años (rango de 50 a 80). De estos pacientes, el 24% había tenido crisis convulsivas; 72% alteración del lenguaje, 36%, rigidez, 16% temblor y el 12% mioclonías (Bird, Sumi et al., 1989).

- *Mutaciones de PS1 y su fenotipo.*

Casi el 90% de las formas de EA autosómica dominante se debe a mutaciones en el gen de PS1 y muestran una amplia variabilidad fenotípica (Larner & Doran, 2006, 2009; Menendez, 2004). En general, los pacientes presentan AF con menor duración de la enfermedad (4,8 a 6,8 años) y con edad de inicio más temprana (24 a 75 años de edad) que los otros pacientes con AF (Holmes, 2002; Larner & Doran, 2006). Los fenotipos clínicos o neuropatológicos sólo se han caracterizado en menos de 50% de las mutaciones de PS1. En las familias con diferentes mutaciones de PS1 se han reportado mioclonías, convulsiones o síndromes epilépticos. Los síntomas extrapiramidales, los trastornos conductuales y psiquiátricos son comunes, mientras que la paraparesia espástica, el trastorno del lenguaje y la ataxia cerebelosa están presentes en menos casos de PS1. En raras ocasiones, las familias con mutaciones en PS1 se presentan con demencia frontotemporal, apraxia y agnosia visual. Neuropatológicamente, los pacientes con diferentes mutaciones de PS1 se presentan con características típicas de la EA, pero algunas familias presentan placas de amiloide en forma de algodón, angiopatíaamiolode, cuerpos de Lewy, depósitos de Aß en cerebelo y en casos raros cuerpos de Pick, depósitos de Aß en los ganglios basales, esclerosis del hipocampo y degeneración del tracto corticoespinal(Larner & Doran, 2006, 2009).

Una serie de estudios se han ocupado de las correlaciones clínico-patológicas. Por

ejemplo, la paraparesia espástica que es un hallazgo común en algunas mutaciones de PS1 se propuso que se correlaciona con placas en forma de lana de algodón (Larner & Doran, 2006).Por otra parte, una correlación entre mioclonías y convulsiones con la atrofia del hipocampo y la pérdida neuronal se sugirió en otro estudio de AF por PS1 (Larner, 2010). Otras correlaciones clínico-patológicas incluyen la presencia de cuerpos de Lewy Pick con parkinsonismo y fenotipo similar a la demencia frontotemporal (DFT) (Larner & Doran, 2009).

La mutación Leu174Arg en PS1 fue encontrada en dos miembros de una familia de Baviera, con diagnóstico inicial de demencia frontotemporal (Klunemann et al., 2004). En una familia afro-americana con demencia autosómica dominante rápidamente progresiva y psicosis a principios de la quinta década de la vida, dos hermanos desarrollaron demencia frontotemporal con cambios de personalidad, alucinaciones auditivas y visuales, delirios, pérdida de memoria, dificultades para encontrar palabras, y posteriormente, rigidez, distonía, mioclonías y mutismo. El diagnóstico clínico de Alzheimer familiar de demencia no se hizo. Sin embargo, los resultados de la autopsia confirmó el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer y la secuenciación genética reveló que una mutación puntual (M139V) en PS1 co-segregaba con la enfermedad (Rippon et al., 2003). Mutaciones en PS1 pueden causar una forma de enfermedad de Pick, sin evidencia de enfermedad de Alzheimer. La mutación M146L en PS1 puede predisponer a la enfermedad de Pick y la enfermedad de Alzheimer afectando a múltiples vías intracelulares que involucran la fosforilación de TAU y el metabolismo amiloide. Se ha reportado deterioro del lenguaje, con relativa preservación de la memoria en dos miembros de una familia con la mutación R278I en PS1 (Godbolt et al., 2004). Un hombre de 27 años de edad que desarrolló demencia de inicio temprano con paraparesia espástica tenía la mutación (Leu85Pro) en PS1. Este fue el primer informe de aparición temprana de la enfermedad de Alzheimer con paraparesia espástica y con trastornos cognitivos visuoespaciales (Ataka et al., 2004). Otra presentación inusual se informó en los miembros de una familia irlandesa con enfermedad de Alzheimer familiar, debido a una mutación en el exón 8 E280G del gen de la presenilina-1. Uno de los miembros había presentado paraparesia espástica y anomalías en la sustancia blanca en la RM de cráneo. Un hermano tenía una oftalmoplejía internuclear, cuadriparesia espástica, ataxia y placas en forma de "algodón" con angiopatía amiloide en la biopsia cerebral. En otro hermano afectado, la RM reveló anormalidades en la sustancia blanca compatible con una leucoencefalopatía isquémica debido a angiopatía amiloide (O'Riordan et al., 2002). Una nueva variante de la enfermedad de Alzheimer fue descrita en una familia de Finlandia con 17 personas afectadas a través de 3 generaciones. Su enfermedad se caracterizaba por demencia progresiva, en la mayoría de los casos precedida por paraparesia espástica. Estudios neuropatológicos revelaron numerosas placas, grandes y redondas y eosinófilos, así como ovillos neurofibrilares y angiopatíaamiloide en la corteza cerebral. Las placas parecían bolas de algodón y fueron inmunorreactivas para A-beta. Los análisis genéticos moleculares revelaron que la enfermedad era causada por una deleción del exón 9 (delta9) del gen de la

PS1 (Crook et al., 1998). En otra familia con Alzheimer precoz autosómico dominante con paraplejía espástica, distonía y disartria, se describió una mutación por inserción en el exón 3 del gen de la PS1 (Moretti et al., 2004). En una familia griega con Alzheimer familiar de inicio temprano se encontró la mutación N135S en PSEN1. Tres personas habían enfermado a los 30 años, con un fenotipo clínico caracterizado por disartria, espasticidad de las extremidades y convulsiones. En la autopsia de la madre y su hija había hallazgos patológicos de la enfermedad de Alzheimer y evidencia histológica de degeneración del tracto corticoespinal (Rudzinski et al., 2008).

En Antioquia, Colombia, Lopera ha descrito varias familias con la mutación E280A en PS1. Aproximadamente 5.000 personas pertenecen a estas familias incluyendo a individuos sanos y en situación de riesgo. La edad media de inicio es de 46,8 años (rango 34-62). No hay diferencias significativas en la edad de inicio entre hombres y mujeres. La edad media de muerte es de 54,8 años (rango 38 a 65), sin diferencias significativas entre hombres y mujeres (Alzheimer's Disease Collaborative Group, 1995). Jiménez y col describieron 4 familias con enfermedad de Alzheimer autosómica dominante de inicio tardío. Doce personas afectadas tenían una pérdida progresiva de memoria, con inicio entre los 57 y 74 años de edad, además de convulsiones, mioclonías y parkinsonismo. El cerebro de los casos examinados post-mortem mostró placas neuríticas y ovillos neurofibrilares neocorticales generalizados, angiopatía amiloide y cuerpos de Lewy restringido a áreas límbicas (Jimenez-Escrig et al., 2005).

・*Mutaciones de PS2 y su fenotipo.*

El AF causado por mutaciones en PS2 se presenta con menor duración de la enfermedad (4,4a 10,8 años) y la edad de inicio es más temprana (40-65años de edad) que el AF por mutaciones en PPA. Además las mutaciones en PS2 se pueden presentar con síntomas conductuales (mutaciones M239V, T122R y Y231C) y parkinsonismo con cuerpos de Lewy (PS2A85V) (Ryan & Rossor, 2010).

En una familia italiana con demencia hereditaria asociada con la mutación A85V en el gen de la presenilina 2, el caso índice mostró un fenotipo clínico indicativo de la demencia con cuerpos de Lewy y el examen neuropatológico demostró la presencia de cuerpos de Lewy inusualmente abundantes y generalizados en la corteza, además de las lesiones características de la enfermedad de Alzheimer (Piscopo et al., 2008).

・*Mutaciones de la PPA y su Fenotipo*

La mayoría de las mutaciones en la proteína precursora del amiloide (PPA) se han asociado con aparición temprana de enfermedad de Alzheimer familiar, sin embargo, algunas mutaciones se han relacionado con otros fenotipos como leucoencefalopatía, esquizofrenia, o hemorragia cerebral recurrente. Por ejemplo, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis tipo-holandesa (HCHWA-D) es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por depósitos de amiloide en los vasos sanguíneos cerebrales, lo que resulta en hemorragias cerebrales, leucoencefalopatía, demencia y muerte (Haan, Bakker, Bornebroek, & Roos, 2001). Casi todas las mutaciones en PPA son autosómico dominantes, sin embargo, la mutación A673V causa la enfermedad de Alzheimer sólo en el estado

homocigoto, mientras que los portadores heterocigotos no se ven afectados, lo cual es consistente con un rasgo recesivo de herencia mendeliana (Di et al., 2009). El cuadro neuropatológico del probando de esta familia presenta características distintivas en comparación con la enfermedad de Alzheimer esporádica o enfermedad de Alzheimer familiar hereda como un rasgo dominante. Este hecho tiene implicaciones para la evaluación genética de la enfermedad de Alzheimer. En una familia iraní con la mutación Thr714Ala en PPA el fenotipo fue atípico con larga fase prodrómica, insuficiencia autonómica y convulsiones. El caso índice presentó epilepsia con crisis parciales complejas (Lindquist et al., 2008).

Diagnostico de la EA

El diagnóstico definitivo de la EA debe incluir una historia clínica de amnesia y deterioro cognitivo multiple progresivo que conduce a la demencia con confirmación neuropatológica post-mortem. Recientemente, se ha resaltado la utilidad de varios biomarcadores para el diagnóstico in vivo de la EA como la resonancia magnética, el PET, los niveles debeta-amiloide (Aß) o especies de TAU en líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, todavía se necesita una mayor estandarización para que estos biomarcadores tengan aplicación clínica universal (McKhann et al., 2011).

・ *El diagnóstico diferencial*

El diagnóstico diferencial debe hacerse entre la enfermedad de Alzheimer y otras demencias como taupatías. La formación de filamentos tau, en ausencia de la producción de Abeta, es una característica de varias enfermedades neurodegenerativas como la parálisis supra-nuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick y la demencia frontotemporal con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (FTDP-17). No se han identificado mutaciones en el gen TAU en la enfermedad de Alzheimer hasta la fecha. La identificación de mutaciones en el gen TAU se asocia a FTDP-17 (Gotz, 2011).

Los estudios clínicos, de neuroimagen, neuropatológicos y neuroquímicos han tratado de identificar las diferencias entre los casos de inicio precoz y tardío, pero, hasta ahora, no hay diferencias importantes entre los dos grupos.

Los avances en la genética molecular de la enfermedad de Alzheimer familiar y el descubrimiento de anomalías genéticas definidas han dado un enfoque prometedor para distinguir entre los casos de inicio precoz y tardío.

・ *Marcadores de diagnósticos*

Un diagnóstico de probable enfermedad de Alzheimer se basa principalmente en criterios clínicos. Sin embargo, para un diagnóstico definitivo, los estudios neuropatológicos son necesarios. Actualmente es factible hacer el diagnóstico definitivo in vivo de la enfermedad de Alzheimer a través de estudios moleculares en pacientes con el diagnóstico clínico de demencia y presencia de mutaciones en PPA, PS1 y PS2.

Neuroimágenes como biomarcador

PET y SPECT han revelado un patrón típico de déficit metabólico en los lóbulos temporal y parietal en la enfermedad de Alzheimer. Además, numerosos estudios indican que un patrón de déficit similar se observa en los sujetos sin demencia en riesgo de desarrollar la enfermedad, entre ellos, los que tienen mutaciones asociados con enfermedad de Alzheimer familiar en los cromosomas 21 y 14, los portadores del

alelo e4 del gen de la apolipoproteína E, y los individuos con deterioro cognitivo leve. Estos hallazgos podrían tener implicaciones en la selección de pacientes para ensayos clínicos (Jelic & Nordberg, 2000).

Alteraciones de la perfusión cerebral regional basada en estudios SPECT se pueden detectar antes del desarrollo de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer en portadores de la mutación E280A en PS1 (Johnson et al., 2001). Sujetos asintomáticos con la mutación han demostrado perfusión reducida, en comparación con los individuos controles, en el hipocampo, el cíngulo anterior y posterior, en el lóbulo parietal posterior y en el lóbulo frontal anterior. Las diferencias en las tasas de atrofia del hipocampo y todo el cerebro, medidas con resonancia magnética entre los controles y portadores de mutaciones fueron evidentes antes del diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (Ridha et al., 2006). Utilizando espectroscopia por resonancia magnética se pueden ver los cambios metabólicos en presintomáticos portadores de la mutación años antes del inicio de la enfermedad de Alzheimer. Su magnitud está relacionada con la proximidad de la edad esperada de inicio (Godbolt et al., 2006)

Siete portadores de mutaciones en presenilina 1 (PSEN1), un portador de una mutación en PPA, 30 controles sanos y 30 pacientes con probable enfermedad de Alzheimer esporádica participaron en un estudio para evaluar el patrón del compuesto Pittsburgh B (PiB) (Villemagne et al., 2009). Todos los portadores de la mutación tuvieron una retención PiB alta en el cuerpo estriado. El patrón de retención de PiB fue similar en PSEN1 y PPA.

Los pacientes con demencia tienen el metabolismo significativamente reducido en la región temporal y parietal medido a través del PET. La presencia del alelo APOE4 se asocia con una disminución del metabolismo cerebral parietal. Los estudios longitudinales servirán para determinar si las mediciones del metabolismo de la glucosa pueden ser un método para controlar las respuestas experimentales al tratamiento durante las primeras fases de la enfermedad (Small et al., 1995).

Marcadores electrofisiológicos

Se han evaluado potenciales relacionados con eventos (ERP) en los portadores pre-sintomáticos y sintomáticos de la mutación E280A y los no portadores, mientras realizaban una tarea semántica de concordancia. Los portadores afectados tuvieron peores resultados en la tarea y menor amplitud de N400 que los otros dos grupos. El grupo de portadores asintomáticos mostró redistribución de los generadores de la N400 lo que podría indicar una reorganización neural para el desempeño normal de la tarea semántica (Bobes et al., 2010). Además, registrando potenciales de eventos relacionados (PER) de alta densidad, se evidenció menos positividad en la región frontal y más positividad en la región occipital en los no portadores no dementes, con una sensibilidad (72,7%) y especificidad (81,8%). Es posible que los PERs puedan ser utilizados como marcadores preclínicos de la EAF en esta población (Quiroz et al., 2011).

Marcadores cognitivos preclínicos

Los cambios en tareas léxico-semánticas y en la expresión verbal podrían ser marcadores cognitivos en la fase preclínica de la EAF. Portadores de la mutación

E280A en PS1 tienen puntuaciones significativamente más bajas que los no portadores en la denominación de caras de personajes famosos y producen menos categorías semánticas que los no portadores al describir la escena de la imagen del robo de las galletas del test de evaluación de la afasia de Boston (Arango-Lasprilla, Cuetos, Valencia, Uribe, & Lopera, 2007; Cuetos, Arango-Lasprilla, Uribe, Valencia, & Lopera, 2007). Las intrusiones en las pruebas de memoria verbal podrían ser también consideradas como un marcador preclínico de enfermedad de Alzheimer familiar: los portadores sin demencia de la mutación E280A PS1 presentan más intrusiones que los no portadores asintomáticos en la prueba de memoria verbal del CERAD (Tirado, Motta, Aguirre-Acevedo, Pineda, & Lopera, 2008). Los trastornos de la memoria visual a corto plazo pueden ser un marcador preclínico para la enfermedad de Alzheimer familiar. Veinte y dos pacientes con enfermedad de Alzheimer familiar causada por la mutación E280A en la presenilina-1, 30 portadores de la mutación que no cumplían con los criterios de enfermedad de Alzheimer (portadores asintomáticos) y 30 familiares sanos (controles no portadores) fueron evaluados con una tarea de memoria visual a corto plazo y una batería neuropsicológica (Parra, Abrahams, Logie, & Della, 2010). La tarea de memoria a corto plazo evaluó el reconocimiento de formas, colores y la memoria de conjunción color + forma. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer y los portadores asintomáticos tuvieron resultados mucho peores que los controles sanos. La memoria de conjunción tiene una mayor sensibilidad y especificidad para identificar los pacientes con enfermedad de Alzheimer, y sobre todo para identificar los portadores asintomáticos de la mutación, que otras medidas neuropsicológicas tradicionales.

Biomarcadores preclínicos

Abeta (Campion et al., 1995) está elevada en el plasma en portadores de mutación de la enfermedad de Alzheimer, y este nivel puede disminuir con la progresión de la enfermedad antes de la aparición de una demencia manifiesta (Ringman et al., 2008). La relación de Abeta (Campion et al., 1995) a Abeta (Lee et al., 2004) se reduce en el LCR de los portadores sin demencia que presentan una elevación de T-tau y P-tau (181) (Ringman et al.).

El caso de la familia más grande del mundo con Alzheimer genético por la mutación E280A en el gen de la PS1

En Antioquia, Colombia, se identificó una familia con varios miembros afectados de EA de inicio temprano causada por la mutación E280A en el gen de PS1 (Alzheimer's Disease Collaborative Group, 1995; Cornejo, Lopera, Uribe, & Salinas, 1987; Lopera et al., 1994). Se calcula que esta población comprende actualmente alrededor de 5.000 personas en 25 grupos familiares. De ellos, 13 grupos familiares con un ancestro común podrían remontarse a los inmigrantes españoles en el siglo XVI (Pastor et al., 2003). Este fenómeno de genética de poblaciones se puede atribuir a los acontecimientos geográficos y sociológicos que caracterizan a esta región como un aislado genético (Arcos-Burgos & Muenke, 2002). Algunos portadores de esta mutación han sido identificados en otras regiones de Colombia (Arango et al., 2001) y en otros países (Kwok et al., 1997). Además, otros portadores de la mutación E280A han sido identificados en el área de Hamamatsu, en Shizuoka situada en la

costa del Pacífico centro de Japón (la edad de inicio 50-63 años) (Tanahashi et al., 1996).

Aunque la mayoría de los pacientes con mutación E280A tienen una edad de inicio de la demencia entre 45 y 50 años, algunos casos raros tienen edades de inicio de 30 o 65 años de edad, creando un rango de 30 años para el inicio de demencia en esta población (Acosta-Baena, 2011; Pastor et al., 2003). La duración media de la demencia es de diez años y la edad promediode muerte es de 59 años. La mutación E280A se presenta con cambios de comportamiento (94%), trastorno del lenguaje (81%), cefalea (73%), dificultades de la marcha (65%), convulsiones y mioclonías (45%), signos cerebelosos y parkinsonismo (19% cada uno) (Alzheimer's Disease Collaborative Group,.1995). Existe una amplia variabilidad en la edad de inicio. Un factor es el medio rural y el bajo nivel educativo asociado con la aparición tardía de EA en esta población. Estos resultados paradójicos se deben probablemente a un diagnóstico precoz de los individuos con un mayor grado de educación que viven en las zonas urbanas (Pastor et al.) . Esta teoría fue corroborado por un estudio en donde 49 portadores se dividieron en dos grupos, 27 pacientes "de inicio temprano" con edad media de inicio 42,4 (SD = 2,7, rango 36-46 años) y 22 pacientes "de aparición tardía", con una edad media de inicio de 51,1 años (DE = 4.0, rango 47-62 años). El análisis confirmó que el mayor número de años de educación actúa como un modificador de la enfermedad que adelanta la aparición precoz de la enfermedad. Además, la depresión fue sugerida como una característica prodrómica en estos pacientes (Mejia, Giraldo, Pineda, Ardila, &Lopera, 2003).

El perfil cognitivo suele ser amnésico, y la memoria verbal, las habilidades construccionales y de abstracción se ven afectados de manera significativa. Además, la prueba de Mini-Mental resultó ser sensible para evaluar la progresión de la deficiencia cognitiva (Arboleda-Velasquez et al., 2002). La comparación entre los portadores dementes y no dementes y portadores sanos con la batería del CERAD modificada y otras pruebas complementarias mostró que los pacientes con demencia la realizan significativamente peor que los no portadores (Alzheimer's Disease Collaborative Group,.1995; Arango Lasprilla, Iglesias, & Lopera, 2003)

La memoria es la función cognitiva más afectada en esta población incluso en pacientes no dementes portadores, por ejemplo, en una tarea de memoria, los portadores asintomáticos presentaron más intrusiones y fallas en la evocación que los no portadores (Tirado et al., 2008). Las quejas de memoria en portadores de la mutación E280A podrían representar la etapa inicial de la enfermedad (Ardila et al., 2000). Ha sido posible identificar tres estados pre-clínicos, incluyendo un deterioro cognitivo leve (DCL), antes de la aparición de la demencia en una muestra de 449 portadores de la mutación E280A. Los pacientes avanzan hacia la demencia primero sin quejas subjetivas de memoria luego con quejas subjetivas de memoria, llegando finalmente a DCL, cuando el deterioro cognitivo y quejas subjetivas de memoria tienen impacto en la vida cotidiana. La edad media de inicio de la primera etapa de pre-DCL asintomática fue de 35 años y 49 años para la demencia, es decir, alrededor de 15 años desde el estado de pre-demencia hasta la demencia. El tiempo medio de progresión de Pre-DCL asintomático a Pre-DCL

sintomático fue de cuatro años. De Pre-DCL sintomático a DCL fue de seis años, y a partir de DCL la demencia se instala en cinco años, y desde la demencia hasta la muerte pasan en promedio diez años (Acosta-Baena et al., 2011)

Los pacientes no dementes producen más errores semánticos en una prueba de denominación y generan menos categorías semánticas en una prueba de fluidez. Además, presentan cambios en la expresión verbal y un rendimiento significativamente peor al denominar rostros de personajes famosos. Por lo tanto, se concluyó que se pueden detectar cambios cognitivos en tareas léxico-semánticas y en el lenguaje antes del diagnóstico clínico de demencia (Cuetos et al., 2008; Tirado, Munoz, Aguirre, Pineda, & Lopera, 2004). Por último, la memoria visual a corto plazo (VSTM por sus siglas en ingles *visual short term memory*) se ve afectada significativamente en los portadores no dementes y en los dementes mostrando un bajón en el rendimiento en memoria de conjunción que no se observa en tares de memoria de colores ni memoria de formas. La memoria de conjunción visual a corto plazo VSTM parece ser más sensible y específica que otras medidas neuropsicológicas en esta población, particularmente para los portadores asintomáticos (Parra et al., 2010, 2011).

Los portadores sintomáticos y asintomáticos junto con los no portadores fueron estudiados con resonancia magnética. La presencia de la fisura hipocampal y una mayor distancia interuncal es más frecuente en los portadores sintomáticos. Además, la atrofia lobar y ventriculomegalia son marcadores de gravedad en la mutación E280A (The SLI Consortium, 2002). Algunos portadores asintomáticos y no portadores sanos fueron evaluados con fMRI mientras realizaban una tarea de aprendizaje asociativo cara-nombre. Los portadores asintomáticos de la mutación E280A demostraron hiperactivación en el hipocampo anterior derecho en la codificación de nuevas asociaciones. Esto sugiere que la resonancia magnética funcional (RMf) puede ser útil para detectar los cambios funcionales en el hipocampo como un marcador preclínico de la EAF (Geschwind & Kaplan, 1998).

Desde el punto de vista neuropatológico los casos de enfermedad de Alzheimer por mutación E280A en PS1 fueron comparados con casos de Alzheimer esporádico observándose un aumento en los depósitos de Aß42 en la corteza cerebral, hipocampo, cerebelo, mesencéfalo y los ganglios basales. En el cerebelo se observaron placas difusas en la capa molecular, ubiquitina-positivas, rodeadas por astrocitos activados. Se detectó angiopatía amiloidea con predominio de depósitos de amiloide Aß42 en los portadores de la mutación E280A. Se detectaron además neuritas distróficas alrededor de las placas de la corteza, el hipocampo y el cerebelo (Ancolio et al., 1999), y aumento de la atrofia cortical en los lóbulos frontal y temporal (Alzheimer's Disease Collaborative Group,.1995). Los casos con mutaciones PS1 mostraron un aumento de los niveles de Aß42, una reducción de la proporción de especies de amiloide40/42Aßy un incremento en la formación de ovillos neurofibrilares en comparación con los casos de Alzheimer esporádico. Algunas de las mutaciones de PS1, la E280A entre ellas, muestran un ritmo mayor de formación de ovillos neurofibrilares cuando la duración de la enfermedad se tuvo en cuenta como una

variable (Aarsland, Andersen, Larsen, Lolk, & Kragh-Sorensen, 2003). El número de placas de Aß en la corteza parietal, y también el número de placas Aßy de ovillos neurofibrilares en el cerebro medio, se correlaciona con la duración de la enfermedad (Ancolio et al.).Se ha observado variabilidad en la morfología de las placas de amiloide yen la gravedad de la angiopatía cerebral amiloidea en la corteza frontal y el cerebelo de los casos con la mutación E280A en PS1E280A con relación a otras mutaciones dePS1 (Mann, Pickering-Brown, Takeuchi, & Iwatsubo, 2001).

La apoptosis se ha investigado en pacientes con la mutación E280A y no se correlaciona con la carga de placas de amiloide o de ovillos neurofibrilares. Por lo cual se cree que la apoptosis neuronal no fue causada directamente por la amiloidosis o por la taupatìa en la mutación E280A (Velez-Pardo, Lopera, & Jimenez, 2000), sino que puede estar relacionada con el estrés celular (Nunomura & Chiba, 2000) Análisis ultraestructurales demos-traron fragmentos de cromatina dispersos y mitocondrias edematizadas sin cuerpos apoptóticos, lo que sugiere necrosis como el mecanismo de muerte neuronal en la mutación E280A (Velez-Pardo, Arroyave, Lopera, Castano, & Jimenez, 2001). Ocho casos de EAF por mutación E280A con (n = 5) o sin (n = 3) crisis epilépticas fueron comparados con cerebros de no portadores sanos para evaluar la pérdida neuronal. Los pacientes que sufren de convulsiones mostraron significativamente mayor pérdida neuronal que los pacientes sin ataques epilépticos y los dos subgrupos de pacientes con Alzheimer genético mostraron una mayor pérdida de neuronas que los controles. La esclerosis del hipocampo y la pérdida neuronal se encontró en todos los pacientes epilépticos con AF, lo cual demuestra por primera vez una clara distinción neuropatológica de los pacientes con AF por mutación E280A (Velez-Pardo et al., 2004).

Un caso de EA por la mutación E280A mostró placas difusas claramente diferentes de las placas de algodón previamente descritas y muy reactivas con anticuerpos Aß 42. El análisis de espectrometría de masas mostró una gran variedad de especies de péptidos Aß, algunos de ellos más largos y más hidrofóbicos que las especies comunes. Hubo una mayor cantidad del péptido 99 APP-C-terminal en comparación con el AE y el control. Estos resultados se atribuyeron a una disfunción en la gamma-secretasa en los pacientes con mutación E280A (Van Vickle et al., 2008). Además, los casos de AF E280A se compararon con casos esporádicos y controles para la expresión de la enzima que degrada la insulina (IDE) y neprylisin (NEP) por inmuno-histoquímica. Los casos esporádicos mostraron placas con IDE y NEP-positivo. Neprylisin pero no la enzima que degrada la insulina IDE está sobre-expresada en neuritas distróficas, ambas proteasas son inmunorreactivas en astrocitos activados, pero no en la microglía, y la enzima que degrada la insulina IDE fue la única detectada en los astrocitos de la sustancia blanca en los casos de AF. Estos resultados sugieren un patrón de activación diferencial de la NEP y la IDE en el AF y AE (Dorfman et al., 2008).

Recientemente, se estudió la patología cerebelosa en AE de inicio precoz y AF por mutación E280A. Todos los casos de AF tenían ataxia cerebelosa. Se observó alta concentración de Aß1-42 y pTAU en la corteza frontal y el cerebelo de los casos

con mutación E280A. Once de los 12 casos de AF mostraron señal pTAU en el cerebelo localizando con las placas de Aß. Este hallazgo fue confirmado por el análisis ultraestructural. La presencia de pTAU en el cerebelo y la actividad quinasa diferencial en los casos con mutación E280A sugieren vías alternativas para la patología TAU en esta población. Por último, las alteraciones específicas en cerebelo en los casos E280A puede estar correlacionado con el fenotipo clínico (Sepulveda-Falla et al., 2011).

Se utilizó el método de ELISA para definirla reactividad sérica de Aß en AF por mutación E280A en pacientes, portadores asintomáticos y no portadores. Los portadores de la mutación E280A mostraron niveles significativamente más altos de reactividad contra Aß40 y 42.Estos resultados no mostraron una correlación con el estado clínico de los portadores (Ancolio et al., 1999). En otro estudio se analizaron los depósitos sistémicos de Aß en los casos de AF por la mutación E280A. Sólo se detectó pequeñas cantidades de inmuno señal Aß en el pulmón, corazón y bazo (Villegas et al., 2007).

Por último, una serie de estudios han investigados los aspectos de biología celular de la mutación E280A. Parece que la mutación E280A conduce a un cambio drástico de la relación de Aß 40 / Aß total que puede ser agravada por la inhibición del proteosoma (Marambaud, Ancolio, Lopez-Perez, & Checler, 1998). Por otro lado, otro estudio reportó resultados contradictorios con un incremento en la producción de Aß 40 y disminución de la producción de Aß 42 en los casos de E280A (Sepulveda-Falla et al., 2011). En comparación con otras mutaciones la E280A conduce a la detención del ciclo celular (Janicki, Stabler, & Monteiro, 2000), altera la capacidad de activar la vía PI3K-Akt (Gotz, 2001) y disminuye el corte de Notch, mientras que la endoproteolisis y la expresión de alfa-sinucleína no se ven afectados en PS1 (Kaneko et al., 2007).

Conclusiones

Dentro de la población con AF la mutación E280A en PS1 representa la mayor cohorte de pacientes vivos en el mundo. El perfil clínico de los casos E280A no difiere mucho de otras mutaciones de PS1. Sin embargo, dado el número de pacientes, es posible delinear las variantes endofenotípicas. La edad de inicio representa una de las variables más interesantes. Un examen a fondo del perfil cognitivo de estos pacientes permite la identificación de un paso a paso de síndromes cognitivos antes del síndrome demencial. Neuropatológicamente han sido identificadas variaciones fenotípicas en el cerebro de los casos E280A como el tipo de muerte celular, el daño neuronal en el hipocampo, la longitud y la patogenicidad de los péptidos Aß y la patología pTAU en el cerebelo. El daño reportado en el cerebelo en esta población demostró tener algunas diferencias interesantes en comparación con los casos de AE. Epilepsia y ataxia cerebelosa parece estar relacionados con perfiles específicos neuropatológicos. Es necesario tener en cuenta estos estudios con el fin de identificar las correlaciones clínico-patológicas que puede tener un impacto terapéutico en estos pacientes.

Hay evidencia de un deterioro gradual de más de dos décadas antes de la aparición del deterioro cognitivo leve o demencia. Iniciando con la hiperactivación del hipocampo sin sintomatología alrededor de

35años de edad, seguido por alteración de la memoria y del lenguaje, llegando al DCL una década después. Un punto importante en la EA es el efecto nocivo de la acumulación de Aß, la oligomerización y sus depósitos en el cerebro. En el AF por PS1, la mayor producción de especies Aß es un proceso que en teoría debería estar ocurriendo desde el nacimiento (Bergmans & De, 2010).

Reuniendo todos los resultados cognitivos y funcionales en la población con la mutación E280A parece que los procesos neurodegenerativos inducidos por la mutación E280A en PS1 pueden estar activos desde los primeros años de vida, induciendo con el tiempo alteraciones de la memoria, deterioro cognitivo leve y demencia. Es interesante saber si el mismo tipo de cascada paso a paso se lleva a cabo en el AE y si se trata de un proceso crónico o de un proceso agudo desencadenado por alguna disfunción metabólica que facilita los depósitos de Aß. Las evidencias actuales apuntan a los segundo (Selkoe, 2011). Recientemente se está considerando un enfoque más flexible a la caracterización de la EA. Se han reportado diferentes variantes de EA esporádica, ya sea desde un enfoque de biomarcadores junto con la caracterización clínica (Iqbal & Grundke-Iqbal, 2010) o desde un punto de vista neuropatológico (Murray et al., 2011). En estas variantes la edad de inicio desempeña un papel decisivo en la gravedad y el perfil de biomarcadores. Actualmente, estamos iniciando estudios en biomarcadores y estudios neuropatológicos en la población colombiana, y será interesante observar si es posible identificar variantes similares en los casos de AE.

Hasta el momento, es intrínsecamente difícil esclarecer los estados preclínicos en el AE, por lo tanto, los pacientes con AF han sido y seguirán siendo fundamentales para aclararlos procesos celulares y metabólicos relacionados con el daño neuronal y los síntomas clínicos.

Los estudios clínicos detallados, las imágenes, los estudios genéticos y moleculares en estos pacientes proporcionarán información valiosa sobre la fisiopatología de la EA, necesarios para iniciar nuevos ensayos clínicos contra las enfermedades neurodegenerativas.

Referencias

Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., & Kragh-Sorensen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: An 8-year prospective study. *Archives of Neurology*, *60*(3), 387-392.

Acosta-Baena, N., Sepulveda-Falla, D., Lopera-Gomez, C. M., Jaramillo-Elorza, M. C., Moreno, S., Aguirre-Acevedo, D. C., et al. (2011). Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's disease: A retrospective cohort study. *Lancet Neurology, 10*(3), 213-220.

Alzheimer's Disease Collaborative Group. (1995). The structure of the presenilin 1 (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families. *Nature Genetics, 11*(2), 219-222.

Ancolio, K., Dumanchin, C., Barelli. H., Warter, J. M., Brice, A., Campion, D., et al. (1999). Unusual phenotypic alteration of beta amyloid precursor protein (betaAPP) maturation by a new Val-715 - Met betaAPP-770 mutation responsible for

probable early-onset Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, *96*(7), 4119-4124.

Arango, D., Cruts, M., Torres, O., Backhovens, H., Serrano, M. L., Villareal, E., et al. (2001). Systematic genetic study of Alzheimer disease in Latin America: Mutation frequencies of the amyloid beta precursor protein and presenilin genes in Colombia. *American Journal of MedicalGenetics, 103*(2), 138-143.

Arango-Lasprilla, J. C., Cuetos, F., Valencia, C., Uribe, C., &Lopera, F. (2007). Cognitive changes in the preclinical phase of familial Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 29*(8), 892-900.

Arango-Lasprilla, J. C., Iglesias, J., & Lopera, F. (2003). Neuropsychological study of familial Alzheimer's disease caused by mutation E280A in the presenilin 1 gene. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias, 18*(3), 137-146.

Arboleda-Velasquez, J. F., Lopera, F., Lopez, E., Frosch, M. P., Sepulveda-Falla, D., Gutierrez, J. E., et al. (2002). C455R notch3 mutation in a Colombian CADASIL kindred with early onset of stroke. *Neurology*, *59*(2), 277-279.

Arcos-Burgos, M., Castellanos, F. X., Pineda, D., Lopera, F., Palacio, J. D., Palacio, L. G. et al. (2004). Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: Linkage to loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11. *American Journal of Human Genetics, 75*(6), 998-1014.

Arcos-Burgos, M., &Muenke, M. (2002). Genetics of population isolates. *Clinical Genetics, 61*(4), 233-247.

Ardila, A., Lopera, F., Rosselli, M., Moreno, S., Madrigal, L., Arango-Lasprilla, J. C., et al. (2000). Neuropsychological profile of a large kindred with Familial Alzheimer´s disease caused by the e280a single presenilin-1 mutation. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *15*(6), 515-528.

Ataka, S., Tomiyama, T., Takuma, H., Yamashita, T., Shimada, H., Tsutada, T., et al. (2004). A novel presenilin-1 mutation (Leu85Pro) in early-onset Alzheimer disease with spastic paraparesis. *Archives of Neurology, 61*(11), 1773-1776.

Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D., & Jones, E. (2011). Alzheimer's disease. *Lancet, 377*(9770), 1019-1031.

Bergmans, B. A. & De, S. B. (2010). Gamma-secretases: From cell biology to therapeutic strategies. *Lancet Neurology, 9*(2), 215-226.

Bertram, L., Lill, C. M., &Tanzi, R. E. (2010). The genetics of Alzheimer disease: Back to the future. *Neuron*, *68*(2), 270-281.

Bertram, L., & Tanzi, R. E. (2008). Thirty years of Alzheimer's disease genetics: The implications of systematic meta-analyses. *Nature Reviews Neuroscience, 9*(10), 768-778.

Biffi, A., & Greenberg, S. M. (2011). Cerebral amyloid angiopathy: A systematic review. *Journal of Clinical Neurology, 7*(1), 1-9.

Bird, T. D., Lampe, T. H., Nemens, E. J., Sumi, S. M., Nochlin, D., Schellenberg, G. D., et al. (1989). Characteristics of familial Alzheimer's disease in nine kindreds of Volga German ancestry. *Progress in Clinical Biological Research,317*, 229-234

Bird, T. D., Sumi, S. M., Nemens, E. J., Nochlin, D., Schellenberg, G., Lampe, T. H. et al. (1989). Phenotypic heterogeneity in familial Alzheimer's disease: A study of 24 kindreds. *Annals of Neurology*, *25*(1), 12-25.

Bobes, M. A., Garcia, Y. F., Lopera, F., Quiroz, Y. T., Galan, L., Vega, M., et al. (2010). ERP generator anomalies in presymptomatic carriers of the Alzheimer's disease E280A PS-1 mutation. *Human Brain Mapping, 31*(2), 247-265.

Campion, D., Brice, A., Hannequin, D., Tardieu, S., Dubois, B., Calenda, A., et al. (1995). A large pedigree with early-onset Alzheimer's disease: Clinical, neuropathologic, and genetic characterization. *Neurology*, *45*(1), 80-85.

Cataldo, A. M., Peterhoff, C. M., Schmidt, S. D., Terio, N. B., Duff, K., Beard, M., et al. (2004). Presenilin mutations in familial Alzheimer disease and transgenic mouse models accelerate neuronal lysosomal pathology. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 63*(8), 821-830.

Cook, R.H., Ward, B. E.,& Austin, J. H. (1979). Studies in aging of the brain: IV. Familial Alzheimer disease: Relation to transmissible dementia, aneuploidy, and microtubular defects. *Neurology*, *29*(10), 1402-1412.

Corder, E. H., Saunders, A. M., Risch, N. J., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C. Jr., et al. (1994). Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nature Genetics, 7*(2), 180-184.

Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., et al. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science, 261*(5123), 921-923.

Cornejo, W., Lopera, F., Uribe, C., & Salinas, M. (1987). Descripción de una familia con demencia presenil tipo Alzheimer. *Acta Médica Colombiana, 12*(2), 55-61.

Crook, R., Verkkoniemi, A., Perez-tur, J., Mehta, N., Baker, M., Houlden, H. et al., (1998). A variant of Alzheimer's disease with spastic paraparesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1. *Nature Medicine, 4*(4), 452-455,

Cuetos, F., Arango-Lasprilla, J. C., Uribe, C., Valencia, C., & Lopera, F. (2007). Linguistic changes in verbal expression: A preclinical marker of Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *13*(3), 433-439.

David, D. C., Ollikainen, N., Trinidad, J. C., Cary, M. P., Burlingame, A. L., &Kenyon, C. (2010). Widespread protein aggregation as an inherent part of aging in C. elegans. *Public Library of Science Biology, 8*(8): e1000450.

Di, F. G., Catania, M., Morbin, M., Rossi, G., Suardi, S., Mazzoleni, G., et al. (2009). A recessive mutation in the APP gene with

dominant-negative effect on amyloidogenesis. *Science*, *323*(5920), 1473-1477.

Dorfman, V. B., Pasquini, L., Riudavets, M., Lopez-Costa, J. J., Villegas, A., Troncoso, J. C., et al. (2008). Differential cerebral deposition of IDE and NEP in sporadic and familial Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *31*(10), 1743-1757.

Farrer, L. A., Myers, R. H., Cupples, L. A., George-Hyslop, P. H., Bird, T. D., Rossor, M. N. et al. (1990). Transmission and age-at-onset patterns in familial Alzheimer's disease: Evidence for heterogeneity. *Neurology*, *40*(3 Pt.1), 395-403.

Frommelt, P., Schnabel, R., Kuhne, W., Nee, L. E., & Polinsky, R. J. (1991). Familial Alzheimer disease: A large, multigeneration German kindred. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *5*(1), 36-43.

Geschwind, N., & Kaplan, E. A. (1998). Human cerebral deconnection syndrome: A preliminary report. *Neurology, 50*(5), 1201-1201-a.

Godbolt, A. K., Beck, J. A., Collinge, J., Garrard, P., Warren, J. D., Fox, N. C., et al. (2004). A presenilin 1 R278I mutation presenting with language impairment. *Neurology, 63*(9), 1702-1704.

Godbolt, A. K., Waldman, A. D., MacManus, D. G., Schott, J. M., Frost, C., Cipolotti, L., et al. (2006). MRS shows abnormalities before symptoms in familial Alzheimer disease. *Neurology*, *66*(5), 718-722.

Gotz, J., Chen, F., van Dorpe, J., & Nitsch, R. M. (2001). Formation of neurofibrillary tangles in P301I tau transgenic mice induced by Abeta 42 fibrils. *Science*, *293*(5534), 1491-1495.

Gotz, J. (2001). Tau and transgenic animal models. *Brain Research Review, 35*(3), 266-286.

Haan, J., Bakker, E., Bornebroek, M., &Roos, R. A. (2001).From gene to disease: Amyloid-beta precursor protein gene instrumental in hereditary cerebral amyloid angiopathies. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, *145*(34), 1639-1641.

Harold, D., Abraham, R., Hollingworth, P., Sims, R., Gerrish, A., Hamshere, M. L., et al. (2009). Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nature Genetics, 41*(10), 1088-1093.

Holmes, C. (2002). Genotype and phenotype in Alzheimer's disease. *British Journal of Psychiatry, 180*, 131-134.

Iqbal, K., & Grundke-Iqbal, I. (2010). Alzheimer's disease, a multifactorial disorder seeking multitherapies. *Alzheimers &Dementia, 6*(5), 420-424.

Janicki, S. M., Stabler, S. M., & Monteiro, M. J. (2000). Familial Alzheimer's disease presenilin-1 mutants potentiate cell cycle arrest. *Neurobiologyof Aging*, *21*(6), 829-836.

Jayadev, S., Leverenz, J. B., Steinbart, E., Stahl, J., Klunk, W., Yu, C. E., et al. (2010). Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2. *Brain*, *133*(Pt 4), 1143-1154.

Jelic, V., & Nordberg, A. (2000). Early diagnosis of Alzheimer disease with

positron emission tomography. *Alzheimer Disease and Associated Disorders, 14*(Suppl 1), S109-S113.

Jimenez-Escrig, A., Gomez-Tortosa, E., Baron, M., Rabano, A., Arcos-Burgos, M., Palacios, L. G., et al. (2005). A multigenerational pedigree of late-onset Alzheimer's disease implies new genetic causes. *Brain, 128*(Pt 7), 1707-1715.

Johnson, K. A., Lopera, F., Jones, K., Becker, A., Sperling, R., Hilson, J., et al. (2001). Presenilin-1-associated abnormalities in regional cerebral perfusion. *Neurology*, *56*(11), 1545-1551.

Kaneko, H., Kakita, A., Kasuga, K., Nozaki, H., Ishikawa, A., Miyashita, A., et al. (2007). Enhanced accumulation of phosphorylated alpha-synuclein and elevated beta-amyloid 42/40 ratio caused by expression of the presenilin-1 deltaT440 mutant associated with familial Lewy body disease and variant Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience, 27*(48), 13092-13097.

Karlinsky, H., Vaula, G., Haines, J. L., Ridgley, J., Bergeron, C., Mortilla, M., et al. (1992). Molecular and prospective phenotypic characterization of a pedigree with familial Alzheimer's disease and a missense mutation in codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Neurology ,42*(8), 1445-1453.

Klunemann, H. H., Rogaeva, E., Neumann, M., Kretzschmar, H. A., Kandel, M., Toulina, A., et al. (2004). Novel PS1 mutation in a Bavarian kindred with familial Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders,18*(4), 256-258.

Kwok, J. B., Taddei, K., Hallupp, M., Fisher, C., Brooks, W. S., Broe, G. A., et al. (1997). Two novel (M233T and R278T) presenilin-1 mutations in early-onset Alzheimer's disease pedigrees and preliminary evidence for association of presenilin-1 mutations with a novel phenotype. *Neuroreport, 8*(6), 1537-154.

Larner, A. J. (2010). Epileptic seizures in AD patients. *Neuromolecular Medicine, 12*(1), 71-77.

Larner, A. J., & Doran, M. (2006). Clinical phenotypic heterogeneity of Alzheimer's disease associated with mutations of the presenilin-1 gene. *Journal of Neurology, 253*(2), 139-158.

Larner, A. J., & Doran, M. (2009). Genotype-phenotype relationships of presenilin-1 mutations in Alzheimer's disease: an update. *Journal of Alzheimer's Disease, 17*(2), 259-265.

Lee, J. H., Flaquer, A., Stern, Y., Tycko, B., & Mayeux, R. (2004). Genetic influences on memory performance in familial Alzheimer disease. *Neurology, 62*(3), 414-421.

Levy-Lahad, E., Poorkaj, P., Wang, K., Fu, Y. H., Oshima, J., Mulligan, J., et al. (1996). Genomic structure and expression of STM2, the chromosome 1 familial Alzheimer disease gene. *Genomics*; *34*(2), 198-204.

Li, D., Parks, S. B., Kushner, J. D., Nauman, D., Burgess, D., Ludwigsen, S., et al. (2006). Mutations of presenilin genes in dilated cardiomyopathy and heart failure. *American Journal of Human Genetics, 79*(6), 1030-1039.

Li, J., Ma, J., & Potter, H. (1995). Identification and expression analysis of a potential familial Alzheimer disease gene on chromosome 1 related to AD3. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 92*(26), 12180-12184.

Lindquist, S. G., Nielsen, J. E., Stokholm, J., Schwartz, M., Batbayli, M., Ballegaard, M., et al. (2008). Atypical early-onset Alzheimer's disease caused by the Iranian APP mutation. *Journal of Neurological Sciences*, *268*(1-2), 124-130.

Lopera, F., Arcos-Burgos, M., Madrigal, L., Kosik, K. S., Cornejo, W., & Ossa, J. (1994). Demencia tipo Alzheimer con agregación familiar en Antioquia, Colombia. *Acta Neurológica Colombiana*, *10(4)*, 173-187.

Mann, D. M., Iwatsubo, T., Nochlin, D., Sumi, S. M., Levy-Lahad, E., & Bird, T. D. (1997). Amyloid (Abeta) deposition in chromosome 1-linked Alzheimer's disease: The Volga German families. *Annals of Neurology, 41*(1), 52-57.

Mann, D. M., Pickering-Brown, S. M., Takeuchi, A., & Iwatsubo, T. (2001). Amyloid angiopathy and variability in amyloid beta deposition is determined by mutation position in presenilin-1-linked Alzheimer's disease. *American Journal of Pathology, 158*(6), 2165-2175.

Marambaud, P., Ancolio, K., Lopez-Perez, E., & Checler, F. (1998). Proteasome inhibitors prevent the degradation of familial Alzheimer's disease-linked presenilin 1 and potentiate A beta 42 recovery from human cells. *Molecular Medicine, 4*(3), 147-157.

Martin, J. J., Gheuens, J., Bruyland, M., Cras, P., Vandenberghe, A., Masters, C. L. et al. (1991). Early-onset Alzheimer's disease in 2 large Belgian families. *Neurology*, *41*(1), 62-68.

Mayeux, R., Lee, J. H., Romas, S. N., Mayo, D., Santana, V., Williamson, J., et al. (2002). Chromosome-12 mapping of late-onset Alzheimer disease among Caribbean Hispanics. *American Journal of Human Genetics, 70*(1), 237-243.

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C.R. Jr., Kawas, C. H., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers and Dementia, 7*(3), 263-269.

Mejia, S., Giraldo, M., Pineda, D., Ardila, A., & Lopera, F. (2003). Nongenetic factors as modifiers of the age of onset of familial Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, *15*(4), 337-349.

Menendez, M. (2004). Pathological and clinical heterogeneity of presenilin 1 gene mutations. *Journal of Alzheimer's Disease, 6*(5), 475-482.

Miravalle, L., Calero, M., Takao, M., Roher, A. E., Ghetti, B., & Vidal, R. (2005). Amino-terminally truncated Abeta peptide species are the main component of cotton wool plaques. *Biochemistry*, *44*(32), 10810-10821.

Moretti, P., Lieberman, A. P., Wilde, E. A., Giordani, B. I., Kluin, K. J., Koeppe, R. A., et al. (2004). Novel insertional presenilin 1 mutation causing Alzheimer disease with

spastic paraparesis. *Neurology*, *62*(10), 1865-1868.

Mrak, R. E., & Griffin, W. S. (2000). Interleukin-1 and the immunogenetics of Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 59*(6), 471-476.

Murray, M. E., Graff-Radford, N. R., Ross, O. A., Petersen, R. C., Duara, R., & Dickson, D. W. (2011). Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: A retrospective study. *Lancet Neurology, 10*(9), 785-796.
.
Nunomura, A., & Chiba, S. (2000). Avoidance of Apoptosis in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*; *2*(1), 59-60.

O'Riordan, S., McMonagle, P., Janssen, J. C., Fox, N. C., Farrell, M., Collinge, J., et al. (2002). Presenilin-1 mutation (E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities. *Neurology*, *59*(7), 1108-1110.

Parra, M. A., Abrahams, S., Logie, R. H., & Della, S. S. (2010). Visual short-term memory binding in Alzheimer's disease and depression. *Journal of Neurology, 257*(7), 1160-1169.

Parra. M. A., Sala, S. D., Abrahams, S., Logie, R. H., Mendez, L. G., & Lopera, F. (2011). Specific deficit of colour-colour short-term memory binding in sporadic and familial Alzheimer's disease. *Neuropsychologia, 49*(7), 1943-1952.

Pastor, P., Roe, C. M., Villegas, A., Bedoya, G., Chakraverty, S., Garcia, G., et al. (2003). Apolipoprotein Eepsilon4 modifies Alzheimer's disease onset in an E280A PS1 kindred. *Annals of Neurology, 54*(2), 163-169.

Piscopo, P., Marcon, G., Piras, M. R., Crestini, A., Campeggi, L. M., Deiana, E., et al. (2008). A novel PSEN2 mutation associated with a peculiar phenotype. *Neurology*, *70*(17), 1549-1554.

Querfurth, H. W., & LaFerla, F. M. (2010). Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine,362*(4), 329-344.

Quiroz, Y. T., Ally, B. A., Celone, K., McKeever, J., Ruiz-Rizzo, A. L., Lopera, F., et al. (2011). Event-related potential markers of brain changes in preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology, 77*(5), 469-475.

Ridha, B. H., Barnes, J., Bartlett, J. W., Godbolt, A., Pepple, T., Rossor, M. N., et al. (2006). Tracking atrophy progression in familial Alzheimer's disease: A serial MRI study. *Lancet Neurology, 5*(10), 828-834.

Ringman, J. M., Younkin, S. G., Pratico, D., Seltzer, W., Cole, G. M., Geschwind, D. H., et al. (2008). Biochemical markers in persons with preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology*, *71*(2), 85-92.

Rippon, G. A., Crook, R., Baker, M., Halvorsen, E., Chin, S., Hutton, M., et al. (2003). Presenilin 1 mutation in an african american family presenting with atypical Alzheimer dementia. *Archives of Neurology, 60*(6), 884-888.

Rudzinski, L. A., Fletcher, R. M., Dickson, D. W., Crook, R., Hutton, M. L., Adamson, J., et al. (2008). Early onset familial

Alzheimer Disease with spastic paraparesis, dysarthria, and seizures and N135S mutation in PSEN1. *Alzheimer Disease and Associated Disorders, 22*(3), 299-307.

Ryan, N. S., & Rossor, M. N. (2010). Correlating familial Alzheimer's disease gene mutations with clinical phenotype. *Biomarkers in Medicine., 4*(1), 99-112.

Rovelet-Lecrux, A., Hannequin, D., Raux, G., Le, M. N., Laquerriere, A., Vital, A., et al. (2006). APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nature Genetics, 38*(1), 24-26.

Schottky, J. (1932). Ueber praesenile Verbloedungen. *Z Ges Neurol Psychiat*,*140*, 333-397

Scott, W. K., Yamaoka, L. H., Bass, M. P., Gaskell, P. C., Conneally, P. M., Small, G. W., et al. (1998). No genetic association between the LRP receptor and sporadic or late-onset familial Alzheimer disease. *Neurogenetics, 1*(3), 179-183.

Selkoe, D. J. (2011). Resolving controversies on the path to Alzheimer's therapeutics. *Nature Medicine, 17*(9), 1060-1065.

Sepulveda-Falla, D., Matschke, J., Bernreuther, C., Hagel, C., Puig, B., Villegas, A., et al. (2011). Deposition of hyperphosphorylated tau in cerebellum of PS1 E280A Alzheimer's disease. *Brain Pathology, 21*(4), 452-463.

Shepherd, C., McCann, H., & Halliday, G. M. (2009). Variations in the neuropathology of familial Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*,*118*(1), 37-52.

Sherrington, R., Rogaev, E. I., Liang, Y., Rogaeva, E. A., Levesque, G., Ikeda, M., et al. (1995). Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, *375*(6534), 754-760.

Small, G. W., Mazziotta, J. C., Collins, M. T., Baxter, L. R., Phelps, M. E., Mandelkern, M. A., et al. (1995). Apolipoprotein E type 4 allele and cerebral glucose metabolism in relatives at risk for familial Alzheimer disease. *Journal of the American Medical Association, 273*(12), 942-947.

Strittmatter, W. J., Saunders, A. M., Schmechel, D., Pericak-Vance, M., Enghild, J., Salvesen, G. S., et al. (1993). Apolipoprotein E: High-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, *90*(5), 1977-1981.

Tanahashi, H., Kawakatsu, S., Kaneko, M., Yamanaka, H., Takahashi, K., & Tabira, T. (1996). Sequence analysis of presenilin-1 gene mutation in Japanese Alzheimer's disease patients. *Neuroscience Letters, 218*(2), 139-141.

The SLI Consortium. (2002). A genomewide scan identifies two novel loci involved in specific language impairment. *American Journal of Human Genetics, 70*(2), 384-398.

Tirado, V., Motta, M., Aguirre-Acevedo, D. C., Pineda, D. A., & Lopera, F. (2008). Analysis of intrusive errors in a memory test as possible pre-clinical marker of familial Alzheimer disease, in E280A presenilin-1 mutation carrier. *Revista de Neurologia, 47*(6), 290-294.

Tirado, V., Munoz, C., Aguirre, C., Pineda, D. A., & Lopera, F. (2004). Performance of carriers and non-carriers of the E280A mutation for familial Alzheimer's disease in a naming test. *Revista de Neurologia, 39*(4), 322-326.

Uemura, K., Kuzuya, A., & Shimohama, S. (2004). Protein trafficking and Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research, 1*(1), 1-10.

van der Flier, W. M., Pijnenburg, Y. A., Fox, N. C.,& Scheltens, P. (2011). Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE varepsilon4 allele. *Lancet Neurology*,*10*(3), 280-288.

Van Vickle, G. D., Esh, C. L., Kokjohn, T. A., Patton, R. L., Kalback, W. M., Luehrs, D. C., et al. (2008). Presenilin-1 280Glu-->Ala mutation alters C-terminal APP processing yielding longer abeta peptides: Implications for alzheimer's disease. *Molecular Medicine, 14*(3-4), 184-194.

Velez-Pardo, C., Arellano, J. I., Cardona-Gomez, P., Jimenez, D. R., Lopera, F., De Felipe, J., (2004). CA1 hippocampal neuronal loss in familial Alzheimer's disease presenilin-1 E280A mutation is related to epilepsy. *Epilepsia*, *45*(7), 751-756.

Velez-Pardo, C., Arroyave, S. T., Lopera, F., Castano, A. D., & Jimenez, D. R. (2001). Ultrastructure evidence of necrotic neural cell death in familial Alzheimer's disease brains bearing presenilin-1 E280A mutation. *Journal of Alzheimer's Disease, 3*(4), 409-415.

Velez-Pardo, C., Lopera, F., & Jimenez, D. R. (2000). DNA Damage does not correlate with amyloid-beta-plaques and neurofibrillary tangles in Familial Alzheimer's disease presenilin-1 [E280A] mutation. *Journal of Alzheimer's Disease, 2*(1), 47-57.

Villegas, A., Castaneda, M. M., Arias, L. F., Vieco, B., Lopera, F., & Bedoya, G. (2007). Evaluation of amyloid-beta by the E280A mutation in presenilin gene. *Biomedica*, *27*(3), 372-384.

Villemagne, V. L., Ataka, S., Mizuno, T., Brooks, W. S., Wada, Y., Kondo, M., et al. (2009). High striatal amyloid beta-peptide deposition across different autosomal Alzheimer disease mutation types. *Archives of Neurology, 66*(12), 1537-1544.

Wen, P. H., Hof, P. R., Chen, X., Gluck, K., Austin, G., Younkin, S. G., et al. (2004). The presenilin-1 familial Alzheimer disease mutant P117L impairs neurogenesis in the hippocampus of adult mice. *Experimental Neurology*; *188*(2), 224-237.

Resumen

La Demencia Frontotemporal (DFT) es la segunda causa de demencia cortical después de la demencia tipo Alzheimer (EA). Se caracteriza por un cuadro demencial en donde las alteraciones comportamentales son prominentes y aparecen tempranamente. Las principales variantes de DFT son la comportamental, la demencia semántica y la afasia progresiva primaria. En esta revisión se describen los principales hallazgos epidemiológicos, criterios diagnósticos y características neuropatológicas, así como la relevancia del a evaluación neuropsicológica para el diagnóstico temprano y diferencial de la DFT y su impacto en el manejo del paciente.

Palabras clave: Demencia frontotemporal, neuropsicología, diagnóstico diferencial, evaluación neuropsicológica, tratamiento.

Demencia Frontotemporal: Una Revisión

Feggy Ostrosky & Asucena Lozano Gutiérrez

Laboratorio de Neuropsicología y Psicofisiología, Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México. México D.F., México

Correspondencia: Dra. Feggy Ostrosky. Laboratorio de Psicofisiología y Neuropsicología, Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México. Av. Universidad # 3004, Col. Copilco-Universidad, Delg. Coyoacán. CP 04510. México, D.F., México. Correo electrónico: feggy@unam.mx

Frontotemporal Dementia: A review

Summary

Frontotemporal dementia (FTD) is the second most frequent cause of cortical dementia after the the dementia of the Alzheimer type. It is characterized by prominent early behavioral changes. The most impostant subtypes of FTD are the behavioral, semantic and primary progressaive aphasia. The current review describes the main epidemiological data, the neuropathological and neuropsychological characteristics of the FTD. The differentail diagnosis and the importance of an early diagnosis are also described.

Key words: Frontotemporal dementia, Neuropsychology, differential diagnosis, neuropsychological assessement, treatment.

Introducción

La Demencia Lobar Frontotemporal (DLFT) se refiere a un grupo de enfermedades neurodegenerativas muy heterogéneo tanto por sus características clínicas como por sus componentes genéticos y sus características histopatológicas. La perspectiva histórica del estudio de la DLFT se ha distinguido por el interés de definirla como una entidad independiente de otras condiciones similares, especialmente de la EA de la cual, en un inicio, se consideró como una variante (Toribio-Díaz & Morera-Guitart, 2008). Clínicamente, la DLFT se presenta con cambios en la personalidad, en la conducta social o en el lenguaje del paciente, adicionalmente, algunos de ellos pueden presentar alteraciones motoras como degeneración corticobasal (DCB), parálisis supranuclear progresiva (PSP) y enfermedad de neurona motora (ENM). Del mismo modo, los pacientes con estos trastornos como enfermedad primaria pueden desarrollar síntomas comportamentales tales como apatía y depresión en la PSP y cambios de personalidad, desinhibición e irritabilidad en la DCB (Sjögren & Andersen, 2006; Toribio-Díaz & Morera-Guitart).

Los síntomas aparecen alrededor de la quinta o sexta década de la vida y la condición tiene un curso de evolución de 5 a 10 años que gradualmente produce alteraciones significativas en la esfera social y ocupacional, para terminar con la muerte del paciente (Neary et al., 1998).

Dentro de la DLFT se considera a la Demencia Frontotemporal (DFT) como el principal cuadro clínico. A su vez, la DFT puede presentarse en tres subtipos cuya característica común es la atrofia relativamente limitada a los lóbulos frontales o temporales, lo cual determina la aparición de cuadros clínicos diferentes: uno con predominio de síntomas comportamentales -variante comportamental de la demencia frontotemporal (DFTc) con afectación principal del lóbulo frontal (especialmente de la región prefrontal) y otros dos con predominio de deficiencias en el área del lenguaje -afasia primaria progresiva (APP) y la demencia semántica (DS), ambas con afectación predominantemente del lóbulo temporal (Neary et al., 1998).

Demencia Frontotemporal-variante comportamental. La DFTc constituye el síndrome clínico más frecuente, el cual se manifiesta con alteraciones de la personalidad y de la conducta social que no son exacerbaciones de rasgos de personalidad premórbidos, que ocasionan dificultades para modular el comportamiento en situaciones sociales. El inicio es insidioso y la predominancia del cuadro conductual hacen que en ocasiones este síndrome se confunda con un cuadro psiquiátrico. Las alteraciones son variables y dependen de las áreas prefrontales que se ven afectadas (Piguet, Hornberger, Mioshi, & Hodges, 2011; Toribio-Díaz & Morera-Guitart, 2008), está asociado con apatía, pérdida de voluntad o desinibición social y distractibilidad. Como consecuencia de ello se produce disminución en la capacidad de juicio, impulsividad y deficiente auto-cuidado. En algunos casos pueden producirse cambios en la conducta sexual (hiposexualidad o hipersexualidad) y en los hábitos alimentarios ya que se presenta preferencia hacia cierto tipo de alimentos (alimentos dulces). La conducta es estereotipada y perseverativa y se puede presentar hiperactividad o apatía y somnolencia. En un inicio funciones cognoscitivas tales como la memoria, habilidades visoespaciales, razonamiento y

lenguaje pueden estar intactas o levemente afectadas. Si se presentan alteraciones de memoria en un inicio, estas son más variables y generalmente están asociadas a problemas de atención. De forma típica, se produce una preservación de la memoria hasta etapas algo más avanzadas y hay una pérdida progresiva de la capacidad para la expresión del lenguaje y se presenta ecolalia, dificultades en la nominación y en la escritura. En la etapa intermedia y final de la enfermedad también se presentan signos extrapiramidales (Pasquier, Richard, & Lebert, 2004; Piguet et al., 2011).

Demencia Semántica (DS). Se produce una desintegración de la base de conocimientos acreca del significado de las palabras, por tanto, los pacientes son incapaces de reconocer los objetos, hechos, palabras o su significado. Los aspectos fonológicos y sintácticos permanencen intactos por lo que su lenguaje expresivo es fluido pero vacío y se presentan parafasias semánticas que pueden estar acompañadas por un desorden perceptual que incluye prosopopagnosia y agnosia asociativa (Neary et al., 1998; Sjögren & Andersen, 2006).

Afasia Primaria Progresiva (APP). Fue inicialmente reportada por Mesulam (1982). Es de inicio insidioso y curso progresivo; se caracteriza por una alteración de los aspectos fonológicos y sintácticos del lenguaje, por lo que hay alteración en la fluidez, el habla se caracteriza por parafasias fonéticas, agramatismo y anomia, hay comprensión conservada en fases iniciales y en etapas avanzadas se puede presentar mutismo severo. Estas deficiencias en el lenguaje deben presentarse solas al menos por dos años, no se deben acompañar de alteraciones en otros procesos cognoscitivos, ya sea de memoria, atencionales o visoespaciales. Además, se deben descartar causas secundarias de afasia como enfermedad vascular o tumores. Debido a que estos pacientes presentan una clara conciencia de su enfermedad, es relativamente frecuente que cursen con episodios de frustración y depresión (Neary et al., 1998).

Recientemente a través de un meta-análisis cuantitativo de 267 sujetos, se logró identificar redes neurales distintas que subyacen a las características clínicas de cada uno de estos trastornos. Así por ejemplo, se encontró que la DFT se caracteriza por alteraciones en la corteza frontal medial anterior, la región polar de la corteza prefrontal medial anterior, cíngulo anterior, corteza orbitofrontal medial, área subcallosa y la ínsula anterior derecha. En la DS las áreas que presentan mayor alteración son el área subcallosa, surco temporal anterior superior izquierdo, giro temporal medio, amígdala bilateral y parte inferior de los polos temporales; mientras que en la APP, las alteraciones se limitaron al hemisferio izquierdo en el par opercular del giro frontal inferior, la porción superior del polo temporal, el núcleo lentiforme de los ganglios basales y el giro frontal medial (Schroeter, Raczka, Neumann, & von Cramon, 2007).

La evolución de la DFT depende mucho del subtipo clínico y de si existe alguna otra patología concomitante. Se ha observado que durante el curso de la enfermedad, los tres subtipos de DFT pueden empalmarse, ya que un paciente puede cumplir criterios para un diagnóstico y con el tiempo cumplir criterio para otro, del mismo modo, como ya se mencionó, hay trastornos neurológicos que se pueden presentar junto con la DFT como el parkinsonismo, la DCB, la PSP y la ENM. Diferentes estudios han reportado

que los pacientes con DS evolucionan generalmente a una DFTc mientras que la APP evoluciona con mayor frecuencia a una DCB o PSP y viceversa (Graham & Hodges, 2007; Kertesz, Blair, McMonagle, & Munoz, 2007).

Los pacientes con APP generalmente muestran un progreso más lento y las alteraciones se mantienen restringidas al lenguaje. La DFT parece evolucionar de acuerdo al grado de severidad de las alteraciones con que inicia la enfermedad. Los pacientes con DS, especialmente los que presentan EMN asociado, progresan rápidamente y la muerte ocurre entre 1 y 2 años posteriores al diagnóstico (Kertesz et al., 2007).

- *Epidemiología*

La DFT es una demencia de aparición en edades tempranas y es la segunda causa neurodegenerativa de demencias en pacientes de menos de 65 años. Se estima que la prevalencia en el rango de edad de 45 a 65 años va de 7 al 15% comparado con el 35% por cada 100,00 habitantes de la EA (Graham & Hodges, 2007). Otro estudio realizado en Holanda encontró que la prevalencia de la DFT era de 3.6 casos por 100,000 habitantes en el rango de 50 a 59 años, 9.4 por cada 100,000 de los 60 a los 69 años y de 3.8 por cada 100,000 habitantes de entre 70 y 79 años (Rosso, Donker Kaat, et al., 2003). En estudios post-mortem la frecuencia de DFT se ha estimado del 3 al 10%, mientras que en muestras clínicas de pacientes en los que se sospechaba demencia, se detectó un 3.2% de DFT (Sjögren & Andersen, 2006). Sin embrago, se ha propuesto que la DFT puede ser una entidad clínica de difícil diagnóstico temprano dadas sus características clínicas, sobre todo de la variante comportamental de la DFT. Se considera que afecta por igual a hombres y mujeres y que existe una agregación familiar lo que sugiere la presencia de factores genéticos (Neary, 1999).

En cuanto a los factores de riesgo, se ha reportado que hasta un 40% de los pacientes puede presentar una historia familiar de demencia de inicio temprano, por lo que se se han estudiado familias con herencia autosómica dominante de esta enfermedad, derivado de lo cual se han identificado diferentes genes causales. Los genes más importantes descritos hasta el momento son el gen de la proteína asociada con los microtúbulos tau (*MAPT*, por sus siglas en inglés) y el gen de la progranulina (PGRN). El gen de la proteína tau está asociado a la presencia de taupatía positiva difusa y el gen de la progranulina se ha asociado a las inclusiones de ubiquitina. También existen familias con DlFT ligada al cromosoma 9 (DFT-9) y al cromosoma 3 (CHMP2B) y se han reportado mutaciones en el gen de la presenilina 1 asociado a la EA (Granadillo de Luque & Zarante, 2008).

Así mismo, otros estudios han señalado que la existencia de un traumatismo craneoencefálico previo, la existencia de enfermedad tiroidea (Rosso, Landweer, et al., 2003) o algún trastorno psiquiátrico previo (Pasquier et al., 2004) incrementan el riesgo de presentar DFT.

- Neuropatología

Desde el punto de vista macroscópico la neuropatología de la DFT se caracteriza, por atrofia de corteza frontal (sobre todo anterior) y temporal de intensidad variable. Microscópicamente hay pérdida neuronal, gliosis y espongiosis leve, con pequeñas cavidades predominantes en la parte más superficial de la corteza cerebral; puede existir afectación subcortical en el núcleo

caudado, putamen y globo pálido (Neary, 1999; Toribio-Díaz & Morera-Guitart, 2008).

Recientemente se ha descrito que las características histológicas principales causantes del síndrome clínico de la DFT son la presencia o ausencia de taupatías (DFT tau-positiva o DFT tau-negativa), ubiquitinopatías, y presencia de filamentos intermedios (Sjögren & Andersen, 2006; Toribio-Díaz & Morera-Guitart, 2008).

La patología tau positiva suele ir asociada a la presencia de síntomas extrapiramidales y a la APP con una marcada afectación de las funciones visuoconstructivas, mientras que la patología tau negativa se asocia a una mayor afectación del comportamiento y del lenguaje, con una superior dificultad en la nominación (Graham & Hodges, 2007; McKhann et al., 2001). También se ha identificado la presencia de ubiquitina en 50% de los casos de DFT (DFT ubiquitina positivas, DFT-U), donde anteriormente se pansaba que no existía una histopatología distintiva; finalmente, se ha reportado un grupo esporádico caracterizado por la presencia de inclusiones de neurofilamentos α-internexina positivas, denominadas 'demencia con acúmulo de filamentos intermedios' (Toribio-Díaz & Morera-Guitart, 2008).

Aunado a estos cambios histopatológicos, también se encuentran alteraciones neuroquímicas principalmente en el sistema serotoninérgico y dopaminérgico, sin que se hayan encontrado déficits importantes en el sistema colinérgico. Se ha reportado depleción de hasta el 40% de las neuronas serotoninérgicas de una parte del núcleo dorsal del rafe así como una disminución de los receptores serotoninérgicos en el córtex frontal y temporal. Recientemente se ha descrito una asociación entre la concentración en el líquido cefalorraquídeo de los metabolitos de dopamina ácido homovanílico y de serotonina 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) y el desarrollo de agresividad en pacientes con DFT (Alonso-Navarro, Jabbour-Wadih, Ayuso-Peralta, & Jiménez-Jiménez, 2006).

También se ha identificado que puede existir una correlación entre la presentación clínica y el área de atrofia, así por ejemplo, la corteza orbitofrontal medial se encuentra más afectada en pacientes que presentan hiperactividad y deshinibición, mientras que la corteza dorsolateral se encuentra más afectada en aquellos que presentan apatía. En algunos casos se presenta degeneración estriatal acompañada de alteraciones límbicas y del estriado y este subgrupo de pacientes puede desarrollar conductas estereotipadas y ritualisticas, junto con un síndrome de rigidez hipokinética (Constantinidis, 1985; McKhann et al., 2001).

- Diagnóstico

Debido a que la localización de la patología en la DFT puede ubicarse en las regiones anteriores, mesiales o laterales de la corteza frontal y en el lóbulo temporal, la constelación de los síntomas puede variar enormemente. Es por ello que en muchas ocasiones, la DFT puede confundirse con diagnósticos de trastornos afectivos, psicosis, abuso de alcohol y especialmente con EA. Cuando los signos neurológicos son evidentes, generalmente se confunde con Enfermedad de Parkinson o ENM (Pasquier et al., 2004).

El diagnóstico de la DFT se ha basado en diferentes criterios, entre ellos el más relevante ha sido el del Grupo de Lund & Manchester (The Lund and Manchester Groups, 1994) quienes fueron los primeros en elaborar criterios clinicopatológicos. La

principal ventaja de estos criterios es que permiten hacer una discriminación frente a la EA. Sin embrago, no hacen referencia al número de síntomas o la relevancia de cada uno para contribuir al diagnóstico y además, carecen de una definición operativa.

Tabla 1.
Criterios para el diagnóstico clínico de demencia frontotemporal del Grupo de Lund y Manchester (1994).

CRITERIOS PRINCIPALES
Trastornos de la conducta
- Inicio insidioso y progresión lenta
- Pérdida precoz de la introspección personal, negligencia en el cuidado personal
- Pérdida precoz de la introspección social, descuido de las normas de buen comportamiento social
- Signos precoses de desinhibición
- Rigidez e inflexibilidad mental
- Conducta hiperoral
- Conducta perseverativa y estereotipada
- Conducta de utilización
- Distraibilidad excesiva, impulsividad, impersistencia
- Anosognosia precoz
Síntomas afectivos
- Depresión, ansiedad, sentimentalismo excesivo, ideación fija o de suicidio, delirio (en estados iniciales, transitorio)
- Manifestaciones hipocondríacas (en estados iniciales, transitorio)
- Indiferencia emocional, apatía
- Ausencia de iniciativa, inercia, pérdida de la espontaneidad
Alteraciones del habla
- Reducción progresiva del habla
- Estereotipias en el lenguaje
- Ecolalia y perseveración
- Mutismo, en fase avanzada
- Orientación espacial y praxias (indemnes)
Signos físicos
- Aparición precoz de reflejos de desinhibición cortical
- Incontinencia urinaria precoz
- Acinesia, rigidez, temblor, en fases avanzadas
- Presión arterial baja y lábil
Pruebas complementarias
- Electroencefalograma normal en estadios con demencia muy evidente
- Pruebas de neuroimagen cerebral (estructural, funcional, o ambas): anormalidad de predominio frontal, temporal anterior, o ambos
- Exploración neuropsicológica: alteración intensa en las pruebas exploratorias de las funciones frontales, en ausencia de trastorno notable de la memoria, el lenguaje y la percepción espacial
Aspectos que apoyan el diagnóstico
- Inicio antes de los 65 años
- Antecedente de un trastorno similar en un familiar de primer grado
- Enfermedad de la membrana motora (parálisis bulbar, debilidad y atrofia muscular, fasciculaciones)
Aspectos que excluyen el diagnóstico

- Inicio brusco, episodios intercurrentes de deterioro agudo
- Traumatismo craneal previo próximo al inicio de las manifestaciones
- Trastorno de memoria intenso en fases iniciales de la demencia
- Desorientación espacial, pérdida del entorno habitual o dificultad para localizar objetos en fases iniciales de la demencia
- Apraxia intensa en fases iniciales de la demencia
- Logoclonías y pérdida rápida de la cadena de pensamiento
- Mioclonías
- Deficiencias de tipo seudobulbar o de la médula espinal
- Ataxia cerebelosa
- Coreoatetosis
- Electroencefalograma con alteraciones intensas en fases iniciales de la demencia
- Alteraciones de localización predominantemente posrolándica en las pruebas de neuroimagen estructural o funcional o lesiones cerebrales multifocales en la TC o la IRM
- Resultados en las pruebas de laboratorio indicativos de disfunción cerebral o de enfermedad inflamatoria (p.ej., esclerosis múltiple, sífilis, sida o encefalitis herpética)

Datos de exclusión relativa

- Alcoholismo crónico
- Hipertensión arterial de larga evolución
- Antecedentes personales de evento vascular cerebral (claudicación intermitente)

Otros criterios propuestos son los de Neary et al. (1998), quien aporta características clínicas específicas de los tres síndromes principales de la DFT: DFTc, APP y DS. A través de estudios clínicos se ha podido verificar que siguiendo estos criterios se logra una sensibilidad del 85% y una especificidad del 99%. Por su parte McKhann et al. (2001) proponen una simplificación de criterios para el clínico no especializado y así proponen el concepto demencia frontotemporal a aquellos síndromes caracterizados por un cuadro precoz de cambio en la personalidad o de alteración del lenguaje, pero con el inconveniente de no poder discriminar de la EA con afectaciones en estos procesos.

Recientemente, también se han propuesto criterios haciendo énfasis en avances en genética molecular, bioquímica y neuropatología (Cairns et al., 2007).

En la práctica clínica, además de los criterios antes mencionados, se hace uso de instrumentos que miden el estado mental, instrumentos neuropsicológicos e información obtenida de pruebas de laboratorio, estudios de neuroimagen estructural (tomografía computarizada o resonancia magnética) y funcional (tomografía por emisión de positrones y de fotón único y estudios de flujo cerebral) (Kertesz et al., 2007; Sjögren & Andersen, 2006).

Se recomienda realizar estudios de neuroiamgen funcional cuando los síntomas clínicos no son claros, los resultados pueden aportar datos acerca de las áreas que presenten hipoperfusión, sin embargo, aunque han mostrado ser sensibles, no son estudios con gran especificidad. De igual forma, la tomografía computarizada o resonancia magnética pueden mostrar atrofia en pacientes con DFT, aunque en ocasiones se puede observar atrofia generalizada o incluso hallazgos normales. Los estudios de laboratorio no han sido estudiados como marcadores específicos para el diagnóstico de la DFT, pero sí aportan gran información para descartar causas secundarias de los síntomas

observados. En conjunto, con todas estas técnicas se busca obtener un diagnóstico más preciso y en su caso, realizar un diagnóstico diferencial (Graham & Hodges, 2007; Sjögren & Andersen, 2006).

Tabla 2.
Criterios diagnósticos de McKhann et al. (2001) para demencia frontotemporal.

1.Desarrollo de deficiencias comportamentales o cognitivas manifestadas por:
   a. Cambio precoz y progresivo en la personalidad, caracterizado por dificultad en la modulación del comportamiento, resultando frecuentemente en respuestas o actividades inapropiadas.
   b. Cambio precoz y progresivo en el lenguaje, caracterizado por problemas en la expresión del lenguaje o gran dificultad para nombrar y por problemas con el significado de las palabras.

2.Las deficiencias descritas en *1a* o *1b* producen discapacidad social u ocupacional significativa y representan un detrimento significativo en comparación con el nivel previo de funcionamiento.

3.El curso está caracterizado por inicio insidioso y detrimento continuo de la funcionalidad.

4.Las deficiencias descritas en *1a* o *1b* no son debidas a otros trastornos del sistema nervioso (por ejemplo, enfermedad cerebrovascular), patologías sistémicas (por ejemplo, hipotiroidismo) o trastornos inducidos por sustancias.

5.Las deficiencias no ocurren exclusivamente durante un delírium.

6.El trastorno no es mejor explicado por un diagnóstico psiquiátrico (por ejemplo, depresión).

- Evaluación neuropsicológica

Respecto a la valoración neuropsicológica, su objetivo es determinar si la DFT tiene características que permitan su discriminación por lo menos en las fases iniciales, con otras demencias y en particular con la EA, y en determinar los procesos cognoscitivos comprometidos y preservados que puedan guiar una intervención temprana. De esto parte la relevancia de la valoración neuropsicológica como una herramienta para ayudar al diagnóstico de esta demencia (Ostrosky, Madrazo, & Vélez, 2008).

Se ha reportado que en instrumentos de tamizaje los pacientes con DFT generalmente obtienen puntajes normales, lo cual hace que estos instrumentos no sean adecuados para identificar alteraciones cognoscitivas, especialmente en etapas tempranas de la enfermedad, ya que no son sensibles para identificar cambios sutiles en diferentes procesos cognoscitivos; incluso, en tareas de funciones ejecutivas los pacientes pueden mostrar un desempeño adecuado en etapas iniciales (Graham & Hodges, 2007; Herrero, Jiménez-Escrig, Gobernado, & Barón, 2009).

Respecto a esto, se reconoce que un elemento esencial para un diagnóstico temprano es el uso de pruebas estandarizadas apropiadas que permitan establecer los déficits cognoscitivos que muestran los pacientes. En etapas iniciales de la DFT se pueden encontrar lesiones en la corteza orbitofrontal, en la corteza frontal medial superior, las cuales subyacen a los cambios comportamentales y sociales que afectan a los pacientes. Sin embrago, los

instrumentos que generalmente se utilizan para poner de manifiesto las dificultades ejecutivas, se limitan a evaluar las funciones asociadas a la región dorsolateral de la corteza prefrontal. Esto ilustra la necesidad de utilizar también tareas que sean sensibles para detectar alteraciones de las funciones ejecutivas asociadas a la corteza orbitomedial y frontomedial (Stopford, Thompson, Neaary, Richardson, & Snowden, 2012; Thomas-Anterion, Jacquin, & Laurent, 2000). Como ejemplo de esto, Algunos autores han propuesto que alteraciones en el procesamiento emocional pueden contribuir a los cambios dramáticos que se dan tanto en la personalidad como en la conducta del paciente ya que pueden existir dificultades en la interpretación de claves emocionales que normalmente guían la conducta. En este sentido se ha propuesto que tareas que permitan evaluar el procesamiento emocional de los pacientes con DFT también deberían incluirse en los protocolos de evaluación y para así poder determinar su peso en explicar las alteraciones de personalidad y comportamentales (Diehl-Schmid et al., 2007).

Existen instrumentos que son utiizados para el diagnóstico diferencial de la DFT de la EA como por ejemplo el *Addenbrooke`s Cognitive Examination el cual es* una batería breve que toma aproximadamente de 15 a 20 minutos que fue desarrollada y validada por Mathuranath, Nestor, Berrios, Rakowicz y Hodges (2000). Este instrumento arroja un coeficiente denominado VLOM, el cual es un coeficiente que resulta de dividir el puntaje obtenido en fluidez verbal + lenguaje entre el puntaje de orientación + recuerdo diferido, y es de utilidad para diferenciar la Demencia tipo Alzheimer de la Demencia Frontotemporal. El ACE evalúa 6 dominios cognitivos. El puntaje máximo obtenible es 100: orientación (10), atención (8), memoria (35), fluidez verbal (14), lenguaje (28) y habilidades visoespaciales (5).

En un estudio realizado en población argentina se encontró que la versión en español del ACE es una herramienta que muestra una sensibilidad del 92% para detección de demencia en una población con un promedio de 12 años de escolaridad y que el coeficiente VLOM permite una orientación para el diagnóstico diferencial entre DTA y DFT. Para el ACE, el punto de corte más eficaz en la detección de casos con demencia en este estudio fue de 86, basado en la mayor sensibilidad y especificidad (Sarasola, de Luján, Sabe, Caballero, & Manes, 2004). No obstante, en la literatura aún son pocos los reportes de qué instrumentos neuropsicológicos pueden ser los más apropiados para realizar el diagnóstico de la DFT en población hispanohablante.

Recientemente se desarrolló y publicó La Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (Flores Lázaro, Ostrosky, & Lozano, 2008, 2012), la cual representa una propuesta de evaluación neuropsicológica para población hispanohablante, amplia y a la vez precisa, en un tiempo relativamente corto de aplicación (de 30 a 40 minutos) que permite la evaluación de muy diversas capacidades que dependen de la corteza prefrontal, tanto en adultos como en niños. Agrupa un número importante de pruebas neuropsicológicas de alta confiabilidad y validez para la evaluación de los procesos cognitivos que dependen principalmente de la corteza prefrontal tales como percepción riesgo beneficio, control inhibitorio, metacognición, memoria de trabajo y abstracción. Las pruebas que conforman la

batería se seleccionaron con base a su validez neuropsicológica: son pruebas ampliamente utilizadas por la comunidad internacional, con suficiente soporte en la literatura científica y con especificidad de área, determinada tanto por estudios con sujetos con daño cerebral, como con estudios de neuroimagen funcional. La batería permite obtener no sólo un índice global del desempeño sino también un índice del funcionamiento de las tres áreas prefrontales evaluadas: corteza orbitomedial, dorsolateral y prefrontal anterior. Dadas las características de esta batería resulta de gran utilidad para identificar alteraciones el los procesos cognoscitivos asociados al funcionamiento de distintas regios prefrontales que se pueden hallar comprometidas en la DFT, y así aportar al diagnóstico temprano y diferencial.

Actualmente, se reconoce que la valoración de los aspectos comportamentales y cognoscitivos de manera conjunta, es necesario para obtener datos objetivos que permitan realizar un diagnóstico acertado (Herrero et al., 2009; Stopford et al., 2012).

- Tratamiento e intervención

El diagnóstico diferencial de la DFT es relevante dadas las diferencias en el pronóstico (Binetti, Locascio, Corkin, Vonsattel, & Growdon, 2000), en las estrategias de tratamiento farmacológico (Perry & Miller, 2001), así como en las estrategias de intervención neuropsicológica respecto a otro tipo de patologías con las cuales se puede confundir. Actualmente no hay tratamientos ni intervenciones neuropsicológicas específicas para la DFT, en general se busca ofrecer alternativas para el manejo de los síntomas, mejorar la salud física, prevenir riesgos de accidentes y modificar el ambiente, de manera que el impacto de las alteraciones sea mínimo tanto para el paciente como para su familia (Merrilees & Miller, 2003; Piguet et al., 2011).

En cuanto al tratamiento farmacológico, algunos estudios han reportado que los pacientes con DFT son sensibles a los efectos de los neurolépticos (Pijnenburg, Sampson, Harvey, Fox, & Rossor, 2003) y a los de los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina (Moretti, Torre, Antonello, Cazzato & Bava, 2003). Sin embargo son pocos los estudios con grupos grandes de pacientes y en general se encuentran reportes de caso o estudios con muestras pequeñas no aleatorizadas. Los inhibidores de la acetilcolinoesterasa son evitados en la DFT ya que se ha observado que no mejoran el funcionamiento cognoscitivo pero sí pueden provocar agitación e irritabilidad (Miller, Boone, Mishkin, Swartz, Koras, & Kushii, 1998).

Respecto a intervenciones conductuales y neuropsicológicas, se han empleado estrategias que se enfocan en la modificación de ambientes para disminuir el riesgo de accidentes e incrementar la independencia del paciente. Dado que en general, las habilidades de memoria se encuentran preservadas hasta muy avanzada la enfermedad, se puede considerar como un factor importante para diseñar intervenciones cognoscitivas o modificaciones ambientales encaminadas a aminorar el impacto de la enfermedad en la funcionalidad de los pacientes; desafortunadamente existen muy pocos estudios que evalúen la efectividad de intervenciones específicas para este tipo de trastorno. Por otra parte, la terapia de lenguaje en pacientes con alteraciones de lenguaje ha mostrado beneficios,

especialmente en aquellos con APP (Piguet et al., 2011).

Conclusiones

La DFT es una demencia que se presenta de manera temprana por lo que afecta todos los aspectos de la vida del paciente. Existe un gran avance en los conocimientos clínicos y neurobiológicos que caracterizan a esta enfermedad y gracias a los cuales se ha reconocido la heterogeneidad del trastorno. Estos avances han permitido realizar un diagnóstico más preciso e identificación de su etiología, aunque la repercusión en el abordaje terapéutico de la DFT aún carece de estudios suficientes para establecer lineamientos de aquellos tratamientos que ofrezcan mayores beneficios a los pacientes con DFT.

El diagnóstico temprano puede ayudar a planear el manejo apropiado de los pacientes antes de que sus conductas tengan efectos devastadores (Robinson, 2001; Perry & Miller, 2001). La identificación del perfil cognoscitivo puede ser una herramienta útil en el diagnóstico diferencial de la DFT, especialmente cuando se usa en conjunto con estudios de neuroimagen funcional y estructural. En este sentido, resultad de vital importancia la selección adecuada de instrumentos neuropsicológicos, debido a que las alteraciones en los lóbulos frontales pueden influir y confundir los resultados que se obtienen en la valoración de otras áreas o dominios cognoscitivos, por ello es importante que la selección de instrumentos neuropsicológicos minimice estas posibilidades y ofrezca la posibilidad de realizar tanto un análisis cuantitativo como cualitativo de la ejecución del paciente (Mathuranath et al., 2000; Rascovsky, Salmon, Galasko, Peavy, Hansen, & Thal, 2002).

Finalmente, ya que la DFT se presenta en edades tempranas, es muy común que los pacientes tengan grandes dificultades en mantener su trabajo, en el cuidado de sus hijos y de sí mismos, por lo que en el manejo del paciente con DFT, el trabajo conjunto de profesionales de la salud es de gran importancia para asegurar una calidad de vida apropiada, especialmente que aquellos pacientes que presentan alteraciones conductuales relevantes (Merrilees & Miller, 2003).

Referencias

Alonso-Navarro, H., Jabbour-Wadih, T., Ayuso-Peralta, L., & Jiménez-Jiménez, F.J. (2006). Neuroquímica y neurofarmacología de la demencia frontotemporal. *Revista de Neurología, 42*, 556-561.

Binetti, G., Locascio, J. J., Corkin, S., Vonsattel, J. P., & Growdon, J. H. (2000). Differences between Pick disease and Alzheimer disease in the clinical appearance and rate of cognitive decline. *Archives of Neurology, 57*, 225-232.

Cairns, N. J., Bigio, E. H., Mackenzie, I. R. A, Hatanpaa, K. J., White, C. L., Schneider, J. A., et al. (2007). Neuropathological diagnostic criteria and nosology of the frontotemporal lobar degenerations: Consensus criteria of the Consortium for frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathologica, 114*, 5-22.

Constantinidis, J. (1985). Pick dementia. Anatomoclinical correlations and pathophysiological considerations. En F. C. Rose (Ed.), *Modern approaches to the dementias. Parte I: etiology and pathophysiology, interdisciplinary topics in*

gerontology (Vol. 19, pp. 72-97). Basel: Karger Switzerland.

Diehl-Schmid J., Pohl, C., Ruprecht, C., Wagenpfeil, S., Foerstl, H., & Kurz, A. (2007). The Ekman 60 Faces Test as a diagnostic instrument in frontotemporal dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology, 22*, 459-464.

Flores Lázaro, J. C., Ostrosky, F., & Lozano, A. (2008). Batería de funciones ejecutivas: presentación. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 8*, 141-158.

Flores Lázaro, J. C., Ostrosky, F., & Lozano, A. (2012). *Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales.* México: Manual Moderno.

Graham, A., & Hodges, J.R. (2007). Frontotemporal dementia. *Psychiatry, 7*, 24-28.

Granadillo de Luque, J. L., & Zarante, I. (2008). Genética de la demencia frontotemporal. *Revista Colombiana de Psiquiatría, 37*, 95-113.

Herrero, A., Jimenez-Escrig, A., Gobernado, J., & Barón, M. (2009). A short neuropsychologic and cognitive evaluation of frontotemporal dementia. *Clinical Neurology and Neurosurgery, 111*, 251-255.

Kertesz, A., Blair, M., McMonagle, P., & Munoz, D. (2007). The diagnosis and course of frontotemporal dementia. *Alzheimer Disease Association Disorders, 21*, 155-163.

Mathuranath, P. S., Nestor, P. J., Berrios, G. E., Rakowicz, W., & Hodges, J. R. (2000). A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology, 55*, 1613-1620.

McKhann, G. M., Albert, M. S., Grossman, M., Miller, B., Dickson, D., Trojanowsky, J. Q., & Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. (2001). Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: Report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Archives of Neurology, 58*, 1803-1809.

Merrilees, J. J., & Miller, B. L. (2003). Long-term care of patients with frontotemporal dementia. *Journal of the American Medical Directors Association*, *4*, S162-164.

Mesulam, M. (1982). Slowly progressive aphasia without dementia. *Annals of Neurology, 11*, 592-598.

Miller, B. L., Boone, K., Mishkin, F., Swartz, J. R., Koras, N., & Kushii, J. (1998). Clinical and neuropsychological features of frontotemporal dementia. En A. Kertesz & D. G. Munoz (Eds.), *Pick's disease and Pick complex* (pp. 23-32). New York: Wiley-Liss.

Moretti, R., Torre, P., Antonello, R.M., Cazzato, G., & Bava, A. (2003). Frontotemporal dementia: Paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. A randomized, controlled, open 14-month study. *European Neurology, 49*, 13-19.

Neary, D., Snowden, J.S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., et al. (1998). Frontotemporal lobar degeneration:

A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology, 51*, 1546-1554.

Neary, D. (1999). Overview of frontotemporal dementias and the consensus applied. *Dementia Geriatrics and Cognitive Disorders, 10*, 6-9.

Ostrosky, F., Madrazo, I., & Vélez, A. (2008). Demencia Frontotemporal: Estudio Neuropsicológico y Neuroradiológico de un Caso. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 8*, 127-139.

Pasquier, F., Richard, F., & Lebert, F. (2004). Natural history of frontotemporal dementia: Comparison with Alzheimer's disease. *Dementia Geriatrics and Cognitive Disorders, 17*, 253-257.

Perry, R. J., & Miller, B. L. (2001). Behavior and treatment in frontotemporal dementia. *Neurology, 56*(Suppl. 4), S46-S51.

Piguet, O., Hornberger, M., Mioshi, E., & Hodges, J.R. (2011). Behavioural-variant frontotemporal dementia: Diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurology, 10*, 162-172.

Pijnenburg, Y. A., Sampson, E. L., Harvey, R. J., Fox, N. C., & Rossor, M. N. (2003). Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobar degeneration. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 18*, 67-72.

Rascovsky, K., Salmon, P., Galasko, D., Hansen, L. A., & Thal, L. J. (2002). Cognitive profiles differ in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and AD. *Neurology, 58*, 1801-1808.

Robinson, K. M. (2001). Rehabilitation applications in caring for patients with Pick's disease and frontotemporal dementias. *Neurology, 56*, S56-58.

Rosso, S.M., Donker Kaat, L., Baks, T., Joosse, M., de Koning, I., Pijnenburg, Y., et al. (2003). Frontotemporal dementia in The Netherlands: Patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain, 126*, 2016-2022.

Rosso, S. M., Landweer, E. J., Houterman, M., Donker Kaat, L., van Duijn, C. M., van Swieten, J. C. (2003). Medical and environmental risk factors for sporadic frontotemporal dementia: A retrospective case–control study. *Journal of Neurology and Neurosurgery, Psychiatry, 74*, 1574-1576.

Sarasola, D., de Luján, M., Sabe, L., Caballero, A., & Manes, F. (2004). Utilidad del Addenbrooke's Cognitive Examination en español para el diagnóstico de demencia y para la diferenciación entre la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal. *Revista Argentina de Neuropsicología, 4*, 1-11.

Schroeter, M. L., Raczka, K., Neumann, J., & von Cramon, D. Y. (2007). Towards a nosology for frontotemporal lobar degenerations -A meta-analysis involving 267 subjects. *NeuroImage, 36*, 497-510.

Sjögren, M., & Andersen, C. (2006). Frontotemporal dementia – A brief review. *Mechanisms of Ageing and Development, 127*, 180-187.

Stopford, C. L., Thompson, J. C., Neaary, D., Richardson, A., & Snowden, J. S. (2012). Working memory, attention, and

executive function in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia, Cortex , 48, 429-446

The Lund and Manchester Groups (1994). Clinical and Neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 57*, 416-418.

Thomas-Anterion, C., Jacquin, K., & Laurent, B. (2000). Differential mechanisms of impairment of remote memory in Alzheimer's and frontotemporal dementia. *Dementia, Geriatrics and Cognitive Disorders, 11*, 100-106.

Toribio-Díaz, M.E., & Morera-Guitart, J. (2008). Clasificación clínica y biomolecular de las demencias frontotemporales. Revisión de la bibliografía. *Revista de Neurología, 47*, 588-598.

Demencia Vascular y Deterioro Cognitivo de Origen Vascular

Gustavo Román

Servicio de Alzheimer y Demencias, Instituto Neurológico Hospital Metodista. Houston, Texas, EE.UU.

Belén Pascual

Servicio de Alzheimer y Demencias del Instituto Neurológico, Hospital Metodista e Instituto de Investigación del Hospital Metodista. Houston, Texas, EE.UU.

Correspondencia: Gustavo Román, M.D. Jefe del Servicio de Alzheimer y Demencias. Instituto Neurológico Hospital Metodista. 6560 Fannin Street, Suite 802, Houston, Texas 77030 EEUU. Tel. 1+ 713-441-1150 Correo electrónico: GCRoman@tmhs.org

Resumen

La demencia vascular (DV) es la segunda causa de demencia después de la enfermedad de Alzheimer (EA) y puede considerarse la causa más común cuando se incluyen casos combinados de EA con lesiones cerebrovasculares en el anciano (demencia mixta). El diagnóstico de DV requiere de la presencia de demencia diagnosticada por pruebas cognitivas, más una lesión vascular cerebral y una relación causa-efecto entre las dos. El déficit cognitivo de origen vascular sin llegar a la demencia recibe el nombre de deterioro cognitivo leve vascular. Las lesiones vasculares más frecuentes son la demencia multi-infarto, los infartos estratégicos, y las lesiones de pequeños vasos. Estas últimas incluyen la isquemia de la substancia blanca (leucoaraiosis) y los infartos lacunares. La localización de infartos estratégicos que causan DV incluye los territorios de las arterias cerebrales, posterior y anterior, y el compromiso bilateral de los ganglios basales o del tálamo. El patrón cognitivo más frecuente en la DV incluye la lentificación mental y motora, la disfunción ejecutiva de tipo subcortical, los déficits atencionales, la disartria y la depresión. Las *alteraciones de memoria y de lenguaje son variables*. Las imágenes cerebrales (CT, MRI, PET, SPECT) son muy útiles en el diagnóstico diferencial. El tratamiento de los factores de riesgo vascular, incluyendo hipertensión, diabetes, hiperlipidemia, tabaco, hiperhomocisteinemia, y apnea obstructiva del sueño, mejoran el pronóstico de la DV y retardan la evolución de la EA.

Palabras claves: Demencia vascular, deterioro cognitivo, accidentes cerebro vasculares, neuropsicología, infartos lacunares.

Vascular Dementia and Cognitive Impairment of Vascular Origin

Summary

Vascular dementia (VaD) is the second most common cause of dementia after Alzheimer's disease (AD), and could be considered the most common one if combined cases of AD with cerebrovascular disease (mixed dementia) are included. The diagnosis of VaD must include presence of dementia diagnosed by cognitive examination, plus evidence of cerebrovascular lesions and a cause-effect relationship between the first two criteria. Cases of cognitive decline of vascular origin without dementia are classified as *mild vascular cognitive impairment*. The most common vascular lesions capable of producing dementia include multi-infarct dementia, strategic infarcts, and small-vessel disease. The latter include ischemic white matter lesions (leukoaraioisis) and lacunar strokes. Infarct location in VaD includes anterior and posterior cerebral artery territories and bilateral lesions of basal ganglia and thalamus. The cognitive pattern in VaD frequently includes psychomotor retardation, subcortical executive dysfunction, attentional deficits, dysarthria and depression. *Memory and language deficits are variable*. Brain imaging (CT, MRI, PET, SPECT) is critical for the correct diagnosis. Treatment of vascular risk factors, including hypertension, diabetes, hyperlipidemia, hyperhomocysteinemia, tobacco smoking, and obstructive sleep apnea improve the prognosis of VaD and prevents the progression of AD.

Key words: Vascular demencia vascular, cognitive impairment, cerebro vascular lesions, neuropsychology, lacunar infarcts.

Introducción

La demencia vascular (DV) es una de las formas más comunes de demencia y su importancia ha aumentado recientemente al demostrarse que las lesiones vasculares constituyen un componente frecuente de la enfermedad de Alzheimer (EA). La DV incluye aquellos casos de demencia que resultan de lesiones vasculares o de etiologías circulatorias (Román, 1992). Aunque el concepto es simple, tanto la definición clínica como la implementación de criterios clínicos se dificultan por la variedad de las formas de presentación clínica, el número de posibles lesiones causales (isquemia, hemorragia, hipoperfusión, leucoencefalopatía) y por los diferentes mecanismos fisiopatológicos involucrados (lesiones de pequeños vasos, grandes territorios arteriales, oclusiones venosas). Numerosos estudios de neuropatología en poblaciones no seleccionadas de pacientes ancianos han demostrado la importante contribución de las lesiones vasculares cerebrales a la demencia de la EA (Gorelick et al., 2011). Esto ha llevado al concepto actual de que la mayoría de los casos de demencia en el adulto mayor son demencias mixtas, o sea la combinación de EA con DV.

Uno de los logros innegables en el control de los factores de riesgo vascular ha sido la reducción de un 25% en la incidencia del ictus vascular en los Estados Unidos y en Australia. La prevención de los factores de riesgo vascular y los avances en el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular, hacen de la demencia mixta, la EA y la DV formas potencialmente tratables y prevenibles de demencia (Román, Nash, & Fillit, 2012). La importancia de la prevención ha llevado también al concepto de déficit cognitivo de

origen vascular, con énfasis en la prevención de la demencia.

· ***Definición y Criterios de Diagnóstico:*** Los criterios de DV de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los EE UU (Román et al., 1993) incluyen todas las formas de demencia que resultan de infartos isquémicos por lesión de grandes vasos (demencia multi-infarto), lesiones de pequeños vasos arteriales cerebrales con isquemia crónica de la sustancia blanca periventricular, así como casos secundarios a hemorragia cerebral, trombosis venosas, y arresto circulatorio.

El paciente con DV debe cumplir los siguientes criterios básicos: presentar demencia, una lesión vascular cerebral y una relación causa-efecto entre las dos primeras. La definición operativa de *demencia* requiere que la severidad del deterioro cognitivo interfiera con las actividades de la vida cotidiana y que pueda comprobarse mediante pruebas neuropsicológicas en las que se demuestre alteración de memoria y de otras dos funciones cognitivas. Recientemente se ha enfatizado que la definición de demencia solo requiere la alteración de la función ejecutiva. El diagnostico de *enfermedad vascular* se basa en la historia clínica y se comprueba por criterios radiológicos (tomografía axial computadorizada, TAC; resonancia magnética, RM). Es muy frecuente encontrar lesiones vasculares "silenciosas" cuya mayor expresión es el déficit cognitivo, la depresión, o los cambios de comportamiento. *La ausencia de lesiones vasculares en TAC/RM excluye el diagnóstico de demencia vascular*. La leucoaraiosis se considera una lesión vascular. La relación causa-efecto se basa en una definición temporal arbitraria que considera que la demencia es de causa vascular cuando ocurre dentro de los tres meses que siguen a un ictus; o en ausencia de ictus, cuando hay historia de deterioro cognitivo abrupto, fluctuante, escalonado o por crisis. La confiabilidad de los criterios de diagnóstico NINDS-AIREN fue demostrada por Lopez y colaboradores (1994). Dos psiquiatras y dos neurólogos revisaron independientemente las historias clínicas y los resultados de los exámenes de RM de 42 pacientes con y sin demencia. La medida estadística kappa (κ) –que mide el grado de concordancia interobservador– osciló en este estudio entre 0,46 y 0,72 . Estos son valores similares a los obtenidos para la EA con los criterios NINCDS-ARDRA (López et al.). No existen criterios plenamente aceptados del déficit cognitivo vascular leve, aunque recientemente Gorelick y colaboradores (2011) lanzaron una propuesta.

· ***Lesiones Causales:*** Existen múltiples causas posibles de demencia en pacientes con lesiones vasculares cerebrales (Tatemichi et al., 1990). La forma más conocida de DV es la llamada *demencia multi-infarto* (Hachinski et al, 1974), ocasionada por la destrucción del tejido cerebral por encima de 100 ml como resultado de oclusión de vasos cerebrales grandes (Tomlinson, Blessed, & Roth, 1970), con destrucción cortical y subcortical, frecuentemente acompañada de lesión parcial de la sustancia blanca que rodea a las zonas de necrosis y cavitación. Numerosos estudios (resumidos por del Ser, Morales, & Bermejo, 1993) demuestran que la DV puede ocurrir con volúmenes muy limitados de infarto cerebral. La bilateralidad y la *localización* de las lesiones tienen más importancia que el *volumen* cerebral perdido como causa de DV. Jean Delay y Serge Brion (Delay & Brion, 1962) describieron 3 localizaciones posibles de

los infartos cerebrales mayores que causan DV: 1) Lesiones de la arteria cerebral posterior que comprometen la región ventral-medial de los lóbulos temporal y occipital, así como el tálamo. 2) Lesiones de la arteria cerebral anterior con lesiones mediales del lóbulo frontal. 3) Lesiones basales con compromiso bilateral de los ganglios basales y del tálamo, clasificadas como lesiones de pequeños vasos. Infartos situados en estructuras relacionadas con el sistema límbico, tales como las caras mediales de los lóbulos occipitales, temporales o frontales, o ambos tálamos, pueden producir demencia con volúmenes pequeños de lesión. En estos casos la interrupción por lesiones lacunares de alguno de los componentes anatómicos del circuito de la memoria (hipocampo-mamilo-talámico-límbico) o del circuito que media la función ejecutiva (conexiones entre la corteza dorsolateral pre-frontal, el núcleo caudado dorsolateral, la porción lateral dorsomedial del *Globus Pallidus*, los núcleos ventral anterior y medio-dorsal del tálamo y las proyecciones tálamo-corticales que cierran el circuito) explican la llamada *demencia por infartos estratégicos.* Las lesiones perisilvianas izquierdas, de los hipocampos (esclerosis mesial), de la circunvolución angular y de los núcleos basales de Meynert tienen especial capacidad de generar DV.

Otro factor de importancia es el *grado de lesión de la sustancia blanca periventricular*. El estudio cuantitativo con RM de pacientes con infartos cerebrales, con y sin demencia, demuestra que el área total de lesiones de la sustancia blanca en pacientes con demencia vascular es 10 veces mayor que en el grupo control con ictus pero sin demencia (Liu et al, 1992). La demencia en estos casos estaría asociada con síndromes de desconexión por lesión de las fibras largas de asociación cortical que viajan en la región periventricular a lo largo de la corona radiada y del centro oval (Román, 1985a), así como por interrupción de vías tálamo-corticales y cortico-estriadas. También el estudio cuantitativo del metabolismo cerebral con tomografía por emisión de positrones (PET) ha ayudado al diagnóstico diferencial de los pacientes con lesión de sustancia blanca periventricular. Un estudio reciente realizado por Pascual y colaboradores (2010) mostró cómo, a diferencia del patrón característico de hipometabolismo bilateral en la corteza de asociación parieto-temporal y el precuneus presente en los pacientes con EA, los pacientes con lesiones vasculares subcorticales con y sin demencia mostraban un patrón anatómico similar de hipometabolismo cerebral implicando principalmente la corteza frontal y los núcleos centrales, acentuándose más en aquellos pacientes con demencia. Por lo tanto, la anatomía de las anormalidades metabólicas en la demencia, al menos en algunos casos, puede mostrar la independencia entre la demencia de origen vascular y la enfermedad de Alzheimer. Además, el patrón de hipometabolismo encontrado por Pascual et al, en el tálamo, el núcleo caudado y la corteza frontal correlacionó con las alteraciones en función ejecutiva, tan características del perfil neuropsicológico propio de la DV.

Finalmente, la isquemia puede interrumpir las fibras colinérgicas causando DV. Los estudios de PET han demostrado que infartos relativamente pequeños en regiones subcorticales, tales como el tálamo y la capsula interna, pueden producir una extensa depresión metabólica en la corteza cerebral ipsilateral y en el hemisferio cerebeloso contralateral por un mecanismo de diasquisis (Chukwudelunzu,

Meschia, Graff-Radford, & Lucas, 2001). Las lesiones talámicas anteriores causan depresión metabólica y disminución del flujo sanguíneo cerebral en la región frontal del hemisferio ipsilateral a la lesión (Van der Werf et al., 2003) y los infartos geníiculo-talámicos disminuyen el flujo sanguíneo regional en áreas temporales o parietales (Szelies et al., 1991). Esto podría explicar el síndrome frontal y los trastornos de memoria y de lenguaje que se observan a veces con lesiones lacunares del tálamo dominante.

En resumen, las lesiones de pequeños vasos cerebrales parecen tener mayor importancia en la génesis de la demencia vascular que las lesiones isquémicas resultantes de la oclusión de grandes vasos. El término "vasculopatía cerebral" se utiliza con frecuencia para designar la patología de los pequeños vasos arteriales cerebrales. Asimismo, este concepto enfatiza el importante papel que juegan a nivel de la microcirculación factores hemorreológicos tales como la concentración de fibrinógeno, la viscosidad sérica y la elasticidad eritrocitaria. Finalmente, es evidente que la causa principal de la DV es la disminución del flujo cerebral por debajo de los límites requeridos para el correcto funcionamiento cerebral. El envejecimiento conlleva la pérdida de la autorregulación del flujo vascular cerebral, debido a las alteraciones morfológicas de las vasos, a la disminución de la producción de óxido nitroso (ON) por el endotelio y al efecto de los factores de riesgo vascular tales como la hipertensión arterial, la diabetes, la hipercolesterolemia y la hiperhomocisteinemia (Román, 2008).

Efectos vasculares de la hipertensión arterial: La hipertensión arterial causa lesiones selectivas de las arteriolas que son los vasos de resistencia a nivel cerebral. La arteriopatía hipertensiva produce *microateromatosis, lipohialinosis* y *necrosis fibrinoide.* La microateromatosis causa placas microscópicas de ateroma que producen estenosis y oclusión de arteriolas cerebrales de 100-400 µm de diámetro. Este proceso contribuye a la formación de lagunas cerebrales cuando la microateromatosis ocluye la luz de las arterias lenticuloestriadas o paramedianas. La lipohialinosis consiste en la desorganización de la arquitectura normal de la pared de las arteriolas de diámetro menor de 200 µm, acompañada de depósito de una sustancia hialina fibrinoide por debajo de la íntima. La lipohialinosis conduce bien sea a la oclusión del vaso con infarto isquémico o a la formación de microaneurismas cuya eventual ruptura causa la hemorragia cerebral hipertensiva. En casos de hipertensión arterial muy severa y aguda, tal como la asociada con toxemia gravídica, se puede producir necrosis fibrinoide que ocurre en arteriolas y capilares a nivel de cerebro, retina y riñón produciendo cambios segmentarios en los cuales alterna la vasoconstricción y la vasodilatación, con alteración de la permeabilidad y depósitos de un infiltrado eosinofílico brillante en el tejido conectivo. El neuropilo alrededor de los segmentos espásticos se destruye y hay edema en los astrocitos perivasculares.

La *hipertensión* es el más importante de los factores causales de la DV por varios mecanismos posibles: 1) agrava la arteriolosclerosis de vasos penetrantes; 2) aumenta el umbral de autorregulación y predispone a la hipoperfusión; 3) altera la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y puede causar edema vasogénico; 4) predispone a la hidrocefalia.

La enfermedad cardiovascular, en particular cuando se acompaña de *hipotensión ortostática, arritmias o síncope* constituye también un factor de riesgo (Brun & Englund, 1986), posiblemente por la disminución de la perfusión de los territorios vasculares distales periventriculares. Con alguna frecuencia las primeras manifestaciones de la DV –usualmente cambios de comportamiento–ocurren después de *hemorragia gastrointestinal* o *procedimientos quirúrgicos* acompañados en el anciano de alteraciones hemodinámicas y disminución de la perfusión cerebral. También se sabe por experiencia clínica que el anciano es muy sensible a los hipotensores.

El elemento común en todos estos pacientes parece ser la pérdida de la capacidad de *autorregulación del flujo sanguíneo cerebral* en el anciano. La autorregulación es un mecanismo que mantiene estable la perfusión cerebral produciendo vasodilatación en presencia de hipotensión arterial y vasoconstricción en respuesta a la hipertensión. En el anciano y en el paciente hipertenso crónico se pierden estos mecanismos o se aumenta su umbral de respuesta, posiblemente como resultado de la arterioesclerosis de grandes arterias, de la arteriolosclerosis de pequeños vasos y de la tortuosidad y pérdida de la elasticidad de las arteriolas.

Estudios de flujo cerebral con inhalación de $Xenon^{133}$ han demostrado la ausencia de vasodilatación en respuesta al aumento en la concentración de CO_2 inhalado o a la inyección de 1 gramo i.v. de acetazolamida (Diamox®) en pacientes con leucoaraiosis (Brown, Pelz, & Hachinski, 1990). Asimismo, varios estudios (Risberg, 1987; Sarti, Pantoni, Bartolini, & Inzitari, 2002) han demostrado una disminución significativa del flujo cerebral regional en regiones frontoparietales en pacientes ancianos sometidos a cambios posturales. Desde el punto de vista terapéutico los estudios sugieren que en estos pacientes es prácticamente imposible obtener aumento del flujo cerebral mediante vasodilatación y es necesario intervenir con medicamentos que mejoren la presión de perfusión y los factores hemorreológicos.

· ***Manifestaciones Clínicas:*** Las lesiones más frecuentes de la vasculopatía cerebral son las causadas por los infartos lacunares (del Latín *lacuna*: fosita, cavidad diminuta), la pequeña cavidad que deja la reabsorción del tejido cerebral necrosado por oclusión de una arteriola penetrante. Los sitios anatómicos más frecuentes de localización de los infartos lacunares son el núcleo lenticular (putamen), el caudado, el tálamo, el pie del puente o protuberancia, la cápsula interna y el centro oval en la sustancia blanca frontal (Román, 1985a, 1985b, 1987). La mayoría de los infartos lacunares son múltiples, aparentemente asintomáticos, pero indican un factor de riesgo aumentado para el ictus isquémico. *Los factores de riesgo más importantes para el infarto lacunar son la edad y la hipertensión arterial*. Los infartos lacunares, en efecto, son lesiones de la vejez; la edad promedio de los pacientes es 67 años y casi la mitad de los pacientes son mayores de 70 años (Román, 1985b) sin diferencia en la distribución por sexo.

Síndromes Lacunares: Se han descrito más de una veintena de síndromes clínicos asociados a los infartos lacunares (Rebucci, Ciucci, & Loeb, 1989). Sin embargo, *el punto más importante es que la gran mayoría de los infartos lacunares son silenciosos* o se manifiestan a lo sumo por una sensación pasajera de mareo o un

ligero trastorno sensitivo o motor, sugestivo de un ataque de isquemia transitoria (AIT). Longstreth y colaboradores (1996) estudiaron una muestra aleatoria de población asintomática por encima de 65 años de edad en los EE.UU. Reclutaron más de 5.000 participantes y a 3.301 de ellos se les practicó RM cerebral. A pesar de la ausencia de historia de ictus previo se encontró presencia de infartos lacunares silenciosos en la tercera parte de la población estudiada. Un estudio similar en Rotterdam demostró que las lesiones lacunares silenciosas (especialmente en el tálamo) doblan el riesgo de desarrollar demencia (Vermeer et al., 2003).

Los infartos lacunares producen déficits puntuales sensitivos o motores que incluyen la *hemiparesia motora pura*, hemiparesia acompañada de ataxia (*hemiparesia atáxica*), la *disartria-mano torpe*, en el cual se conjugan una disartria –a veces severa, una paresia facial central y una lentitud y torpeza motora de la mano, con signos piramidales del mismo lado (hiperreflexia y signo de Babinski). Los síntomas sensitivos incluyen el *síndrome hemisensitivo puro* y el *síndrome sensitivomotor*. En ocasiones el déficit sensitivo se torna en dolor intolerable (*síndrome tálamico de Dejerine-Roussy*). Un infarto lacunar muy raramente produce un *síndrome combinado sensitivo-motor* con déficit motor piramidal y sensitivo del mismo lado. Los infartos *tálamicos anteriores* frecuentemente presentan manifestaciones de tipo frontal (Van der Werf et al., 2003) en particular en las lesiones del núcleo dorsomedial que tiene extensas proyecciones al cíngulo. En la región ventral anterior del tálamo cruza el tracto hipocampo-mamilo-talámico de Vic d'Azyr cuya lesión explica los déficit amnésicos de algunos de estos pacientes. Clínicamente, los infartos anteriores izquierdos, causados por oclusión de la arteria talámica polar, se presentan con desorientación, perdida de espontaneidad, problemas de atención y de melodía cinética, alteraciones de lenguaje de tipo afasia frontal con disminución de la producción de lenguaje, frases cortas y parafasias verbales. Hay problemas de memoria verbal y no verbal. En los infartos derechos la mayor diferencia es la ausencia de afasia. El infarto *talámico paramediano* resulta de la oclusión de la arteria paramediana tálamo-subtalámica de Percheron; tienen una apariencia en "alas de mariposa" con lesiones de las formaciones intralaminares del tálamo. Se presenta clínicamente con pérdida de conciencia inicial por interrupción del sistema reticular activador ascendente, seguido de hipersomnia; hay alteraciones de la mirada conjugada vertical, apatía, falta de motivación y de atención. Puede existir un cuadro de mutismo aquinético y un síndrome amnésico completo, retrogrado y anterógrado, acompañado de confabulación y reducción del cociente intelectual, especialmente verbal; este cuadro clínico se conoce como *demencia talámica* (Castaigne et al., 1981). Los efectos metabólicos a distancia inducidos por estas lesiones (*diasquisis cortical*), y las alteraciones circulatorias regionales que causan (Chukwudelunzu et al., 2001), pueden explicar el carácter cambiante de los trastornos cognitivos del infarto talámico.

Las lesiones de la substancia blanca periventricular han sido demostradas por métodos radiológicos modernos, en especial la RM cerebral, cuya sensibilidad ha demostrado frecuentemente en el anciano lesiones múltiples, a veces extensas, de la sustancia blanca periventricular las cuales se conocen en

patología como estado *criboso, estado lacunar, atrofia intersticial del cerebro y encefalopatía subcortical de Binswanger.*

El *estado criboso (état criblé)* se observa en la RM del anciano como lesiones puntiformes, brillantes, hipertensas y bilaterales de la sustancia blanca y ganglios basales que corresponden a la dilatación del espacio perivascular de Virchow-Robin como resultado del estiramiento y tortuosidad de los vasos penetrantes asociado a la edad. La pared de estos vasos se encuentra alterada, engrosada, dilatada y ectática; se vuelve permeable al plasma, a las proteínas y a factores inflamatorios que causan astrocitosis y gliosis perivascular. Las imágenes en la RM se deben a la presencia de líquido en los espacios perivasculares dilatados con gliosis de sus paredes (Román, 1996).

El *estado lacunar (état lacunaire)* se debe a la presencia de lagunas múltiples. Las lesiones son redondeadas con un tamaño de 2-5 mm, hipertensas en secuencias T2. Aunque la mayoría de las lagunas corresponden a zonas de isquemia limitada al territorio de una arteria penetrante, en ocasiones la reabsorción de una pequeña hemorragia produce una cavidad similar. Mas raramente estas imágenes corresponden a la dilatación localizada del espacio perivascular, a telangiectasias, pequeños angiomas o malformaciones vasculares, o a un divertículo congénito de la pared ventricular. En términos prácticos, casi todas las lesiones hipertensas y redondeadas de menos de 1 cm de diámetro en la sustancia blanca y ganglios basales del anciano corresponden a infartos lacunares (Román, 1996).

La *enfermedad de Binswanger* es una leucoencefalopatía periventricular isquémica del anciano, causada muy probablemente por isquemia crónica (Caplan, 1995; Román, 1987). Las lesiones de la sustancia blanca respetan, típicamente, las fibras arcuatas y se manifiestan radiológica y patológicamente por una disminución de la densidad de la mielina. La TAC en la enfermedad de Binswanger muestra hipodensidad de la sustancia blanca periventricular, en forma difusa pero más severa alrededor de las astas frontales y occipitales de los ventrículos laterales y en el centro oval, con dilatación ventricular. Las lesiones son bilaterales y prácticamente simétricas, no toman el medio de contraste y respetan las regiones subcorticales. El término "leucoaraiosis" (del Griego *leuko*, blanco y *araiosis*, rarefacción) ha sido utilizado por algunos para describir esta apariencia rala de la sustancia blanca en la TAC. La RM es más sensible que la TAC a los cambios de la mielina y permite observar múltiples lesiones de la sustancia blanca en un alto porcentaje de personas mayores de 65 años de edad. Una línea fina de hiperintensidad periventricular se considera normal, así como las pequeñas zonas redondeadas e hiperintensas (los llamados "capuchones" o "gorras" –*caps* en inglés) que se observan en los ángulos de las astas frontales y occipitales de los ventrículos laterales. Las lesiones más extensas y difusas de la sustancia blanca periventricular corresponden a la enfermedad de Binswanger. Estas lesiones deben diferenciarse de causas obvias de alteración de la sustancia blanca tales como edema, inflamación, metástasis, isquemia, trauma y las pocas enfermedades de la sustancia blanca que pueden verse en el anciano, tales como la esclerosis múltiple y las raras leucodistrofias de comienzo tardío (adreno-leucodistrofia, leucodistrofia de células globosas, leucodistrofia

metacromática). En las enfermedades de la mielina las lesiones no respetan las fibras arqueadas y con frecuencia toman el medio de contraste (Román, 1996).

El diagnostico diferencial mas difícil, tanto clínico como radiológico, es con el *síndrome de hidrocefalia normotensa de Hakim*, en el cual es frecuente encontrar lagunas, estado criboso, palidez periventricular de la sustancia blanca y dilatación ventricular–cambios propios de la enfermedad de Binswanger (Román, 1991).

Los factores del riesgo para el desarrollo de lesiones extensas de la sustancia blanca periventricular incluyen edad avanzada, hipertensión arterial, infartos lacunares silenciosos, cigarrillo y una de sus secuelas: la disminución del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1). También son factores de riesgo la hipotensión ortostática y el bajo nivel socioeconómico que podría indicar menor atención medica, dieta inadecuada y pobre control de la hipertensión arterial (Longstreth et al., 1996); así como la diabetes, la estenosis carotidea y el aumento del fibrinógeno. Recientemente, hemos identificado la apnea obstructiva del sueño (AOS) como un factor frecuente de lesiones de la substancia blanca causadas por los efectos nocivos de la AOS como son la hipoxemia repetida, los episodios hipertensivos recurrentes, la hiperestimulación simpática y alteraciones de la estructura del sueño.

Demencia Subcortical vs. Demencia Cortical: Las manifestaciones clínicas de la DV corresponden a las de una *demencia subcortical* (Cummings, 1994), en la demencia cortical de tipo Alzheimer en la cual predominan los déficit de memoria, la acalculia, las alteraciones del juicio, la afasia y las dificultades en las tareas visoespaciales. En contraste, la lenificación de los procesos mentales y motores, los déficits atencionales, la disartria y la depresión son más frecuentes en la demencia subcortical tipo Binswanger que en la demencia cortical tipo Alzheimer.

Síndrome pseudobulbar: La parálisis pseudobulbar afecta la inervación supranuclear de los músculos de la cara, la lengua y la faringe. Se la llama también *parálisis bipirámidal* para enfatizar el compromiso bilateral corticobulbar de la vía piramidal. Generalmente se presenta en individuos que han sufrido en el pasado una hemiplejia con recuperación parcial o total y que sufren otro ictus con compromiso piramidal del lado opuesto al primero. En los días que siguen al nuevo ictus el paciente desarrolla la parálisis pseudobulbar. En pacientes con infartos lagunares la parálisis pseudobulbar puede progresar en forma lenta e insidiosa sin estar acompañada de una franca hemiplejia. En estos casos las lagunas múltiples afectan selectivamente las fibras corticobulbares bilateralmente. Usualmente el síndrome pseudobulbar es causado por lesiones lacunares bilaterales de la cápsula interna o del puente. En este último caso pueden observarse también signos cerebelosos y a veces la llamada “paraplejia protuberancial.”

La facies pseudobulbar es típica, con debilidad asimétrica de los músculos faciales periorales que confieren al paciente una apariencia triste e inexpresiva. La boca está entreabierta y hay salivación por las comisuras labiales a causa de dificultades para la deglución. El paciente no puede hacer pucheros con los labios, ni silbar, ni sorber líquidos con una pajilla. En contraste con la dificultad para los movimientos orales voluntarios, hay una sorprendente disociación automático-voluntaria y los

movimientos faciales están intactos durante la risa o el llanto, por ejemplo. Las dificultades para la deglución resultan de la inmovilidad de la lengua y la faringe. El paciente presenta regurgitación nasal y aspiración de saliva y alimentos y con frecuencia necesita de la inserción de una sonda gástrica permanente para ser alimentado.

Alteraciones de la marcha y la postura: La marcha típica del paciente con estado lacunar es la llamada "marcha a pequeños pasos" (*marche a petits pas de Dejerine*) que se considera una forma de apraxia de la marcha en el anciano. Pierre Marie (Marie, 1901) la describió así: *"…el paciente avanza lentamente arrastrando los pies, no de manera espástica sino con suavidad; los pies no avanzan más de 10 a 15 centímetros con cada paso; todas las articulaciones de los miembros inferiores están en ligera flexión y el tronco se encuentra ligeramente inclinado hacia adelante".* Dejerine (1914) comparaba esta marcha con la de alguien que camina a tientas en la oscuridad, lentamente y con precaución. En ocasiones se observa la imposibilidad para levantar los pies del suelo o "marcha magnética" y en raros casos hay incapacidad total para caminar o para ponerse de pie, en ausencia de déficit sensitivo motor suficiente (*astasia abasia*). Domínguez y colaboradores (2000) encontraron marcha anormal en más del 70% de pacientes con leucoaraiosis confirmada por TAC.

Tendencia a las caídas: En el anciano esta es una manifestación poco conocida de las lesiones de la sustancia blanca periventricular. En ocasiones puede ser el motivo de consulta, pero mas frecuentemente la fractura del cuello del fémur en un anciano llama la atención de manera dramática sobre la existencia de lesiones lagunares y de la sustancia blanca que habían pasado desapercibidas. Masdeu, Lantos, & Wolfson (1986) y Masdeu y colaboradores (1989) en un estudio de pacientes ancianos con tendencia a las caídas y un grupo control pareado por edad y sexo, encontraron que aquellos que presentaban hipodensidades periventriculares en la TAC tenían un riesgo casi seis veces mayor de caer que los controles. Asimismo, en contraste con los controles, los pacientes con historia de caídas presentaban al examen alteraciones del equilibrio y una marcha más lenta. En este estudio se excluyeron pacientes con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva y con otros problemas neurológicos, ortopédicos y reumatológicos que también pueden causar alteraciones de la marcha y del equilibrio.

Signos piramidales y extrapiramidales: El paciente con enfermedad de Binswanger presenta en forma constante anormalidades neurológicas de tipo motor tales como signos piramidales unilaterales o bilaterales, reflejos vivos y signo de Babinski. Existen también alteraciones de tipo extrapiramidal con rigidez en rueda dentada (en ocasiones difícil de distinguir de la rigidez paratónica, oposicionismo o *gegenhalten* del anciano) usualmente sin temblor. La combinación de bradiquinesia, rigidez, disartria o mutismo, así como las alteraciones de la marcha y las frecuentes caídas, llevan a un diagnostico erróneo de *enfermedad de Parkinson o de parálisis supranuclear progresiva (Enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski).* Este cuadro clínico se conoce como "Parkinsonismo arteriopático" o "Parkinsonismo de la mitad inferior" y responde en forma poco satisfactoria a la medicación dopaminérgica.

Problemas de micción: Las alteraciones miccionales son problemas frecuentes en la enfermedad de Binswanger pero generalmente pasan desapercibidas por el médico, o se les considera, en el hombre, síntoma del prostatismo frecuentemente observado en este grupo de edad. Los síntomas urinarios más comunes son las micciones imperiosas y el aumento de la frecuencia urinaria. La nocturia es un síntoma común y en ocasiones produce fragmentación del sueño e impide el descanso nocturno. Con la progresión de la enfermedad puede presentarse incontinencia como resultado de la urgencia urinaria: el paciente se queja de que la micción no le da espera. Sin embargo, la incontinencia urinaria de tipo frontal –completamente inadvertida por el paciente– también es frecuente. Este último tipo de incontinencia se conoce como anosognosia de la micción. El 47% de los pacientes estudiados por Domínguez y colaboradores (2000) presentaban incontinencia urinaria. No es raro encontrar historia de prostatectomias repetidas en estos pacientes. El cistometrograma usualmente muestra contracciones fuertes de la vejiga en respuesta a aumentos mínimos del contenido vesical (vejiga hiperactiva o hiperrefléxica). La incontinencia fecal es rara y usualmente ocurre en fases muy tardías de la enfermedad de Binswanger.

Reflejos anormales de tipo involutivo: Es frecuente encontrar reflejos "primitivos" (normalmente presentes en el neonato) que reaparecen con la DV. Las lesiones frontales corticales y subcorticales producen liberación de los reflejos de prehensión palmar y tónico plantar, palmomentoniano y las respuestas orales que incluyen el reflejo masetero exaltado, de búsqueda, de succión o chupeteo y el reflejo de trompa o de hociqueo.

· ***Perfil neuropsicológico:*** El deterioro cognitivo de origen vascular se caracteriza por la presencia de alteraciones cognitivas difusas donde predomina el trastorno atencional y disejecutivo, la lentitud psicomotora y la pérdida de memoria, en especial de la memoria de fijación. Los dominios cognitivos más afectados implican la abstracción, la flexibilidad mental, la velocidad en el procesamiento de la información y la memoria de trabajo. Sin embargo, la memoria verbal, especialmente la retención, se conserva relativamente íntegra. Es frecuente observar un cuadro de tipo frontal con cambios de personalidad, perdida de la iniciativa, apatía y eventualmente abulia profunda. Los cambios tempranos incluyen una disminución de la actividad y de la espontaneidad. El paciente parece deprimido, retraído y se torna pasivo. Hace sus labores habituales muy lentamente, hay perseveración y dificultades para mantener la concentración y la atención por largo rato. Estos déficits cognitivos son más acusados en pacientes con lesiones vasculares extensas de la sustancia blanca periventricular.

El *síndrome de disfunción ejecutiva* aparece en las primeras etapas del deterioro cognitivo de origen vascular en las que el paciente no es capaz de abstraer para planificar e iniciar su trabajo o vida social y, por lo tanto, fracasa en los objetivos que se propone (Looi & Sachdev, 1999; Pascual et al., 2010). Las *alteraciones de memoria* son variables. Los fallos son menos frecuentes que en la enfermedad de Alzheimer y si al paciente se le dan "claves" que evocan el recuerdo mejora notablemente (Looi & Sachdev; Pascual et al.; Tierney et al., 2001). No obstante, el paciente se torna olvidadizo, se le nota confuso, tiene dificultades para la orientación, se pierde

con facilidad y no tiene conciencia de sus fluctuaciones mentales.

En el deterioro cognitivo de origen vascular, considerando la variabilidad individual, las *alteraciones del lenguaje* pueden ser muy diferentes de unos casos a otros. Dependiendo de qué áreas cerebrales estén afectadas así será el proceso de la enfermedad desde el punto de vista comunicativo y lingüístico. En la mayoría de los casos, la fluencia verbal en los pacientes con deterioro cognitivo de origen vascular está reducida en mayor grado que la enfermedad de Alzheimer (Jones, Laukka, & Bäckman, 2006; Pascual et al., 2010), al igual que la complejidad gramatical de las oraciones que utilizan en su discurso (Looi & Sachdev, 1999). Las *alteraciones del habla* consisten en cambios en la prosodia y en la enunciación a causa de la disartria espástica. La pronunciación de las consonantes está más afectada que la de las vocales, pero la mayoría de los sonidos labiales, dentales y guturales están afectados. El lenguaje es lento, con un componente diatónico; la voz es nasal, gruesa, jaloneada, monótona y con frecuentes interrupciones, carente de entonación y de melodía. Puede observarse palilalia (repetición continua patológica de una palabra o de una frase).

El *síntoma neuropsiquiátrico* más frecuente en el deterioro cognitivo de origen vascular es la depresión, vinculado a la desconexión entre regiones relacionadas con los circuitos fronto-subcorticales (Stewart, 2007). En general, hay una correlación entre el comienzo de la depresión en los mayores y las hiperintensidades en la sustancia blanca, la historia de hipertensión y la enfermedad arterial coronaria (Dalvy et al, 2010). En menor frecuencia, en estos pacientes aparecen delirios y alucinaciones del mismo modo que en la enfermedad de Alzheimer (Staekenborg et al., 2010). Aunque también se han asociado al deterioro cognitivo de origen vascular la apatía, la irritabilidad, el comportamiento agresivo y la ansiedad (Staekenborg et al.). A veces el paciente presenta en fases tempranas cambios de hipomanía, con agitación psicomotora, comportamiento irracional y confusión. Con frecuencia hay crisis de llanto, sollozos o de risas patológicas como parte de la “incontinencia emocional” del síndrome pseudobulbar.

Además de estas características comunes, el deterioro cognitivo de origen vascular se caracteriza por su *heterogeneidad neuropsicológica*. El grado y las características del deterioro cognitivo dependerán de la localización y el grado de afectación de las áreas cerebrales implicadas. En ocasiones, una sola lesión vascular cuando se produce en una zona cerebral estratégica puede causar una DV. Lesiones vasculares cerebrales localizadas en áreas corticales relacionadas principalmente con una función cognitiva provocarán un déficit restringido a esa área cognitiva. Este es el caso de las lesiones cerebrovasculares que afectan a áreas cerebrales terciarias como la encrucijada temporoparietal, que generan un trastorno afásico que se acompaña de dificultades en el cálculo y trastornos apráxicos, en especial de las apraxias ideomotoras por imitación. Así pues el paciente con deterioro cognitivo de origen vascular puede presentar un cuadro neuropsicológico focal que afecta únicamente al lenguaje, las apraxias, las agnosias visuales o las funciones frontales. No obstante, algunos infartos focales en el tálamo también pueden provocar trastornos cognitivos múltiples, causando una DV caracterizada por trastornos de la memoria, del lenguaje y

de las funciones ejecutivas de forma simultánea. En general, el deterioro cognitivo de origen vascular se caracterizaría por una progresión escalonada en relación con los diferentes lesiones vasculares cerebrales que pueden sufrir los pacientes con DV, dando lugar a una afectación cognitiva global que afecta a más de un área cognitiva y que interfiere en las actividades de la vida diaria de los pacientes.

Conclusiones

Uno de los puntos de progreso más relevantes en el campo de la demencia en los últimos años ha sido la demostración que en la gran mayoría de los pacientes ancianos con EA existen abundantes lesiones vasculares cerebrales. Esto ha permitido formular estrategias para la eliminación de factores de riesgo vascular.

Eliminar estos factores requiere el tratamiento temprano y adecuado de la hipertensión arterial, la diabetes, la hiperlipidemia, el fumar, la hiperhomocisteinemia y la apnea obstructiva del sueño; el control de estos factores mejora el pronóstico de la DV y previene la progresión de la EA.

Referencias

Brown, M. M., Pelz, D. M., & Hachinski, V. (1990). Xenon-enhanced CT measurement of cerebral blood flow in cerebrovascular disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 53*, 815.

Brun, A., & Englund, E. (1986). A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: A pathoanatomical study. *Annals of Neurology, 19*(3), 253-262.

Caplan, L. R. (1995). Binswanger's disease-revisited. *Neurology, 45*(4), 626-633.

Castaigne, P., Lhermitte, F., Buge, A., Escourolle, R., Hauw, J. J., & Lyon-Caen, O. (1981). Paramedian thalamic and midbrain infarct: Clinical and neuropathological study. *Annals of Neurology, 10*(2), 127-148.

Chukwudelunzu, F. E., Meschia, J. F., Graff-Radford, N. R., & Lucas, J. A. (2001). Extensive metabolic and neuropsychological abnormalities associated with discrete infarction of the genu of the internal capsule. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 71*, 658-662.

Cummings, J. L. (1994). Vascular subcortical dementias: Clinical aspects. *Dementia, 5*(3-4), 177-180.

Dalby, R. B., Frandsen, J., Chakravarty, M. M., Ahdidan, J., Sørensen, L., Rosenberg, R., Videbech, P., & Ostergaard, L. (2010). Depression severity is correlated to the integrity of white matter fiber tracts in late-onset major depression. *Psychiatry Research*, *184*(1), 38-48.

Dejerine, J. (1914). *Semiologie des Affections du Systeme Nerveux*. Paris: Masson.

Delay, J., & Brion, S. (1962) *Les Démences Tardives.* Paris: Masson et Cie.

del Ser, T., Morales, J. M., & Bermejo, F. (1993). Evaluación del deterioro mental y de la demencia. En F. Bermejo, & T. del Ser (Eds.), *Demencias: Conceptos actuales* (pp. 13-38). Madrid: Díaz de Santos S.A.

Domínguez, R. O., Bartolomé, E. L., Serra, J. A., Marschoff, E. R., Famulari, A. L., D'Abbraccio, G. L., González, S. E., & Bagg, E. (2000). Enfermedad cerebrovascular y alteraciones de la marcha: Análisis cualitativo y cuantitativo. *Revista de Neurología, 31*(1), 1-8.

Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., Decarli, C., Greenberg, S. M., Iadecola, C., et al. (2011) Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, *42*(9), 2672-713.

Hachinski, V.C., Lassen, N.A., Marshall, J. (1974) Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet.* 2(7874): 207-210.

Jones, S., Laukka, E. J., & Bäckman, L. (2006). Differential verbal fluency deficits in the preclinical stages of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cortex*, *42*(3), 347-355.

Looi, J. C., & Sachdev, P. S. (1999). Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology, 53*(4), 670-678.

Longstreth, W. T., Manolio, T. A., Arnold, A., Burke, G. L., Bryan, N., Jungreis, C. A., et al. (1996). Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*, *27*, 1274-1282.

Lopez, O. L., Larumbe, M. R., Becker, J. T., Rezek, D., Rosen, J., Klunk, W., & DeKosky, S. T. (1994). Reliability of NINDS-AIREN clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Neurology*, *44*(7), 1240-1245.

Liu, C. K., Miller, B. L., Cummings, J. L., Mehringer, C. M., Goldberg, M. A., Howng, S. L., & Benson, D. F. (1991). A quantitative MRI study of vascular dementia. *Neurology, 42*, 138-143.

Marie, P. (1901). Des foyers lacunaires de désintégration et de différents autres états cavitaires du cerveau. *Revue de Médecine*, *21*, 281-298.

Masdeu, J. C., Lantos, G., & Wolfson, L. (1986). Hemispheric white matter lesions in the elderly prone to falling. *Acta Radiologica. Supplement*, *369*, 392.

Masdeu, J. C., Wolfson, L., Lantos, G., Tobin, J. N., Grober, E., Whipple, R., & Amerman, P. (1989). Brain white-matter changes in the elderly prone to falling. *Archives of Neurology, 46*(12), 1292-1296.

Pascual, B., Prieto, E., Arbizu, J., Marti-Climent, J., Olier, J., & Masdeu, J. C. (2010). Brain glucose metabolism in vascular white matter disease with dementia: Differentiation from Alzheimer disease. *Stroke*, *41*(12), 2889-2893.

Rebucci, G. C., Ciucci, G., & Loeb, C. (Eds). (1989). Symposium on Lacunar Infarcts. Clinical Aspects and Diagnostic Examinations. *European Neurology, 29*(Suppl. 2), pp 1-50.

Risberg, J. (1987). Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. III. Regional cerebral blood flow. *Archives of Gerontology and Geriatrics, 6*(3), 225-233.

Román, G. C. (1985a). The identity of lacunar dementia and Binswanger disease. *Medical Hypotheses, 16*(4), 389-391.

Román, G. C. (1985b). *Lacunar dementia.* En J. T. Hutton & A. D. Kenny (Eds.), *Senile dementia of the Alzheimer's type*. New York: Alan R. Liss. pp. 1-21.

Román, G. C. (1987). Senile dementia of the Binswanger type. A vascular form of dementia in the elderly. *JAMA*, *258*(13), 1782-1788.

Román, G. C. (1991). White matter lesions and normal-pressure hydrocephalus: Binswanger disease or Hakim syndrome? AJNR. *American Journal of Neuroradiology, 12*(1), 40-41.

Román, G. C. (1992). Vascular dementia. *New Issues in Neurosciences*, *4*, 75-196.

Román, G. C. (1996). Impact of magnetic resonance imaging on vascular dementia research. *Stroke, 27*, 1269-1273.

Román, G. C. (2008). The epidemiology of vascular dementia. *Handbook of Clinical Neurology*, *89*, 639-658.

Román, G. C., Nash, D. T., & Fillit, H. (2012). Translating current knowledge into dementia prevention. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, in press.

Román, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., Cummings, J. L., Masdeu, J. C., Garcia, J. H., et al. (1993). Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology, 43*(2), 250-260.

Sarti, C., Pantoni, L., Bartolini, L., & Inzitari, D. (2002). Cognitive impairment and chronic cerebral hypoperfusion: What can be learned from experimental models. *Journal of Neurological Science, 203-204*, 263-266.

Staekenborg, S. S., Su, T., van Straaten, E. C., Lane, R., Scheltens, P., Barkhof, F., & van der Flier, W. M. (2010). Behavioural and psychological symptoms in vascular dementia; differences between small- and large-vessel disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *81*(5), 547-551.

Stewart, J. T. (2007). Psychiatric and behavioral manifestations of vascular dementia. *America Journal of Geriatric Cardiology, 16*(3), 165-170.

Szelies, B., Herholz, K., Pawlik, G., Karbe, H., Hebold, I., & Heiss, W. D. (1991). Widespread functional effects of discrete thalamic infarction. *Archives of Neurology*, *48*(2), 178-182.

Tatemichi, T. K., Foulkes, M. A., Mohr, J. P., Hewitt, J. R., Hier, D. B., Price, T. R., & Wolf, P. A. (1990). Dementia in stroke survivors in the Stroke Data Bank cohort. Prevalence, incidence, risk factors, and computed tomographic findings. *Stroke*, *21*(6), 858-866.

Tierney, M. C., Black, S. E., Szalai, J. P., Snow, W. G., Fisher, R. H, Nadon, G., & Chui, H. C. (2001). Recognition memory and verbal fluency differentiate probable Alzheimer disease from subcortical ischemic vascular dementia. *Archives of Neurology, 58*(10), 1654-1659.

Tomlinson, B. E., Blessed, G., & Roth, M. (1970). Observations on the brains of demented old people. *Journal of*

Neurological Sciences, 11, 205-242.

Van der Werf, Y. D., Scheltens, P., Lindeboom, J., Witter, M. P., Uylings, H. B. M., & Jolles, J. (2003). Deficits of memory, executive functioning and attention following infarction in the thalamus: A study of 22 cases with localised lesions. *Neuropsychologia, 41*(10), 1330-1344.

Vermeer, S. E., Prins, N. D., den Heijer, T., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. B. (2003). Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *New England Journal of Medicine, 348*, 1215-1222.

Resumen

Las alteraciones cognitivas en la enfermedad de Parkinson son muy variables, lo que podría reflejar las diferencias en la patofisiología subyacentes en esta enfermedad. Las manifestaciones clínicas del deterioro cognitivo varían desde déficits focales hasta la demencia. En este trabajo analizamos los principales déficit cognitivos y conductuales presentes en la enfermedad de Parkinson sin demencia y con demencia. Finalmente, presentamos los instrumentos de evaluación neuropsicológica más frecuentemente utilizados para determinar el perfil Cognitivo del paciente y delimitar las capacidades alteradas y preservadas.

Palabras claves: Demencia, deterioro cognitivo, enfermedad de Parkinson, funciones cognitivas, neuropsicología.

Neuropsicología de la Enfermedad de Parkinson

Ma. Victoria Perea & Valentina Ladera

Área de Psicobiología, Departamento de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología. Facultad de Psicología, Universidad de Salamanca. Salamanca, España.

Correspondencia: Dra. Ma. Victoria Perea Bartolomé. Facultad de Psicología. Avda. de la Merced 109-131, Universidad de Salamanca, 37005, Salamanca (España). Telf.: +34923294610, Fax: +34923294608. Correo electrónico: vperea@usal.es

Neuropsychology of Parkinson Disease

Summary

Cognitive disturbances in Parkinson's Disease are changeable and may reflect the differences in the underlying pathophysiology of the disorder. Clinical manifestations of cognitive impairment range from focal neurological deficits to dementia. In this piece or work, we analyze the main cognitive and behavioral impairments in Parkinson Disease with and without dementia. Finally, we present the neuropsychological assessment tools more frequently used to establish the patient cognitive profile and specify the altered and preserved capabilities.

Keywords: Dementia, cognitive impairment, Parkinson's disease, cognitive functions, neuropsychology.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es una de las enfermedades neurodegenerativas más prevalente (1% de la población mayor de 60 años) y con gran impacto en las actividades de la vida diaria y la calidad de vida del paciente (Samii, Nutt, & Ransom, 2004). Es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer (EA).

Es un proceso multisistémico caracterizado por la presencia de síntomas no motores (sensoriales, autonómicos, trastornos del sueño, alteraciones conductuales y cognitivas, entre otros) que acompañan o preceden al síntoma motor característico de la enfermedad; y por el depósito difuso de alfa-sinucleína (componente de los cuerpos de Lewy), que provoca la disfunción de diferentes sistemas de neurotransmisión (noradrenalina, serotonina y acetilcolina), a la vez que causa la muerte neuronal de diferentes estructuras corticales, subcorticales y del tronco encefálico (Rey, 2009).

Neuropatológicamente se caracteriza por la degeneración selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta (SNpc) y otros núcleos del tronco encefálico con la presencia de inclusiones de alfa-synucleína en las neuronas supervivientes. La pérdida celular afecta a neuronas dopaminérginas y no-dopaminérgicas (Hartmann, Agid, & Schapira, 2009). La pérdida de neuronas dopaminérgicas en la SNpc es la responsable del déficit de dopamina en el núcleo estriado dorsal y anterior. Es esta vía la que colabora en el control de las funciones motoras y su trastorno da como resultado la aparición de la tríada clásica motora en la EP (acinesia/bradicinesia, rigidez y temblor). Otras vías dopaminérgicas: mesolímbica (contribuye a las aparición de las alteraciones emocionales), mesocortical (alteraciones cognitivas) y mesopalidal (alteraciones motoras), también se ven afectadas por la degeneración neuronal, aunque de forma menos severa y con gran variabilidad entre unos pacientes y otros. Las vías no dopaminérgicas ascendentes que tienen su origen en el núcleo del rafe, el locus coeruleus y el núcleo basal de Meynert también degeneran en la EP, lo que da lugar a que los sistemas neuronales serotonérgico, noradrenérgico, y colinérgico ascendente estén dañados, contribuyendo también a la aparición de síntomas depresivos y alteraciones cognitivas (Hartmann et al.).

En la literatura existe consenso a la hora de considerar a la EP como una enfermedad heterogénea a nivel del fenotipo clínico, patofisiología, genética e imágenes cerebrales (Foltynie Brayne, & Barker, 2002; Graham & Sagar, 1999; Lewis et al., 2005; Post, Speelman, de Haan, & Behalf of the CARPA-study group, 2008). La causa de la enfermedad se considera multifactorial e intervendrían factores genéticos, ambientales y el envejecimiento (Calne & Langston, 1983).

El diagnóstico clínico se basa en la detección de los signos de afectación motora, temblor, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural (Hughes, Daniel, Kilford, & Lees, 1992). El deterioro cognitivo y la demencia es frecuente en la EP y se caracterizan por un amplio rango de déficits cognitivos. La co-ocurrencia de síntomas motores y cognitivos es atribuida al hecho de que las funciones motoras, ejecutivas y emocionales están controladas por circuitos frontoestriatales, todos ellos inervados dopaminérgicamente por la SNpc

degenerada en la EP (Alexander, Crutcher, & DeLong, 1990).

La función cognitiva en la EP puede deteriorarse con el tiempo y muchos pacientes pueden desarrollar finalmente demencia. Sin embargo, otros podrían presentar, a principios de la enfermedad, déficits cognitivos que no evolucionarían a demencia o lo harían a lo largo de un período de tiempo prolongado (Aarsland et al., 2001; Williams-Gray et al., 2009). Hay datos que indican que el riesgo de desarrollar demencia aumenta con la progresión de la enfermedad (Bosboom, Stoffers, & Wolters, 2004), se correlaciona con las etapas neuropatológicas (Braak, Rüb, Jansen Steur, Del Tredici, & de Vos, 2005) y con la presencia de deterioro cognitivo en fases iniciales de la enfermedad (Teipel et al., 2006).

En contraste con la demencia en la EP, que ha sido ampliamente estudiada, sigue habiendo importantes lagunas en cuanto al conocimiento del deterioro cognitivo en los pacientes con EP sin demencia, sobre todo en lo relacionado con la frecuencia y el perfil del deterioro cognitivo, el substrato neural, la evaluación y qué tipos de deterioro cognitivo en la EP representan la primera etapa de un proceso de evolución a demencia (Barone et al., 2011). La patofisiología del deterioro cognitivo en la EP es compleja e incluye múltiples sistemas de neurotransmisión, degeneración difusa y tal vez una combinación de cambios neuropatológicos de la EP y características típicas de la EA (Carbon & Marie, 2003; De Leonibus et al., 2009; Meyer et al., 2009).

La presentación de la/s alteración/es cognitiva/s es muy variable, lo que podría reflejar las diferencias en la patofisiología subyacentes en esta enfermedad (Foltynie, Brayne, Robbins, & Barker, 2004; Williams-Gray et al., 2009).

Hay evidencias de que alteraciones cognitivas muy heterogéneas pueden estar presentes en el momento del diagnóstico en algunos pacientes. Las funciones superiores que suelen estar deterioradas son: funciones ejecutivas (planificación, toma de decisiones y formación de conceptos), memoria (evocación más que déficit de codificación), procesamiento visuoespacial, velocidad psicomotora, y atención (Bronnick, Alves, Aarsland, Tysnes, & Larsen, 2011; Cronin-Golomb & Braun, 1997; Dujardin, Degreef, Rogelet, Defebvre, & Destee, 1999; Lewis et al., 2003; Siegert, Weatherall, Taylor, & Abernethy, 2008; Weintraub, Moberg, Culbertson, Duda, & Stern, 2004). Mientras, el lenguaje es la función menos afectada (Muslimovic, Post, Speelman, & Schmand, 2005).

Estudios de neuroimagen señalan que los pacientes con deterioro cognitivo presentan atrofia fundamentalmente en la cabeza del núcleo caudado y alargamiento de la región posterior de los ventrículos laterales (Apostolova et al., 2010). La cabeza del núcleo caudado es parte del circuito prefrontal dorsolateral (Leh, Ptito, Chakravarty, & Strafella, 2007) y una disrupción en el mismo puede causar déficit cognitivos prefrontales y deterioro de la memoria. Se ha comprobado que lesiones del núcleo caudado pueden provocar un síndrome disejecutivo, alteraciones de la atención y deterioro de la memoria inmediata y remota (Mendez, Adams, & Lewandowski, 1989). La disfunción cognitiva temprana en la EP puede estar asociada con la dilatación ventricular (Dalaker et al., 2011).

Recientemente *"The Movement Disorder Society Task Force*" solicitó a un grupo de trabajo realizar una revisión de la literatura para determinar la frecuencia y características de deterioro cognitivo leve en la EP y su asociación con la demencia. Entre las principales conclusiones obtenidas destacan las siguientes: el deterioro cognitivo leve (DCL) en la EP es común (18,9%-38,2%); existe heterogeneidad dentro de los pacientes con DCL en el número y tipo de funciones cognitivas afectadas; el DCL es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia; y son necesarios criterios formales para el diagnóstico de DCL en la EP (Litvan et al., 2011).

- *Enfermedad de Parkinson sin demencia*

Las manifestaciones clínicas del deterioro cognitivo en la EP varían desde déficits focales hasta la demencia. Pueden observarse en, aproximadamente, el 93% de los pacientes y generalmente afecta a las funciones ejecutivas, memoria y habilidades visuoespaciales (Dubois & Pillon, 1997).

Los datos disponibles sobre la frecuencia de deterioro cognitivo en la EP son muy variables: 18,9% (Aarsland, Bronnick, Larsen, Tysnes, & Alves, 2009), 21% (Caviness et al., 2007); 24% (Muslimovic, Post, Speelman y Schmand, 2005), 26% (Aarsland et al., 2010), 36% (Foltynie et al., 2004), 55% (Janvin, Aarsland, Larsen, & Hugdahl, 2003). Ello puede ser debido a la gran variedad de criterios utilizados para definir el deterioro cognitivo, poblaciones estudiadas y metodología seguida (tipo y número de test neuropsicológicos utilizados, etc.). Por ejemplo, unos autores han utilizado los criterios de Petersen de DCL; otros identifican el deterioro cognitivo si el paciente obtiene en pruebas neuropsicológicas 1,5 desviaciones estándar por debajo de lo normal, al menos en una función cognitiva (Caviness et al.); otros 2 desviaciones estándar por debajo de la media de los sujetos sanos en una o más pruebas neuropsicológicas (Janvin et al.); o deterioro en la ejecución de al menos tres test cognitivos teniendo en cuenta los datos normativos (Muslimovic et al.).

El DCL es común en los pacientes con EP sin demencia. Su frecuencia aumenta con la edad y la duración de la enfermedad; y el deterioro de una sola función cognitiva (DCL no amnésico es más frecuente que el amnésico) es más común que el deterioro en varias funciones; el DCL es un factor de riesgo para desarrollar demencia (Litvan et al., 2011). A medida que avanza la enfermedad los déficits cognitivos presentan un perfil heterogéneo: unos pacientes presentan un perfil amnésico, otros disejecutivo y otros un perfil mixto (Lewis et al., 2005). Estudios prospectivos indican que los trastornos ejecutivos son los predictores más importantes del declive posterior (Janvin, Aarsland, & Larsen, 2005; Mahieux et al., 1998).

Mientras que los síntomas motores que caracterizan la EP han sido relacionados con la pérdida dopaminérgica de las neuronas de la sustancia negra, las causas de las alteraciones cognitivas son menos conocidas. Se ha sugerido que el deterioro cognitivo puede ser debido a la alteración en los circuitos neurales que conectan los ganglios basales y el córtex cerebral, incluyendo la corteza prefrontal (Carbon et al., 2004).

Los estudios con resonancia magnética (RM) sugieren que los déficits cognitivos específicos, como por ejemplo la memoria, pueden ser debidos a cambios estructurales en la corteza cerebral. Se ha encontrado

atrofia en el núcleo caudado (Brenneis et al., 2003), giros superiores frontal y temporal (Beyer, Janvin, Larsen´, & Aarsland, 2007; Ramirez-Ruiz et al., 2007), cortex prefrontal, parahipocampo, hipocampo y cingulado anterior (Summerfield et al., 2005) y áreas frontales e ínsula (Burton, McKeith, Burn, Williams, & O'Brien, 2004). Esta gran variabilidad puede ser debida a que las características clínicas neuropsicológica en los EP es muy heterogénea.

Los estudios neuropsicológicos indican que en la EP sin demencia son frecuentes las alteraciones en atención, funciones ejecutivas, memoria, habilidades visuoespaciales y velocidad del procesamiento de la información (Janvin et al., 2003; Muslimovic et al., 2005; Weintraub et al., 2004).

Los déficit atencionales y ejecutivos están relacionados con la alteración de circuitos neurales que comunican el caudado y el córtex prefrontal (secundario a la pérdida de proyecciones dopaminérgicas nigroestriatales) y con la pérdida directa de proyecciones dopaminérgicas ventrales tegmentales del tronco cerebral a áreas corticales (Carbon & Marie, 2003).

Las alteraciones en atención en EP sin demencia se observan en tareas complejas que requieren cambio y/o atención sostenida, muy relacionadas con el funcionamiento ejecutivo.

Los déficits ejecutivos en la EP sin demencia son similares, pero no idénticos, a los encontrados en pacientes con lesiones frontales. Se ha sugerido que estos déficits se asocian con el deterioro dopaminérgico nigroestriatal, lo que da como resultado un procesamiento anormal del circuito corteza-ganglios basales (Sawamoto et al., 2008).

El deterioro de las funciones ejecutivas constituye una característica básica en el perfil neuropsicológico de la EP (Pillon, Deweer, Agid, & Dubois, 1993), aunque no está claramente definido cuáles son los componentes más afectados, evidenciándose en la literatura resultados opuestos. Por ejemplo, algunos autores han descrito deterioro en fluencia verbal fonémica (Uekermann et al., 2004; Zgaljardic et al., 2006), mientras que otros no han encontrado diferencias significativas entre pacientes con EP y sujetos controles (Colman et al., 2009). Dalrymple-Alford, Kalders, Jones y Watson (1994) señalaron déficits en el control ejecutivo; Fournet, Moreaud, Roulin y Naegele (1996), por su parte, indican que este aspecto está conservado; y autores como Bialystok, Craik y Stefurak (2008) indican que la ejecución en tareas que requieren del control ejecutivo es superior en EP.

En una reciente revisión sistemática realizada por Kudlicka, Clare y Hindle (2011) se indican alteraciones en tareas que evalúan flexibilidad cognitiva (fluencia verbal), establecimiento de cambios (Trail-Making parte B; Prueba de Clasificación de tarjetas de Wisconsin-WCST), inhibición (Prueba de Stroop), atención selectiva/memoria de trabajo (span de dígitos hacia atrás) y formación de conceptos (WCST), señalando que no hay deterioro en todo el amplio espectro de las habilidades ejecutivas.

Los rendimientos mnésicos en la EP suelen mostrar un perfil heterogéneo que va desde una memoria normal a sujetos que presentan deterioro de evocación o sujetos con déficits en la codificación de la información (Weintraub et al., 2004).

Existe amplio consenso en la literatura de que no todos los componentes de la

memoria se ven comprometidos. Fundamentalmente se ven afectadas la memoria operativa tambien llamada memoria de trabajo, la memoria episódica y el aprendizaje procedimental. La capacidad para codificar, almacenar y consolidar nueva información suele estar preservada, pero presentan dificultad para evocar la información. Los EP sin demencia muestran déficits en el recuerdo libre, mientras que las tareas de reconocimiento suelen estar conservadas ya que no utilizan estrategias válidas para evocar la información, por lo que algunos autores lo consideran como un reflejo de la alteración ejecutiva relacionado con el trastono del circuito nigro-estriado-tálamo-cortical que interconecta el estriado asociativo con el córtex dorsolateral prefrontal (Higginson et al., 2003).

En pacientes en fase leve o moderada, las alteraciones de la memoria pueden ser secundarias al deterioro de la atención y función ejecutiva (Pillon et al., 1994), aunque algunos autores señalan que los problemas mnésicos en la EP no pueden ser explicados por los déficits ejecutivos (Whittington, Podd, & Kan, 2000).

Los rendimientos en memoria inmediata y demorada mejoran con la utilización de claves semánticas (Pillon et al., 1993), lo que sugiere que los déficits de memoria en la EP pueden ser debidos a un problema de evocación (Aarsland, Andersen, Larsen, Lolk, & Kragh-Sorensen, 2003; Jacobs et al., 1995) en contraposición a los déficits de codificación observados en la demencia tipo Alzheimer.

Weintraub et al. (2004) han señalado que, aunque el deterioro de la memoria más común que presentan estos pacientes es de tipo frontal, existen otros pacientes que muestran deterioro en la evocación y reconocimiento, un perfil similar a lo encontrado en la demencia tipo Alzheimer. Estos resultados sugieren que alteraciones a nivel del hipocampo, presentes en la EP (Junqué et al., 2005; Tam, Burton, McKeith, Burn, & O'Brien, 2005), pueden contribuir al deterioro de la memoria en estos pacientes.

El aprendizaje de un lista de palabras, memoria declarativa no contextual , puede estar deteriorado en fases precoces de la enfermedad (Aarsland et al., 2009; Martin, Wieler, Gee, & Camicioli, 2009). Higginson, Wheelock, Carroll y Sigvardt (2005), utilizando el "*The California Verbal Learning Test",* encontraron que los EP sin demencia muestran déficits en las tareas de recuerdo con claves y los rendimientos en el reconocimiento demorado era similar al recuerdo libre. Este deterioro de la memoria puede estar relacionado con las alteraciones en regiones del lóbulo temporal medial. Neuropatologicamente, los estudios indican que la corteza entorrinal y la formación hipocampal estan significativamente dañadas en la EP y las lesiones en el cortex temporal anteriomedial estan presentes en fases temparanas de de la enfermedad (Braak et al., 2005).

El aprendizaje de secuencias motoras puede verse comprometido. Los hallazgos en este aspecto no son unánimes, algunos estudios muestran un deterioro severo (Jackson, Jackson, Harrison, Henderson, & Kennard, 1995; Stefanova, Kostic, Ziropadja, Markovic, & Ocic, 2000), otros un deterioro leve (Sommer, Grafman, Clark, & Hallett, 1999), o aprendizaje de secuencias motoras normal (Smith, Siegert, & McDowall, 2001).

Recientemente, Stephan, Meier, Zaugg y Kaelin-Lang (2011) han indicado que los rendimientos en aprendizaje de secuencias motoras dependen de la fase de la enfermedad; en general, pueden aprender

secuencias de una manera menos eficiente, pero conservan la capacidad para adquirir dos secuencias en una sucesión corta. La ejecución en tareas de aprendizaje que no requieren de aspectos visuomotores es similar a la de los sujetos controles.

Las alteraciones visuoespaciales/visuoperceptivas han sido descritas en la EP. Se han encontrado déficit en orientación de líneas (Janvin, Larsen, Aarsland, & Hugdahl, 2006; Muslimovic, Post, Speelman, & Schmand, 2007), reconocimiento facial (Pereira et al., 2009), memoria espacial (Pillon et al., 1996), rotación mental (Lee, Harris, & Calvert, 1998), construcción de bloques y copia de figuras (Goldman, Baty, Buckles, Sahrmann, & Morris, 1998). El deterioro es más severo en EP con demencia que en pacientes con EA con igual grado de severidad de la demencia (Mosimann et al., 2004). El deterioro visuoespacial puede ser atribuido a cambios estructurales en las sustancia gris neocortical frontal y temporo-parietal (Pereira et al.) y podrían explicarse por la disfunción de los circuitos córtico-estriatales que implican tanto al córtex prefrontal como al córtex parietal posterior (Cronin-Golomb & Braun, 1997).

Se ha sugerido que los problemas en el lenguaje en la EP están relacionados con el trastorno ejecutivo. Se ha comprobado que en el procesamiento y la comprensión de frases largas y complejas los pacientes con EP son más lentos y menos precisos que los sujetos normales (Grossman et al, 1992; Lieberman, Friedman, & Feldman, 1990), presentan déficit de inflexión verbal (Longworth et al., 2005), dificultades en la generación de verbos (Crescentini, Mondolo, Biasutti, & Shallice, 2008), trastornos en el *priming* semántico (Castner et al, 2007), y dificultad para comprender los significados metafóricos (Monetta & Pell, 2007).

Las alteraciones del habla, como disartría, hipofonía y carencia de expresión emocional son frecuentes. La escritura suele ser de tamaño pequeño, micrografía, causada fundamentalmente por la bradicinesia (Contreras-Vidal, Teulings, & Stelmach 1995).

En fases avanzadas de la enfermedad suele aparecer una reducción del lenguaje espontáneo como consecuencia de la afectación frontal (Trail et al., 2005).

Las alteraciones conductuales y emocionales son frecuentes y causan gran impacto sobre la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores. Depresión, apatía, ansiedad, irritabilidad, alucinaciones, delirios y trastornos en el control de impulsos (TCI) pueden aparecer en el transcurso de la enfermedad.

La depresión es frecuente en la EP, con una prevalencia que varía dependiendo de la población de estudio, 40-50% (Zesiewicz & Hauser, 2002) y del 5-20% (Schrag, Jahanshahi, & Quinn, 2001). En general, se caracteriza por pérdida de intereses, estado de ánimo deprimido, anhedonia, desesperanza, pesimismo, sentimiento de inutilidad, pérdida de peso, insomnio e hipersomnia. Síntomas como la hipomimia, bradifrenia, alteraciones de la libido y del sueño son síntomas comunes de la EP sin depresión coexistente.

Aunque las alucinaciones visuales son las más habituales, cuya prevalencia se estima entre un 6-60% (Williams & Lees, 2005), también pueden aparecer alucinaciones auditivas, olfativa y/o táctiles.

Entre los TCI descritos en la EP están, la ludopatía con una prevalencia del 1,7% (Voon et al., 2006); en un 3,5%, conducta

sexual compulsiva (Weintraub et al., 2010); conductas alimenticias compulsivas en un 8% de los pacientes (Zahodne et al., 2011); y compras compulsivas en un 7.2% (Antonini & Cilia, 2009).

- *Enfermedad de Parkinson con demencia (EP-D)*

Los datos de prevalencia de demencia en la EP son muy variables: 40% (Cummings, 1986); 18% (Tison et al., 1995); 28% (Aarsland, Tandberg, Larsen, & Cummings, 1996); 37% (Marder, Tang, Cote, Stern, & Mayeux, 1995) y 44% (Hobson & Meara, 1999). En una revisión sistemática llevada a cabo por Aarsland, Zaccai y Brayne (2005) encontraron que la prevalencia de demencia en la EP se sitúa en un rango del 24% al 31% y es más común en las últimas etapas de la enfermedad. Stoessl, Wayne, McKeown y Sossi (2011) señalan que por lo menos un 20-30% de los pacientes con EP tienen demencia y en última instancia afecta a casi todos pacientes a largo plazo. En estadios finales de la enfermedad, entre un 15%-44% de los pacientes con EP presentan demencia (Aarsland et al., 2001; Huges, Daniel, Blankson, & Lees, 1993). Estas diferencias pueden ser debidas en gran parte a diferencias metodológicas, a la falta de consenso sobre los criterios clínicos empleados en la definición de demencia, test empleados para valorar el deterioro cognitivo y situación clínica de los pacientes en el momento de la evaluación, entre otras.

La patología subyacente al deterioro cognitivo en la EP no se conoce completamente. Los estudios histopatológicos que investigan la demencia en la EP han encontrado patología en el tronco encefálico (Baloyannis, Costa, & Baloyannis, 2006), cuerpos de Lewy límbicos y corticales (Aarsland, Perry, Brown, Larsen, & Ballard, 2005) y alteraciones coincidentes con la EA (de Vos, Jansen, Stam, Ravid, & Swaab, 1995) como posible explicación. Los estudios de neuroimagen sugieren pérdida de neurotransmisores, especialmente acetilcolina (Hilker et al., 2005) y atrofia cerebral (Beyer et al., 2007; Burton et al., 2004) como sustrato patológico de la demencia en la EP.

Las alteraciones cognitivas en EP-D, por lo general, constituyen el prototipo de una demencia subcortical (Cummings, 1986), caracterizada por un progresivo síndrome disejecutivo, déficit de atención, memoria y capacidades visuoespaciales. Las alteraciones en el estado de ánimo y ansiedad son frecuentes (Emre, 2003); los síntomas depresivos se presentan en aproximadamente la mitad de los pacientes (McDonald, Richard, & DeLong, 2003). El trastorno cognitivo es similar cualitativamente al de los pacientes con EP sin demencia (Kulisevsky, 2000), pero es mucho más grave en los EP-D (Emre).

Los datos existentes sobre los potenciales factores de riesgos para desarrollar demencia en estos pacientes, son inconsistentes. Entre estos factores se encuentran: severo parkinsonismo, síntomas no dopaminérgicos, edad avanzada y deterioro cognitivo leve de base. Otros factores que se han señalado son la inestabilidad postural y trastornos de la marcha, y la presencia de alucinaciones visuales. La contribución de factores genéticos en el desarrollo de demencia no está bien establecida (Aarsland & Kurz, 2010).

Los pacientes con DCL tienen mayor riesgo de desarrollar demencia a lo largo del tiempo que los pacientes cognitivamente normales (Janvin et al., 2006). El estudio

CamPaIGN señala que los pacientes con déficits de funciones posteriores corticales, tales como fluencia semántica y habilidades visuoconstructivas, tienen mayor riesgo de sufrir demencia que los que presentan deterioro en las funciones ejecutivas (Williams-Grayet al., 2009). Los estudios con neuroimagen cerebral apoyan estos hallazgos y sugieren que los déficits cognitivos en etapas tempranas de la enfermedad, especialmente los relacionados con alteraciones corticales posteriores, representan la primera fase de una demencia (Beyer et al., 2007; Huang et al., 2008).

La alteraciones en tareas neuropsicológicas sugerentes de disfunción neocortical son indicativas de la transición de EP sin demencia a EP-D (Stern, Marder, Tang, &y Mayeux, 1993), con alteraciones más severas y frecuentes en la copia de dibujos, denominación por confrontación y fluencia verbal semántica (Galvin, Pollack, & Morris, 2006; Williams-Gray, Foltynie, Brayne, Robbins, & Barker, 2007).

Las alucinaciones visuales, frecuentes en la EP, son otro factor de riesgo para desarrollar demencia. Aarsland y colaboradores (2004) encontraron que las alucinaciones visuales están asociadas con una mayor tasa de deterioro cognitivo y con un alto riesgo de desarrollar demencia. Esta asociación ha sido relacionada con la patología de los cuerpos de Lewy en el lóbulo temporal, particularmente en la amígdala (Harding, Broe, & Halliday, 2002) y con los déficits colinérgicos (Perry, Kerwin, Perry, Blessed, & Fairbairn, 1990).

La apatía, síntoma característico de la EP, también se ha asociado con el desarrollo de demencia (Pedersen, Alves, Aarsland, & Larsen, 2009).

Los criterios habitualmente utilizados para el diagnóstico de demencia en la EP han sido los del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* ([DSM], American Psychiatric Association, 1994) . Estos criterios señalan la existencia de un deterioro de la memoria, por lo que quedan excluidas, al menos en fases iniciales, las demencias en las que la pérdida de memoria no constituye una manifestación precoz, como es el caso de la EP, y donde estos déficit no son tan prominentes como en la EA, mientras que la función ejecutiva y la atención están muchos más deterioradas; por lo que muchos casos de EP-D no son diagnosticados (Bronnick, Emre, Lane, Tekin, & Aarsland, 2007).

En la actualidad contamos con criterios de consenso (Emre et al., 2007) y el diagnóstico de EP-D requiere de: - diagnóstico de EP de acuerdo con los criterios propuestos por “The Queen’s Square Brain Bank (QSBB)”; - síndrome demencia caracterizado por un declive en relación al nivel premórbido de al menos dos áreas cognitivas, con repercusión en la actividades de la vida diaria (profesionales, sociales o cuidado personal). El perfil típico del deterioro cognitivo incluye deterioro en al menos dos de cuatro funciones cognitivas: atención (fluctuante), función ejecutiva, deterioro visuoespacial y evocación libre, la cual generalmente mejora con la utilización de claves. La presencia de al menos un síntoma conductual (apatía, alucinaciones visuales, delirios, depresión o ansiedad, somnolencia diurna excesiva) apoya el diagnóstico de la EP-D, pero la falta de síntomas conductuales no excluye el diagnóstico.

En la Tabla 1 se presentan las características de la demencia asociadas a la EP y propuestas por el grupo de trabajo

"The Movement Disorder Society" (Emre et al., 2007).

- *Instrumentos de evaluación neuropsicológica en Parkinson*

Como hemos mencionado anteriormente los déficits cognitivos que pueden aparecer en la EP son muy variados y el perfil clínico no es homogéneo, por ello no podemos hablar de alteraciones neuropsicológicas de forma general e inespecíficas, siendo necesario realizar una evaluación neuropsicológica con la finalidad de determinar la situación cognitiva del paciente y delimitar las capacidades alteradas y las preservadas.

Las técnicas de evaluación neuropsicológica están reconocidas y aceptadas como procedimientos neurodiagnósticos y es la forma más sensible que existe de evaluar la función cerebral humana y las capacidades cognitivas (Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, 1996).

Instrumentos de rastreo cognitivo, como por ejemplo, *Mini-Mental State Examination* (Folstein, Folstein, & McHungh, 1975), *The Addenbrooke's Cognitive Examination* (Mathuranath, Nestor, Berrios, Rakowicz, & Hodges, 2000) o *Seven Minute Screen* (Solomon et al., 1998), son utilizados en la EP, aunque han sido diseñados para detectar alteraciones cognitivas de características corticales (Lezak, Howieson, & Loring, 2004; Mathuranath et al.; Solomon et al.), diferentes del perfil neuropsicológico típico de la EP.

Tabla 1.
Características de la demencia asociada a la EP (Emre et al., 2007).

I. Características principales:

1. Diagnóstico de EP según los criterios "*Queen Square Brain Bank*"
2. Un síndrome demencial de comienzo insidioso y progresión lenta, desarrollado en el contexto de una EP establecida y diagnósticada por historia, clínica y examen mental que se caracteriza por:
   - Deterioro en más de una función cognitiva
   - Representa un declive en relación al nivel premórbido
   - Déficits suficientemente grave como para interferir en la actividades de la vida diaria (profesional, laboral o personal), independientemente de la discapacidad atribuible a los síntomas motores o autonómicos

II. Características clínicas asociadas:

1. Cognitivas:
   - Atención: Afectada. Deterioro del nivel atencional y atención focalizada, pobre ejecución en tareas atencionales; ejecución muy fluctuante durante el día y de día a día.
   - Funciones ejecutivas: Afectada. Deterioro en tareas que requieren iniciación, planificación, formación de conceptos, búsqueda de estrategias y cambio.
   - Habilidades visuoespaciales: Afectada. Deterioro en tareas que requieren orientación visuoespacial, percepción o construcción.
   - Memoria: Afectada. Deterioro en la evocación libre de eventos recientes o en tareas que requieren de aprendizaje de nuevo material, la memoria mejora con la utilización de claves, el reconocimiento es habitualmente mejor que la libre evocación.
   - Lenguaje: Las funciones básicas en gran parte conservadas. La dificultad para encontrar palabras y deterioro en la comprensión de frases complejas puede estar presente.

2. Conductuales:

- Apatía: espontaneidad reducida, pérdida de la motivación, interes y conductas que requieren esfuerzo.
- Cambios en la personalidad y el humor con síntomas depresivos y de ansiedad.
- Alucinaciones; en su mayoría visuales, por lo general complejas de personas, animales u objetos.
- Delirios; generalmente paranoides, como infidelidad, ideas delirantes.
- Somnolencia diurna excesiva

III. Características que no excluyen la EP-D, pero el diagnóstico incierto:

- Co-existencia de cualquier otra anomalía que pueda por sí misma causar deterioro cognitivo, pero no es la causa de la demencia, por ejemplo, presencia de enfermedad vascular relevante en imágenes.
- El intervalo de tiempo entre el desarrollo de los síntomas motores y cognitivos es desconocido.

IV. Características que sugieren otras condiciones o enfermedades como causa del deterioro mental, que, cuando están presentes hacen que sea imposible de diagnosticar de forma fiable EP-D:

- Síntomas cognitivos y conductuales que aparecen exclusivamente en el conexto de otras condiciones tales como:
    - Confusión aguda debida a: alteraciones o enfermedades sistémicas; intoxicación por drogas.
    - Depresión mayor según criterios DSM IV.
- Características compatibles con "demencia vascular probable" según los criterios de NINDS-AIREN.

"The Mattis Dementia Rating Scale (DRS)" es una escala de funcionamiento cognitivo global que valora déficits fronto-subcorticales en pacientes con enfermedades neurodegenerativas (Mattis, 1988; Monsch et al., 1995). La DRS-2 presenta una buena validez para detectar DCL en la EP (Villeneuve et al., 2011).

"The Cambridge Cognitive Assessment (CAMCOG)" es una escala válida y fiable para la evaluación cognitiva y el cribado de demencia en la población de adultos mayores (Roth, Huppert, Mountjoy, & Tym, 1988). Muestra una adecuado diagnóstico de la demencia en la EP, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 94% (Athey, Porter, & Walker, 2005; Hobson & Meara, 1999).

*"The Frontal Assessment Battery (FAB)" e*s una prueba breve para evaluar funciones del lóbulo frontal. Ha sido validada en sujetos normales, EP, atrofia sistémica múltiple, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal y parálisis supranuclear progresiva (Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000).

"The Montreal Cognitive Assessment (MoCA)", prueba de tamizaje para el detrioro cognitivo leve (DCL) (Nasreddine et al., 2005), ha sido estudiada por Gill, Freshman, Blender y Ravina (2008), quienes indican que es fiable y válida para la detección de las disfunciones cognitivas en la EP (coeficiente de correlación test-retest 0,79 y entre evaluadores 0,81), aunque serían necesarios más estudios

para determinar con mayor precisión su utilidad en esta población neurológica.
"The Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status" ([RBANS], Randolph, Tierney, Mohr, & Chase, 1998) ha sido utilizada en la EP (Beatty et al., 2003). Sin embargo, se ha sugerido que no proporciona una medida válida para estudiar la situación cognitiva de pacientes con Parkinson en fases iniciales de la enfermedad (Yang, Garrett-Mayer, Schneider, Gollompy, & Tilley, 2009).

Existen instrumentos de medida que han sido diseñados específicamente para la EP. *"The Mini-Mental Parkinson"* es un test de cribado diseñado a partir del MMSE (Mahieux et al., 1995).

"The Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment Instrument (PANDA)" (Kalbe et al., 2008) es una prueba breve diseñada para evaluar las funciones cognitivas generalmente afectadas en la EP. Incorpora además una selección de síntomas depresivos, trastorno neuroconductual frecuente en esta población. Según sus creadores es una herramienta adecuada para detectar la disfunción cognitiva y la demencia en pacientes con EP en la práctica clínica y para los médicos generales.

"The Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS)" evalúa los déficits cognitivos asociados a la EP (Pagonabarraga et al., 2008). Incluye ítems que valoran alteraciones fronto-subcorticales e ítems para alteraciones corticales. Es una batería específica, fiable y válida para el diagnóstico de demencia asociada a la EP y detecta déficit sutiles fronto-subcorticales.

Para una revisión de las escalas de evaluación en la EP consultar Kulisevsky y Pagonabarraga (2009).

Los cambios neuroconductuales en EP han sido estudiados con variados instrumentos de medida: *"The Tridimensional Personality Questionnaire"* (Jacobs, Heberlein, Vieregge, & Vieregge, 2001; Menza, Golbe, Cody, & Forman 1993), *"The Californian Psychological Inventory"* (Eatough, Kempster, Stern, & Lees 1990), *"The Eysenck Personality Questionnaire"* (Eatough et al., 1990), *"The Minnesota Multiphasic Personality Questionnaire"* (Jimenez-Jimenez et al., 1992), *"Freiburg's Personality Inventory"* (Heberlein, Ludin, Scholz, & Vieregge, 1998), *"NEO Personality Inventory"* (Glosser et al., 1995), *"The Neuropsychology Behavior and Affect Profile*" (Mathias,2003), *"Apathy Evaluation Scale"* (Kirsch-Darrow, Fernandez, Marsiske, Okun, & Bowers, 2006).

Referencias

Aarsland, D., & Kurz, M. W. (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain Pathology, 20*(3), 633-639.

Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., & Kragh-Sorensen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of Neurology, 60*(3), 387-392.

Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Perry, R., Wentzel-Larsen, T., Lolk, A., & Kragh-Sørensen, P. (2004). The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Archives of Neurology, 61*, 1906-1911.

Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J.P., Lolk, A., Nielsen, H., & Kragh- Sorensen, P. (2001). Risk of dementia in Parkinson's

disease: A community- based, prospective study. *Neurology*, *56*, 730-736.

Aarsland, D., Bronnick, K., Larsen, J.P., Tysnes, O.B., & Alves, G. (2009) Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology, 72*, 1121-1126.

Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., et al. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology, 75*, 1062-1069.

Aarsland, D., Perry, R., Brown, A., Larsen, J. P., & Ballard, C. (2005). Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, communitybased study. *Annals of Neurology, 58*, 773-776.

Aarsland, D., Tandberg, E., Larsen, J. P., & Cummings, J. L. (1996). Frequency of dementia in Parkinson's disease. *Archives of Neurology, 53*, 538-542.

Aarsland, D., Zaccai, J., & Brayne, C. (2005). A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders, 20*(10), 1255-1263.

Alexander, G. E., Crutcher, M. D., & DeLong, M. R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Progress in Brain Research, 85*, 119-146.

American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.

Antonini, A., & Cilia, R. (2009). Behavioural adverse effects of dopaminergic treatments in Parkinson's disease: Incidence, neurobiological basis, management and prevention. *Drug Safety, 32*, 475-488.

Apostolova, L. G., Beyer, M., Green, A. E., Hwang, K. S., Morra, J. H., Chou, Y. Y., et al. (2010). Hippocampal, caudate, and ventricular changes in Parkinson's disease with and without dementia. *Movement Disorders, 25*(6), 687-695.

Athey, R. J., Porter, R. W., & Walker, R. W. (2005). Cognitive assessment of a representative community population with Parkinson's disease (PD) using the Cambridge Cognitive Assessment-Revised (CAMCOG-R). *Age Ageing, 34*, 268-273.

Baloyannis, S. J., Costa, V., & Baloyannis, I. S. (2006). Morphological alterations of the synapses in the locus coeruleus in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences, 248*, 35-41.

Barone, P., Aarsland, D., Burn, D., Emre, M., Kulisevsky, J., & Weintraub, D. (2011). Cognitive impairment in nondemented Parkinson's disease. *Movement Disorders, 26*(14), 2483-2495.

Beatty, W. W., Ryder, K. A., Gontkovsky, S. T., Scott, J. G., McSwan, K. L., & Bharucha, K. J. (2003). Analyzing the subcortical dementia syndrome of Parkinson's disease using the RBANS. *Archives of Clinical Neuropsychology, 18*(5), 509-520.

Beyer, M. K., Janvin, C. C., Larsen, J. P., & Aarsland, D. (2007). A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry.

Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 78, 254-259.

Bialystok, E., Craik, F. I. M., & Stefurak, T. (2008). Planning and task management in Parkinson's disease: Differential emphasis in dual-task performance. *Journal of the International Neuropsychological Society, 14*, 257-265.

Bosboom, J. L. W., Stoffers, D., & Wolters, E. C. (2004). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission, 111*, 1303-1315.

Braak, H., Rüb, U., Jansen Steur, E. N., Del Tredici, K., & de Vos, R. A. (2005). Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology, 64*, 1404-1410.

Brenneis, C., Seppi, K., Schocke, M. F., Müller, J., Luginger, E., Bösch, S., et al. (2003). Voxel-based morphometry detects cortical atrophy in the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Movement Disorders*, *18*, 1132-1138.

Bronnick, K., Alves, G., Aarsland, D., Tysnes, O. B., & Larsen, J. P. (2011). Verbal memory in drug-naive, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology, 25*, 114-124.

Bronnick, K., Emre, M., Lane, R., Tekin, S., & Aarsland, D. (2007). Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer's disease. *Journal of Neurology and Neurosurgery and Psychiatry, 78*, 1064-1068.

Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., Williams, E. D., & O'Brien, J. T. (2004). Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: A comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*, *127*(Part 4), 791-800.

Calne, D.B., & Langston, J.W. (1983). Aetiology of Parkinson's disease*. Lancet, 2*, 1457-1459.

Carbon, M., & Marie, R. M. (2003). Functional imaging of cognition in Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology, 16*, 475-480.

Carbon, M., Ma, Y., Barnes, A., Dhawan, V., Chaly, T., Ghilardi, M. F., & Eidelberg, D. (2004). Caudate nucleus: influence of dopaminergic input on sequence learning and brain activation in Parkinsonism. *Neuroimage, 2*, 1497-1507.

Castner, J. E., Chenery, H. J., Copland, D. A., Coyne, T. J., Sinclair, F., & Silburn, P. A. (2007). Semantic and affective priming as a function of stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain, 130*, 1395-1407.

Caviness, J. N., Driver-Dunckley, E., Connor, D. J., Sabbagh, M. N., Hentz, J. G., Noble, B., et al. (2007). Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *22*, 1272-1277.

Colman, K. S. F., Koerts, J., van Beilen, M., Leenders, K. L., Post, W. J., & Bastiaanse, R. (2009). The impact of executive functions on verb production in patients with Parkinson's disease. *Cortex, 45*, 930-942.

Contreras-Vidal, J. L., Teulings, H. L., & Stelmach, G. E. (1995). Micrographia in Parkinson's disease. *NeuroReport, 6*(15), 2089-2092.

Crescentini, C., Mondolo, F., Biasutti, E., & Shallice, T. (2008). Supervisory and routine processes in noun and verb generation in nondemented patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia, 46*, 434-447.

Cronin-Golomb, A., & Braun, A. E. (1997). Visuospatial dysfunction and problem solving in Parkinson's disease. *Neuropsychology, 11*, 44-52.

Cummings, J. L. (1986). Subcortical dementia. Neuropsychology, neuropsychiatry, and pathophysiology. *British Journal of Psychiatry, 149*, 682-697.

Dalaker, T. O., Zivadinov, R., Ramasamy, D. P., Beyer, M. K., Alves, G., Bronnick, K. S., et al. (2011). Ventricular enlargement and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease. *Movement Disorders, 26*(2), 297-301.

Dalrymple-Alford, J. C., Kalders, A. S., Jones, R. D., & Watson, R. W. (1994). A central executive deficit in patients with Parkinson's disease. Journal *of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 57*, 360-367.

de Leonibus, E., Manago, F., Giordani, F., Petrosino, F., Lopez, S., Oliverio, A., Amalric, M., & Mele, A. (2009). Metabotropic glutamate receptors 5 blockade reverses spatial memory deficits in a mouse model of Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology, 34*, 729-738.

de Vos, R. A., Jansen, E. N., Stam, F. C., Ravid, R., & Swaab, D. F. (1995). Lewy body disease: Clinico-pathological correlations in 18 consecutive cases of Parkinson's disease with and without dementia. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *97*, 13-22.

Dubois, B., & Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, 244*, 2-8.

Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB a frontal assessment battery at bedside. *Neurology, 55*, 1621-1626.

Dujardin, K., Degreef, J. F., Rogelet, P., Defebvre, L., & Destee, A. (1999). Impairment of the supervisory attentional system in early untreated patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, 246*, 783-788.

Eatough, V. M., Kempster, P. A., Stern, G. M., & Lees, A. J. (1990). Premorbid personality and idiopathic Parkinson's disease. En M. B. Streifler, A. D. Korczyn, E. Melamed, & M. B. H. Youdim (Eds.), *Advances in neurology: Parkinson's disease: Anatomy, pathology, and therapy* (Vol. 53, pp. 335-337). New York: Raven.

Emre, M. (2003). Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurology, 2*, 229-237.

Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y. et al. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders, 22*(12), 1689-1707.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHungh, P. R. (1975). A practical for grading the cognitive state of patients for the Clinician.

Journal of Psychiatric Research, 12, 189-198.

Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain, 127*, 550-560.

Foltynie, T., Brayne, C., & Barker, R. A. (2002).The heterogeneity of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, 249*, 138-145.

Fournet, N., Moreaud, O., Roulin, J. L., & Naegele, B. (1996). Working memory in medicated patients with Parkinson's disease: The central executive seems to work. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 60*, 313-317.

Galvin, J. E., Pollack, J., & Morris, J. C. (2006). Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology*, *67*, 1605-1611.

Gill, D. J., Freshman, A., Blender, J. A., & Ravina, B. (2008). The Montreal Cognitive Assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders, 23*(7), 1043-1046.

Glosser, G., Clark, C., Freundlich, B., Kliner-Krenzel, L., Flaherty, P., & Stern, M. (1995). A controlled investigation of current and premorbid personality: Characteristics of Parkinson's disease patients. *Movement Disorders, 10*(2), 201-206.

Goldman, W. P., Baty, J. D., Buckles, V. D., Sahrmann, S., & Morris, J. C. (1998). Cognitive and motor functioning in Parkinson disease: Subjects with and without questionable dementia. *Archives of Neurology, 55*, 674-680.

Graham, J. M., & Sagar, H. J. (1999). A data-driven approach to the study of heterogeneity in idiopathic Parkinson's disease: Identification of three distinct subtypes. *Movement Disorders*, *14*, 10-20.

Grossman, M., Carvell, S., Stern, M. B., Gollomp, S., & Hurtig, H. I. (1992). Sentence comprehension in Parkinson's disease: The role of attention and memory. *Brain and Language, 42*, 347-384.

Harding, A. J., Broe, G. A., & Halliday, G. M. (2002). Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain, 125*, 391-403.

Hartmann, A., Agid, Y., & Schapira, A. (2009). What is Parkinson´s disease? From pathophysiology to symptoms. En A. Schapira, A. Hartmann, & Y. Agid (Eds.), *Parkinsonian disorders in clinical practice* (pp.1-39). Oxford, UK: Wiley-Blackwell.

Heberlein, I., Ludin, H.-P., Scholz, J., & Vieregge, P. (1998). Personality, depression, and premorbid lifestyle in twin pairs discordant for Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 64,* 262-266.

Higginson, C. I., King, D. S., Levine, D., Wheelock, V. L., Khamphay, N. O., & Sigvardt, K. A. (2003). The relationship between executive function and verbal memory in Parkinson's disease. *Brain and Cognition, 52*(3), 343-352.

Higginson, C. I., Wheelock, V. L., Carroll, K. E., & Sigvardt, K. A. (2005). Recognition memory in Parkinson's disease with and

without dementia: Evidence inconsistent with the retrieval deficit hypothesis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 27*(4), 516-528.

Hilker, R., Thomas, A. V., Klein, J. C., Weisenbach, S., Kalbe, E., Burghaus, L., et al. (2005). Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology*, *65*, 1716-1722.

Hobson, P., & Meara, J. (1999). The detection of dementia and cognitive impairment in a community population of elderly people with Parkinson's disease by use of the CAMCOG neuropsychological test. *Age Ageing, 28*, 39-43.

Huang, C., Mattis, P., Perrine, K., Brown, N., Dhawan, V., & Eidelberg, D. (2008). Metabolic abnormalities associated with mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology, 70*, 1470-1477.

Huges, A. J., Daniel, S. E., Blankson, S., & Lees, A. J. (1993). A clinicopathological study of 100 cases in Parkinson's disease. *Archives of Neurol*ogy*, 50*, 140-148.

Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease**:** A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 55*, 181-184.

Jackson, G. M., Jackson, S. R., Harrison, J., Henderson, L., & Kennard, C. (1995). Serial reaction time learning and Parkinson's disease: Evidence for a procedural learning deficit. *Neuropsychologia, 33*, 577-593.

Jacobs, D. M., Marder, K., Cote, L. J., Sano, M., Stern, Y., & Mayeux, R. (1995). Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology, 45*(9), 1691-1696.

Jacobs, H., Heberlein, I., Vieregge, A., & Vieregge, P. (2001). Personality traits in young patients with Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica, 103,* 82-87.

Janvin, C. C., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2005). Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: A community-based, 4-year longitudinal study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *18*, 149-154.

Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D., & Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Progression to dementia. *Movement Disorders, 21*, 1343-1349.

Janvin, C., Aarsland, D., Larsen, J. P., & Hugdahl, K. (2003). Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dementia Geriatric Cognitive Disorders, 15*, 126-131.

Jimenez-Jimenez, F. J., Santos, J., Zancada, F., Molina, J. A., Irastorza, J., Fernandez-Ballesteros, A., et al. (1992). "Premorbid" personality of patients with Parkinson's disease. *Acta Neurologica, 47,* 208-214.

Junqué, C., Ramirez-Ruiz, B., Tolosa, E., Summerfield, C., Marti, M. J., Pastor, P., Gomez- Anson, B., & Mercader, J. M. (2005). Amygdalar and hippocampal MRI volumetric reductions in Parkinson's disease with dementia. *Movement Disorders, 20*(5), 540-544.

Kalbe, E., Calabreseb, P, Kohna, N., Hilkerc, R., Riedeld, O., Wittchen, H. U., et al. (2008). Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism and Related Disorders, 14*, 93-101.

Kirsch-Darrow, L., Fernandez, H. F., Marsiske, M., Okun, M. S.,& Bowers, D. (2006). Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology, 67*(1), 33-38.

Kudlicka, A., Clare, L., & Hindle, J. V. (2011). Executive Functions in Parkinson's Disease: Systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders, 26*(13), 2305-2315.

Kulisevsky, J. (2000). Role of dopamine in learning and memory: Implications for the treatment of cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Drugs Aging, 16*, 365-379.

Kulisevsky, J., & Pagonabarraga, J. (2009). Cognitive impairment in Parkinson's disease: Tools for diagnosis and assessment. *Movement Disorders, 24*(8), 1103-1110.

Lee, A. C., Harris, J. P., & Calvert, J. E. (1998). Impairments of mental rotation in Parkinson's disease. *Neuropsychologia, 36*, 109-114.

Leh, S. E., Ptito, A., Chakravarty, M. M., & Strafella, A. P. (2007). Fronto-striatal connections in the human brain: A probabilistic diffusion tractography study. *Neuroscience Letters, 419*, 113-118.

Lewis, S. J., Cools, R., Robbins, T. W., Dove, A., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2003). Using executive heterogeneity to explore the nature of working memory deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychologia, 41*, 645-654.

Lewis, S. J., Foltynie, T., Blackwell, A. D., Robbins, T. W., Owen, A. M., & Barker, R. A. (2005). Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 76*, 343-348.

Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment* (4a. ed.) New York: Oxford University Press

Lieberman, P., Friedman, J., & Feldman, L. S. (1990). Syntax comprehension in Parkinson's disease. *Journal of Nervous and Mental Disease, 178*, 360-366.

Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., et al. (2011). MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. *Movement Disorders, 26*(10), 1814-1824.

Longworth, C. E., Keenan S. E., Barker R. A., Wilson, W. D., & Tyler, L. K. (2005). The basal ganglia and rule-governed language use: Evidence from vascular and degenerative conditions. *Brain*, *128*, 584-596.

Mahieux, F., Fenelon, G., Flahault, A., Manifacier, M. J., Michelet, D., & Boller, F. (1998). Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 64*, 178-183.

Mahieux, F., Michelet, D., Manifacier, M. J., Boller, F., Fermanian, J., & Guillard, A.

(1995). Mini-Mental Parkinson: First validation study of a new bedside test constructed for Parkinson's disease. *Behavioural Neurology, 8*(1), 15-22.

Marder, K., Tang, M. X., Cote, L., Stern, Y., & Mayeux, R. (1995). The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Archives of Neurology, 52*, 695-701.

Martin, W.R.W., Wieler, M., Gee, M., Camicioli, R. (2009). Temporal lobe changes in early, untreated Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24 (13), 1949-1954.

Mathias, J. L. (2003). Neurobehavioral functioning of persons with Parkinson's disease. *Applied Neuropsychology, 10*(2), 57-68.

Mathuranath, P. S., Nestor, P. J., Berrios, G. E., Rakowicz, W., & Hodges, J. R. (2000). A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease a frontotemporal dementia*. Neurology,* 55, 1613-1620.

Mattis, S. (1988). *Dementia rating scale: Professional manual*. Florida: Odessa.

McDonald, W. M., Richard, I. H., & DeLong, M. R. (2003). Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biological Psychiatry, 54*, 363-375.

Mendez, M. F., Adams, N. L., & Lewandowski, K. S. (1989). Neurobehavioral changes associated with caudate lesions. *Neurology, 39*, 349-354.

Menza, M. A., Golbe, L. I., Cody, R. A., & Forman, N. E. (1993). Dopamine-related personality traits in Parkinson's disease. *Neurology, 43,* 505-508.

Meyer, P.M., Strecker, K., Kendziorra, K., Becker, G., Hesse, S., Woelpl, D., et al. (2009). Reduced alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptor binding and its relationship to mild cognitive and depressive symptoms in Parkinson disease. *Archives of General Psychiatry, 66*, 866-877.

Monetta, L., & Pell, M. D. (2007). Effects of verbal working memory deficits on metaphor comprehension in patients with Parkinson's disease. *Brain and Language, 101*, 80-89.

Monsch, A. U., Bondi, M. W., Salmon, D. P., Butters, N., Thal, L. J., Hansen, L. A., et al. (1995). Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale in detecting Dementia of the Alzheimer type. A double cross-validation and application to a community-dwelling sample. *Archives of Neurology, 52*, 899-904.

Mosimann, U. P., Mather, G., Wesnes, K. A., O'Brien, J. T., Burn, D. J., & McKeith, I. G. (2004). Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology, 63*(11), 2091-2096.

Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology, 65*, 1239-1245.

Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J.D., & Schmand, B. (2007). Motor procedural learning in Parkinson's disease. *Brain, 130*(Pt 11), 2887-2897.

Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., et al. (2005). The Montreal Cognitive

Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society, 53*(4), 695-699.

Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Llebaria, G., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., & Gironell, A. (2008). Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale: A new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Movement Disorders, 23*(7), 998-1005.

Pedersen, K. F., Alves, G., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2009). Occurrence and risk factors for apathy in Parkinson diseasea 4-year prospective longitudinal study. *Journal of Neurol*ogy, *Neurosurgery and Psychiatry*, *80*, 1279-1282.

Pereira, J. B., Junqué, C., Martí, M. J., Ramirez-Ruiz, B., Bargalló, N., & Tolosa, E. (2009). Neuroanatomical substrate of visuospatial and visuoperceptual impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders, 24*(8), 1193-1199.

Perry, E. K., Kerwin, J., Perry, R. H., Blessed, G., & Fairbairn, A. F. (1990). Visual hallucinations and the cholinergic system in dementia. *Journal of Neurol*ogy, *Neurosurgery and Psychiatry, 53*, 88.

Pillon, B., Deweer, B., Agid, Y., & Dubois, B. (1993). Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Archives of Neurology, 50*(4), 374-379.

Pillon, B., Deweer, B., Michon, A., Malapani, C., Agid, Y., & Dubois, B. (1994). Are explicit memory disorders of progressive supranuclear palsy related to damage to striatofrontal circuits? Comparison with Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases. *Neurology, 44*, 1264-1270.

Pillon, B., Ertle, S., Dewer, B., Sarazin, M., Agid, Y., & Dubois, B. (1996). Memory for spatial location is affected in Parkinson's disease. *Neuropsychologia, 34*, 77-85.

Post, B., Speelman, J. D., de Haan, R. J., & Behalf of the CARPA-study group. (2008). Clinical heterogeneity in newly diagnosed Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 255, 716-722.

Ramirez-Ruiz, B., Marti, M. J., Tolosa, E., Giménez, M., Bargalló, N., Valldeoriola, F., & Junqué, C. (2007). Cerebral atrophy in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *European Journal of Neurology, 14*, 750-756.

Randolph, C., Tierney, M. C., Mohr, E., & Chase, T. N. (1998). The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): Preliminary clinical validity. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 20*(3), 310-319.

Rey, A. (2009). *Enfermedad de Parkinson y otros Parkinsonismos. Neurología caso a caso.* Madrid: Médica Panamericana.

Roth, M., Huppert, F. A., Mountjoy, C. Q., & Tym, E. (1988). *CAMDEX: the Cambridge examination for mental disorders.* Cambridge: Cambridge University Press.

Samii, A., Nutt, J. G., & Ransom, B. R. (2004). Parkinson's disease. *Lancet*, *363*, 1783-1793.

Sawamoto, N., Piccini, P., Hotton, G., Pavese, N., Thielemans, K., & Brooks, D. J. (2008). Cognitive deficits and striato-frontal

dopamine release in Parkinson's disease. *Brain, 131*, 1294-1302.

Schrag, A., Jahanshahi, M. & Quinn, N. P. (2001). What contributes to depression in Parkinson's disease? *Psychological Medicine*, *31*, 65-73.

Siegert, R. J., Weatherall, M., Taylor, K. D., & Abernethy, D.A. (2008). A meta- analysis of performance on simple span and more complex working memory tasks in Parkinson's disease. *Neuropsychology, 22*, 450-461.

Smith, J., Siegert, R. J., & McDowall, J. (2001). Preserved implicit learning on both the serial reaction time task and artificial grammar in patients with Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, *45*, 378-391.

Solomon, P. R., Hirschoff, A., Kelly, B., Relin, M., Brush, M., DeVeaux, R. D., & Pendlebury, W.W. (1998). A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Archives of Neurology, 55*(3), 349-355.

Sommer, M., Grafman, J., Clark, K., & Hallett, M. (1999). Learning in Parkinson's disease: Eyeblink conditioning, declarative learning, and procedural learning. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 67*, 27-34.

Stefanova, E. D., Kostic, V. S., Ziropadja, L., Markovic, M., & Ocic, G. G. (2000). Visuomotor skill learning on serial reaction time task in patients with early Parkinson's disease. *Movement Disorders, 15*, 1095-1103.

Stephan, M. A., Meier, B., Zaugg, S. W., & Kaelin-Lang, A. (2011). Motor sequence learning performance in Parkinson's disease patients depends on the stage of disease. *Brain and Cognition, 75*, 135-140.

Stern, Y., Marder, K., Tang, M. X., & Mayeux, R. (1993). Antecedent clinical features associated with dementia in Parkinson's disease. *Neurology, 43*, 1690-1692.

Stoessl, A. J., Wayne, V. R., McKeown, M. J., & Sossi, V. (2011). Advances in imaging in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology, 10*, 987-100.

Summerfield, C., Junque, C., Tolosa, E., Salgado-Pineda, P., Gómez-Ansón, B., Martí, M.J., et al. (2005). Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: A voxel-based morphometry study. *Archives of Neurology, 62*, 281-285.

Tam, C. W., Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., & O'Brien, J. T. (2005). Temporal lobe atrophy on MRI in Parkinson disease with dementia: A comparison with Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology, 64*(5), 861-865.

Teipel, S. J., Willoch, F., Ishii, K., Bürger, K., Drzezga, A., Engel, R., et al. (2006). Resting state glucose utilization and the CERAD cognitive battery in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging, 27*, 681-690.

Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. (1996). Assessment: Neuropsychological testing of adults. Considerations for neurologists. *Neurology, 47*(2), 592-599.

Tison, F., Dartigues, J. F., Auriacombe, S., Letenneur, S., Boller, F., & Alperovitch, A.

(1995). Dementia in Parkinson's disease: A population-based study in ambulatory and institutionalized individuals. *Neurology, 45*, 705-708.

Trail, M., Fox, C., Ramig, L. O., Sapir, S., Howard, J., & Lai, E. C. (2005). Speech treatment for Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation, 20*(3), 205-221.

Uekermann, J., Daum, I., Bielawski, M., Muhlach, S., Peters, S., Przuntek, H., & Mueller, T. (2004). Differential executive control impairments in early Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission Supplementum, 68*, 39-51.

Villeneuve, S., Rodrigues-Brazète, J., Joncas, S., Postuma, R. B., Latreille, V., & Gagnon, J. F. (2011). Validity of the Mattis Dementia rating scale to detect mild cognitive impairment in Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 31*(3), 210-217.

Voon, V., Hassan, K., Zurowski, M., de Souza, M., Thomsen, T., Fox, S., Lang, A. E., & Miyasaki, J. (2006). Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology, 67*, 1254-1257.

Weintraub, D., Koester, J., Potenza, M. N., Siderowf, A. D., Stacy, M., Voon, V., et al. (2010). Impulsive control disorders in Parkinson's disease cross-sectional study of 3090 patients. *Archives of Neurology, 67*, 589-5995.

Weintraub, D., Moberg, P.J., Culbertson, W. C., Duda, J. E., & Stern, M. B. (2004). Evidence for Impaired Encoding and Retrieval Memory Profiles in Parkinson Disease. *Cognitive and Behavioral Neurology, 17*, 195-200.

Whittington, C. J., Podd, P., & Kan, C. (2000). Recognition memory impairment in Parkinson's disease: Power and meta-analyses. *Neuropsychology, 14*, 233-246.

Williams, D. R., & Lees, A. J. (2005). Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A retrospective autopsy study. *Lancet Neurology, 4*(10), 605-610.

Williams-Gray, C. H., Evans, J. R, Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T.W., et al., (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain, 132*, 2958-2969.

Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain, 130*, 1787-1798.

Yang, C., Garrett-Mayer, E., Schneider, J. S., Gollomp, S. M., & Tilley, B. C. (2009). Repeatable battery for assessment of neuropsychological status in early Parkinson's disease. *Movement Disorders, 24*(10), 1453-1460.

Zahodne, L. B., Susatia, F., Bowers, D., Ong, T. L., Jacobson, C. E., Okun, M. S., et al. (2011). Binge eating in Parkinson's disease: Prevalence, correlates and the contribution of deep brain stimulation. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience, 23*, 56-62.

Zesiewicz, T. A. & Hauser, R. A. (2002). Depression in Parkinson's disease. *Current Psychiatry Reports, 4*, 69-73.

Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., Mattis, P., Gordon, M., Feigin, A., & Eidelberg, D. (2006). An examination of executive dysfunction associated with frontostriatal circuitry in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 28*, 1127-1144.

Depresión Tardía ¿Factor de Riesgo o Síntoma Prodrómico de Demencia?

Gabriela Castillo-Parra

Departamento de Psicología, Universidad Camilo José Cela. Madrid, España.

Esther Gómez-Pérez

Unidad de Cognición y Conducta, Instituto de Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Ciudad de México, México.

Correspondencia: Dra. Gabriela Castillo-Parra. Departamento de Psicología, Universidad Camilo José Cela. Castillo de Alarcón, 49. Villafranca del Castillo 28692 – Madrid. Correo electrónico: gcastillo@ucjc.edu

Resumen

La depresión tardía se presenta en personas de edad avanzada y, aunque no es una condición normal del envejecimiento, su prevalencia oscila entre el 4 y 30% en personas que viven independientemente y en personas que viven en residencias para ancianos o están hospitalizadas, respectivamente. Una de las características de la depresión tardía es una alteración en el procesamiento emocional, mayor presencia de síntomas somáticos, frecuentes quejas o déficits cognitivos y alteraciones anatomofuncionales, por lo cual se le ha considerado un factor de riesgo para el desarrollo de una demencia. En años recientes se ha planteado la hipótesis de que la depresión, más que ser un factor etiológico, sea un síntoma prodrómico de la demencia, en especial, de la Enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular. Los objetivos de este artículo son revisar algunas evidencias de los estudios epidemiológicos sobre la asociación entre la depresión y la demencia, así como describir alteraciones, tanto fisiopatológicas como neuropsicológicas, de la depresión tardía que pueden aportar datos acerca de si la depresión tardía es un factor de riesgo o un síntoma prodrómico de la demencia. La evidencia señala que las enfermedades cerebrovasculares podrían ser un factor de riesgo para el desarrollo de la depresión tardía, observándose lesiones en la sustancia blanca cortico-subcortical que incluyen las regiones prefrontales y sus conexiones con el cuerpo estriado, además de una reducción importante en el volumen del hipocampo, las cuales subyacen a las alteraciones en la velocidad del procesamiento, las funciones ejecutivas y la memoria episódica que se muestran en la depresión, y que suelen ser más severas

ISSN: 0124-1265

cuando el primer episodio depresivo mayor se presenta a partir de los 60 años. Sin embargo, estos hallazgos, más que dar una explicación de la relación temporal entre la depresión tardía y la aparición de la demencia, sólo parecen explicar el origen de los déficits cognitivos. La evidencia epidemiológica, aunque existe una falta de consenso, indica, por una parte, que la historia de depresión y la edad son dos factores importantes para la aparición de la demencia y, por otra parte, parece ser que el intervalo entre el inicio de la depresión y el diagnóstico de demencia juegan un papel muy importante para considerar que la depresión es un síntoma temprano de la demencia.

Palabras clave: Depresión tardía, demencia, alteraciones fisiopatológicas, deterioro cognitivo.

Late Depression: Risk Factor or Prodromic Symptom of Dementia?

Summary

Late-life depression occurs in people of advanced age and, although it is not a normal condition of aging, its prevalence ranges between 4 and 30% in people living at home and in people living in nursing homes or in people who are hospitalized, respectively. One characteristic of late-life depression is an alteration in emotional processing, the greater presence of somatic symptoms, frequent complaints or cognitive deficits, and anatomo-functional alterations, so it has been considered a risk factor for developing dementia. In recent years it has been hypothesized that depression, rather than being a causative factor, is a prodromal symptom of dementia, in particular for Alzheimer's Disease and vascular dementia. The objectives of this paper are to review some evidence from epidemiological studies on the association between depression and dementia and to describe pathophysiological and neuropsychological alterations of late-onset depression that can provide data on whether late onset depression is a risk factor or a prodromal symptom of dementia. Evidence indicates that cerebrovascular disease may be a risk factor for developing late-life depression, as it has been observed white matter lesions in cortico-subcortical regions, including prefrontal regions and its connections with the striatum, and a significant reduction in hippocampal volume, which underlie the changes in processing speed, executive functions and episodic memory that occur in depression, and are usually more severe when the first major depressive episode occurs from 60 years of age. However, these findings, rather than giving an explanation of the temporal relationship between late-onset depression and the onset of dementia, only seem to explain the origin of cognitive deficits. Although there is a lack of consensus, epidemiological evidence suggests, first, that history of depression and age are important factors for the onset of dementia and, moreover, it appears that the interval between the onset of depression and the diagnosis of dementia play an important role to consider that depression is an early symptom of dementia.

Keywords: Late-life depression, dementia, pathophysiological alterations, cognitive impairment.

Introducción

A lo largo de la vida, las personas experimentan distintos estados de ánimo de

acuerdo a las circunstancias en las que se encuentren inmersas. Las emociones, al igual que la cognición, guían el comportamiento de los individuos permitiéndoles acercarse a aquellas situaciones que les causan placer, satisfacción y felicidad, o rehuyendo de escenarios peligrosos que provoquen miedo o gran tristeza. Por lo tanto, es normal que las personas sean felices, pero también es normal que sientan emociones de tristeza, dolor ante una pérdida y desesperanza. Si estos sentimientos negativos no se superan, y se vuelven permanentes, comenzaran a interferir negativamente con la manera de sentir, pensar y actuar del individuo repercutiendo directamente en su vida cotidiana, laboral y familiar, y es entonces cuando se convierte en una tristeza patológica que conduce a un estado clínicamente depresivo.

La depresión es una enfermedad psiquiátrica que se caracteriza por un desequilibro del estado de ánimo donde el paciente muestra un sentimiento profundo de tristeza, desesperanza, autodevaluación y desinterés por las cosas que usualmente son fuente de placer, que se acompaña de otros signos y síntomas somáticos, motores y/o cognitivos (American Psychiatric Association, 2000). Entre los subtipos de depresión, el trastorno depresivo mayor (TDM) es un problema grave de salud pública, ya que actualmente se considera la cuarta causa que provoca deterioro en la calidad de vida de un individuo. Las estimaciones realizadas para el 2020 revelan que, a nivel mundial, la depresión mayor será la tercera causa de discapacidad, por debajo de las cardiopatías isquémicas y por arriba de los traumatismos craneoencefálicos por accidentes de tráfico. De acuerdo con los criterios del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (DSM-IV) (2000), el TDM se define por la presencia de uno o más episodios depresivos mayores sin historia de episodios maníacos, mixtos o hipomaníacos que se acompañan de, por lo menos, cinco de los siguientes síntomas a lo largo de un período de dos semanas: ánimo deprimido la mayor parte del día, notable disminución del interés o gusto en todas o en la mayoría de las actividades diarias, aumento o disminución desproporcionado del apetito, insomnio o sueño excesivo, agitación o lentitud en los movimientos, cansancio inexplicable o pérdida de energía, sentimientos de inutilidad o de culpabilidad, indecisión o capacidad disminuida para pensar o concentrarse y pensamientos recurrentes de muerte o de suicidio.

El TDM tiene una prevalencia entre el 15% y el 17% en la población general, presentándose con mayor frecuencia en mujeres en edades tempranas entre los 20 y los 50 años (Kessler et al., 2003), aunque el primer episodio depresivo mayor se puede presentar en personas mayores de 60 años, considerándose entonces como una depresión de inicio tardío. La depresión tardía hace referencia a las personas que en el momento de la evaluación muestran síntomas clínicos de un episodio depresión mayor y abarca tanto a pacientes con diagnóstico de depresión de inicio temprano como de inicio tardío. La prevalencia de la depresión tardía oscila entre un 1% y un 18% y aumenta entre un 6% y 30% en personas mayores que viven en residencias o se encuentran hospitalizadas (Copeland et al., 2004; Teresi, Abrams, Holmes, Ramirez, & Eimicke, 2001; Waraich, Goldner, Somers, & Hsu, 2004). Se ha referido que la incidencia es un 19% más alta en mujeres que en hombres, y que éstas tienen, además, un mayor riesgo de recurrencia (Luijendijk et al., 2008). Sin embargo, estas cifras pueden estar sesgadas, ya que la depresión que muestran las personas mayores no en todos los casos cumple por completo los criterios diagnósticos

de acuerdo al DSM-IV y puede ser confundida, tanto por los médicos, como por los mismos pacientes o familiares, con altos niveles de fatiga, aumento del dolor, pérdida de apetito, problemas para dormir, llegándose a creer que el estado de tristeza que sienten es causado por otras enfermedades o es parte de las limitaciones físicas y mentales propias del envejecimiento (Mayo Clinic, 2011a, 2011b). Debido a estas razones, la depresión tardía suele ser infradiagnosticada y no recibe el tratamiento adecuado. El síndrome depresivo tardío se caracteriza por presentar con mayor frecuencia síntomas somáticos, mientras que los demás síntomas suelen ser más sutiles o poco específicos. Por lo tanto, en este grupo de pacientes se debe de considerar, de forma muy importante lo siguiente: 1) si existen quejas de memoria de forma habitual, 2) que el propio paciente crea que la depresión es parte normal de envejecimiento, 3) que los síntomas de enfermedades crónicas podrían solaparse con los síntomas depresivos y, 4) que los hombres mayores presentan un alto riesgo de suicidio (Mayo Clinic, 2011b; Wilkins, Mathews, & Sheline, 2009).

Los datos epidemiológicos señalan que los factores de riesgo que podrían disparar la aparición de una depresión tardía se relacionan con factores ambientales y de estilo de vida, como el vivir solo, fumar, sufrir de un dolor crónico, tener fractura de cadera y, además, presenta una alta comorbilidad con otras enfermedades médicas, como las enfermedades cerebrovasculares (ictus, infartos al miocardio u operaciones de la arteria coronaria), el hipertiroidismo y la demencia (Korczyn & Halperin, 2009; Mayo Clinic, 2011b; Wilkins et al., 2009). Sin embargo, la depresión tardía podría no ser consecuencia de una condición médica, sino ser un factor de riesgo para el desarrollo de alguna enfermedad, en especial de la demencia, en donde se observa una coexistencia del 15-44% en pacientes con deterioro cognitivo incipiente, del 20-30% en la Enfermedad de Alzheimer, del 30-60% en pacientes con enfermedades cerebrovasculares (Panza et al., 2010; Wilkins et al.) y del 87% en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y demencia vascular (Winter, Korchounov, Zhukova, & Bertschi, 2011; Wu et al., 2011).

A pesar de la evidente comorbilidad entre la depresión y la demencia, la asociación temporal entre ambas aún no es del todo clara. Por una parte, se ha sugerido que la depresión es un factor de riesgo etiológico o, que al menos, aumenta la susceptibilidad de padecer demencia (i.e., Ownby, Crocco, Acevedo, John, & Loewenstein, 2006; Saczynski et al., 2010; Speck et al., 1995) y, por otro lado, en años más recientes, se ha apuntado a que la depresión podría ser un síntoma prodrómico o un posible continuum de la demencia (i. e., Devanan et al., 1996; Lenoir et al., 2011; Li et al., 2011; Wilson et al., 2002). Para tratar de aclarar esta cuestión, se han planteado dos hipótesis en la literatura. La primera señala que si la depresión en edades tempranas está asociada con un riesgo de presentar posteriormente demencia, esto indicaría que la depresión actúa como un factor de riesgo para la demencia. La segunda propone que si la depresión tardía se inicia en edades avanzadas y próximas al diagnóstico de demencia, esto señalaría que los síntomas depresivos son una manifestación temprana de la demencia. Los objetivos de este artículo son revisar algunas evidencias de los estudios epidemiológicos sobre la asociación entre la depresión y la demencia, así como describir alteraciones, tanto fisiopatológicas como neuropsicológicas, de la depresión tardía que pueden aportar datos acerca de si la depresión tardía es un factor de riesgo o un síntoma prodrómico de la demencia.

· ***Asociación entre la depresión tardía y la demencia***

La relación que existe entre la depresión y la etiología de la demencia a finales de la vida ha recibido gran atención por parte de los investigadores y médicos. Al presentarse con una alta prevalencia e incidencia durante el envejecimiento, aunque no sean condiciones normales de esta etapa, se han convertido en un problema importante de salud pública a nivel mundial, ya que reducen la calidad de vida e impiden a la personas mayores realizar con éxito las actividades de la vida diaria.

Entre la evidencia que apoya la hipótesis de que la depresión es un factor de riesgo para la demencia, en especial, para la Enfermedad de Alzheimer, se encuentra el meta-análisis realizado por Ownby et al. (2006), quienes revisaron sistemáticamente artículos sobre la relación entre la depresión y la Enfermedad de Alzheimer, incluyendo estudios en los cuales se presentaban datos de personas con o sin depresión, quienes podrían tener, o más tarde desarrollar, demencia. Entre sus objetivos estaban el de examinar la asociación entre la historia de depresión y el subsecuente diagnóstico de demencia y explorar la relación temporal entre el diagnostico de depresión y de la Enfermedad de Alzheimer para observar el riesgo de demencia. Sus resultados revelaron que las personas con historia de depresión tuvieron mayor probabilidad de ser diagnosticadas más tarde con Enfermedad de Alzheimer y encontraron una relación positiva entre un intervalo prolongado entre el diagnóstico de depresión y la presencia de Enfermedad de Alzheimer lo cual, según los investigadores, apoya la idea de que la depresión es un factor de riesgo para el desarrollo de la demencia de Alzheimer. De manera semejante, Saczynski et al. (2010) examinaron la asociación entre los síntomas depresivos que presentaban los pacientes al inicio del estudio y el riesgo de incidencia de demencia durante un periodo de seguimiento de 17 años en un grupo de 949 pacientes depresivos con una media de edad de 79 años. Al inicio del estudio los pacientes con más síntomas depresivos eran los de edad más avanzada, principalmente mujeres, con un nivel educativo bajo y con historia de enfermedades cardiovasculares, en comparación con las personas sin depresión. Los datos mostraron que la depresión se asocia con un aumento en el riesgo de desarrollar Enfermedad de Alzheimer, específicamente, hay una probabilidad 1.5 veces mayor de ser diagnosticados con demencia después de 17 años de seguimiento, en comparación con la población que no presentaba depresión. Estos autores concluyeron que la depresión está asociada con un aumento del riesgo de presentar demencia posteriormente.

Por otra parte, los estudios que han proporcionado evidencia acerca de que la depresión es un síntoma prodrómico de la demencia, más que un factor de riesgo, consisten en datos de investigaciones prospectivas que dan cuenta de una asociación entre la depresión o los síntomas depresivos y la ocurrencia de deterioro cognitivo, demencia y Enfermedad de Alzheimer después de 3-17 años del primer episodio depresivo (Devanan et al., 1996; Wilson et al., 2002). Dentro de este grupo de estudios se encuentra el realizado por Lenoir y colaboradores (2011), quienes evaluaron el trastorno depresivo mayor en una cohorte poblacional de personas de

edad avanzada para explorar si existía un aumento de riesgo de demencia después de cuatro años de seguimiento. Mediante una historia clínica se recolectaron datos acerca del nivel educativo, antecedentes de riesgo vascular, diabetes, hipercolesterolemia, eventos cardiovasculares y quejas de memoria. Además, se realizaron dos estudios, uno del genotipo apolipoproteína E (APOE) y otro con resonancia magnética. Los resultados mostraron que las personas con historia de depresión mayor, o las personas con un autoinforme de depresión, eran más jóvenes, presentaban bajos niveles de hiperintensidades, sin diabetes, con un menor riesgo de eventos cardiovasculares. Después de cuatro años de seguimiento, estas personas no desarrollaron demencia. Contrariamente, las personas que durante la evaluación presentaban altos niveles de síntomas depresivos eran de edad avanzada, con mayor frecuencia de diabetes, una historia de eventos cerebrovasculares y mayor cantidad de lesiones en la sustancia blanca. Estas personas tuvieron un 50% de riesgo de demencia, principalmente, demencia vascular y no Enfermedad de Alzheimer. Estos autores sugirieron que la presencia de síntomas depresivos en personas de edad avanzada es un factor predictivo de la demencia vascular y que su asociación temporal con la depresión de inicio tardío indica que ésta última es más un síntoma prodrómico que un factor de riesgo. Otro ejemplo de este tipo de evidencia es el estudio de Li et al. (2011), quienes en una investigación longitudinal examinaron la relación temporal entre el riesgo de demencia y los síntomas depresivos, así como la edad de inicio de la depresión, en una muestra de gran tamaño de personas mayores de 65 años y sin presencia de demencia durante 15 años. Sus datos indicaron que en una media de 7 años de seguimiento, el 19% desarrolló demencia. Las personas con depresión de inicio tardío tuvieron mayor probabilidad de presentar demencia, en comparación con las personas con depresión de inicio temprano. Según estos autores, se confirma que la depresión tardía está asociada con una mayor posibilidad de presentar demencia años después de la evaluación, lo que podría proporcionar evidencia de que la depresión de inicio tardío puede ser una manifestación temprana de la demencia.

Como puede verse, hasta el momento no hay un consenso que apoye de forma clara si la depresión es una causa o es un síntoma temprano de la demencia y las dos hipótesis planteadas en la literatura han recibido apoyo. Se ha sugerido que la historia de depresión y la edad son dos factores de riesgo importantes para la aparición de la demencia, y que el intervalo entre el inicio de la depresión y el diagnóstico de demencia juega un papel importante para considerar si la depresión es un factor de riesgo, o es un síntoma prodrómico de la demencia. Sin embargo, descartar alguna de estas dos posibilidades parece por ahora prematuro. La comorbilidad entre la depresión y la demencia se ve reflejada en las alteraciones fisiopatológicas y neuropsicológicas que presentan los pacientes con depresión tardía y que tienen mucho en común con las anormalidades que se observan en la Enfermedad de Alzheimer y en la demencia vascular, por lo que a continuación se expondrán algunas de estas evidencias.

- ***Correlatos fisiopatológicos de la depresión tardía***

Los estudios post-mortem y de neuroimagen estructural han encontrado que en la depresión tardía existen alteraciones fisiopatológicas que incluyen una atrofia cerebral cortical, un aumento de hiperintensidades en la sustancia blanca, una reducción en el volumen del hipocampo y la presencia de enfermedades cerebrovasculares (Alexopoulus et al., 1997; Beekman, 2011; Herrmann, Goodwin, & Ebmeier, 2007). Beekman (2011) evaluó los correlatos neuropatológicos de la depresión tardía a través del examen de cerebros post-mortem de pacientes sin antecedentes de demencia a lo largo de su vida. No se encontraron diferencias significativas en la corteza cerebral entre los cerebros de personas deprimidas y los de personas no deprimidas, y no se mostró una asociación entre la depresión y la patología cortical de la Enfermedad de Alzheimer o enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, la depresión estuvo asociada con una mayor pérdida de neuronas en el hipocampo, los ganglios basales, la sustancia negra y en el núcleo del Rafe. Estos hallazgos debilitan la hipótesis de que la depresión tardía sea un factor de riesgo para la aparición de los cambios fisiopatológicos que conducen al desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer o de la demencia vascular. Sin embargo, también sugieren que la depresión tardía está asociada con anormalidades cerebrales. Por otra parte, los hallazgos obtenidos a través de neuroimagen estructural han mostrado que en la depresión de inicio tardío hay cambios en la sustancia blanca del cerebro que se caracterizan por una gran cantidad de hiperintensidades, que también se presentan en la Enfermedad de Alzheimer y en la demencia vascular (para revisión, Andreescu & Aizenstein, 2011). La posible relación entre las anormalidades cerebrales en la depresión de inicio tardío y en las demencias es un tema que debe seguir siendo estudiado.

Tanto en la depresión de inicio temprano, como en la de inicio tardío, existe una reducción en el volumen del hipocampo en respuesta a un estado de estrés crónico, lo que ocasiona elevados niveles de corticoesteroides que sobreestimulan a los receptores localizados en el hipocampo y provocan una muerte en las neuronas a través de un mecanismo apoptótico (Sapolsky, 2000; Swaab, Bao, & Lucassen, 2005). A pesar de esta evidencia, aún es incierto si los cambios morfológicos en el hipocampo contribuyen al inicio de la depresión, son una consecuencia de la depresión, o son cambios que apuntan a una atrofia cerebral progresiva (Beekman, 2011; Korczyn & Halperin, 2009; Lenoir et al., 2011).

En el caso especifico de la depresión de inicio tardío los hallazgos señalan que existe una reducción de volumen en la región orbitofrontal y en la región del cíngulo anterior de la corteza prefrontal (Ballmaier et al., 2004; Lai et al., 2000; Shah, Glabus, Goodwin, & Ebmeier, 2002), atrofia en la corteza temporal y parietal (Andreescu & Aizenstein, 2011), así como hiperintensidades en la sustancia blanca del cuerpo estriado y regiones corticales (Ballmaier et al.; Butters et al., 2004; Salloway et al., 1996; Shah et al.; Tupler et al., 2002). Estas alteraciones parecen ser más severas en aquellos pacientes con depresión crónica y sin respuesta al tratamiento. El grado de disminución en el volumen del tamaño del hipocampo en la depresión tardía se relaciona directamente con la duración de la enfermedad (Sheline, Sanghavi, Mintun, & Gado, 1999) y se ha asociado inversamente a la conversión a demencia, es decir, a menor volumen hipocampal mayor probabilidad de presentar demencia (Steffens et al., 2002).

Las alteraciones anatómicas en la depresión tardía se han confirmado con los estudios de neuroimagen funcional en donde se ha observado una disminución en el flujo sanguíneo cerebral y en el metabolismo en pacientes con depresión, principalmente en la corteza frontal, en el lóbulo temporal medial y en la corteza del cíngulo anterior (de Asis et al., 2001; Grön

et al., 2002). Wu y colaboradores (2011) realizaron una investigación sobre la conectividad de los circuitos cerebrales en adultos mayores sin depresión y en pacientes con depresión tardía, antes y después del tratamiento. Ellos encontraron que, antes del tratamiento, los pacientes con depresión tardía mostraban una menor activación en la conectividad de la región subgenual de la corteza del cíngulo anterior y un aumento en la conectividad de la región dorsomedial y orbitofrontal de la corteza prefrontal, lo cual fue correlacionado con la cantidad de hiperintensidades en la sustancia blanca. Después del tratamiento, los pacientes que remitieron mejoraron la conectividad, aunque las alteraciones persistieron en el cíngulo anterior y la corteza prefrontal.

Estos datos señalan que en la depresión de inicio tardío existen anormalidades cortico-subcorticales que incluyen a regiones prefrontales y sus conexiones con el cuerpo estriado, además de una reducción importante en el volumen del hipocampo. Además, la elevada cantidad de lesiones en la sustancia blanca subcortical que se asocia con enfermedades cerebrovasculares, podría ser un factor de riesgo para la depresión.

- ***Correlatos neuropsicológicos de la depresión tardía***

Entre los síntomas que se presentan con frecuencia en las personas con depresión tardía se encuentran las quejas o déficits cognitivos, los cuales se piensa que podrían ser producidos por la propia depresión, o ser indicadores de una demencia coexistente (Wilkins et al., 2009). Los hallazgos neuropsicológicos son consistentes en mostrar que en la depresión tardía hay déficits cognitivos en general, aunque son la atención, funciones ejecutivas, memoria y velocidad del procesamiento las que se ven más afectadas (Butters et al., 2004; Köhler, Thomas, Barnett, & O'Brien, 2010; Sheline et al., 2006; Thomas & O'Brien, 2008; Wilkins et al., 2009). Estas alteraciones parecen ser más severas y pronunciadas en personas mayores que presentan el primer episodio de depresión o síntomas depresivos a la edad de 60 años o más (i.e., Herrmann et al., 2007; Thomas et al., 2009).

Butters et al. (2004) examinaron la relación entre distintos predictores y el funcionamiento cognitivo en un grupo de pacientes mayores de 60 años con un inicio temprano o un inicio tardío de depresión. La evaluación neuropsicológica de los dominios de lenguaje, habilidades visoespaciales, memoria, funciones ejecutivas y velocidad del procesamiento, arrojó evidencia de que los pacientes con depresión, tanto de inicio temprano como de inicio tardío, presentaban un deterioro en todas las funciones cognitivas, enfatizando que el déficit en la velocidad del procesamiento era el único predictor de cada una de las puntuaciones obtenidas en los demás dominios cognitivos y que, a su vez, era afectado por factores de riesgo como la edad avanzada, bajo nivel educativo y severidad del episodio depresivo. Los hallazgos sugirieron que la velocidad de procesamiento es un factor mediador en el desempeño de otras funciones cognitivas y que factores de riesgo como la edad de inicio de la depresión y las enfermedades vasculares no influyen en el deterioro cognitivo en pacientes con depresión tardía. Sin embargo, en un estudio muy parecido Sheline et al., (2006) investigaron el desempeño cognitivo en pacientes con depresión tardía y exploraron la relación con predictores clínicos del déficit en las funciones cognitivas en un grupo de pacientes con depresión tardía que contaban con una edad promedio de 68

años, nivel educativo alto, en su mayoría mujeres, una edad de inicio de la depresión alrededor de los 55 años y con problemas vasculares. La evaluación neuropsicológica consistió en la exploración del lenguaje, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria episódica y funciones ejecutivas. Encontraron que los pacientes con depresión tardía mostraban un deterioro en la ejecución en todos los dominios cognitivos evaluados, y que tanto las funciones ejecutivas como la velocidad de procesamiento, juegan un papel central que influye directamente sobre el lenguaje, la memoria de trabajo y la memoria episódica e identificaron que el mejor predictor de riesgo para un peor desempeño son los problemas vasculares. Sus datos concuerdan con los encontrados por Butters et al con respecto a la velocidad de procesamiento como factor mediador de las demás funciones cognitivas, aunque también añaden que las funciones ejecutivas desempeñan un papel importante como mediador y que las enfermedades cerebrovasculares son un factor de riesgo para un deterioro cognitivo más severo.

Por otra parte, y profundizando más en la edad de inicio de la depresión como un posible factor de riesgo para presentar déficits cognitivos, Herrmann et al. (2007), a través de un meta-análisis, encontraron efectos claros en el funcionamiento cognoscitivo dependiendo si se trataba de una depresión de inicio temprano o una de inicio tardío. El análisis mostró que la depresión de inicio tardío está relacionada con un mayor deterioro en las funciones ejecutivas y en la velocidad del procesamiento, en comparación con los pacientes con depresión de inicio temprano, mientras que el patrón de deterioro en las pruebas de memoria episódica y semántica fue similar en ambos grupos de depresión. Sus conclusiones sugieren que los déficits en las funciones ejecutivas y en la memoria semántica en los pacientes con depresión tardía son debidos a un aumento en la velocidad del procesamiento de la información y los trastornos en la memoria episódica se asocian con una reducción en el volumen del hipocampo.

Parece ser que los efectos del inicio tardío de la depresión, y la comorbilidad con enfermedades vasculares, juegan un papel importante en el deterioro cognitivo, lo cual fue confirmado por Rapp et al. (2005) quienes evaluaron el grado de deterioro de la atención, las funciones ejecutivas y la memoria episódica en pacientes con depresión de inicio temprano y pacientes con depresión de inicio tardío. Sus resultados mostraron que, en comparación con el grupo de adultos mayores, ambos grupos de pacientes con depresión tuvieron un déficit cognitivo más marcado y llevaron a cabo con una menor eficacia la ejecución las tareas de atención, funciones ejecutivas y memoria episódica. Al contrastar el perfil neuropsicológico entre ambos grupos de pacientes depresivos, se observó que los pacientes con depresión temprana tuvieron más problemas en realizar las tareas asociadas con la memoria episódica, mientras que en el grupo de pacientes con depresión de inicio tardío mostraron una pobre ejecución en tareas relacionadas con la atención y las funciones ejecutivas, además de presentar altos niveles de anhedonia y una alta comorbilidad con enfermedades cerebrovasculares. Estos autores sugieren que las alteraciones en la atención y funciones ejecutivas están estrechamente relacionadas con las anormalidades fronto-subcorticales y con la presencia de enfermedades vasculares.

Köhler, Thomas, Barnett y O'Brien (2010) examinaron el patrón de deterioro cognitivo en el tiempo y los efectos del estado de ánimo, la etapa de remisión, la edad de inicio y el tratamiento con antidepresivos sobre estos

déficits cognitivos en pacientes con depresión tardía durante el episodio depresivo, 6 y 18 meses y, hasta 4 años después del tratamiento. La evaluación neuropsicológica abarcó medidas de memoria episódica, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento. Sus resultados mostraron que en la mayoría de los pacientes con depresión tardía hubo un deterioro cognitivo que persistió después de 6 y 18 meses de tratamiento. Los autores sugirieron que lo que subyace al deterioro en la memoria episódica y en las funciones ejecutivas es una lentificación en la velocidad del procesamiento, sin que se observe una influencia de la severidad de los síntomas, el estado de remisión y el tratamiento farmacológico y que, en algunos pacientes, podría durar hasta 4 años después de la remisión, muy probablemente debido a cambios cerebrales que se observan en la depresión de inicio tardío.

El deterioro cognitivo encontrado a través de la evaluación neuropsicológica se confirma con las investigaciones acerca de la actividad cerebral durante tareas cognitivas. Los pacientes con depresión de inicio tardío muestran una reducción en el flujo sanguíneo cerebral en la región dorsal de la corteza del cíngulo anterior y en el hipocampo en comparación con sujetos controles durante una tarea de fluidez verbal, estrechamente vinculada con las funciones ejecutivas (de Asis et al., 2001), así como una hipoactivación en la región ventrolateral izquierda de la corteza prefrontal y del hipocampo durante una tarea de memoria verbal declarativa (Grön, Bittner, Schmitz, Wunderlich, & Riepe, 2002).

Lo anterior nos indica que el perfil del deterioro cognitivo que presentan los pacientes con depresión tardía se caracteriza por alteraciones en la velocidad del procesamiento y las funciones ejecutivas afectan directamente a otros dominios cognitivos y que los factores de riesgo que afectan directamente este desempeño son la edad tardía de inicio de la depresión y las enfermedades cerebrovasculares.

Conclusiones

A pesar de que la presencia de la depresión mayor durante el envejecimiento no es una condición normal, su prevalencia e incidencia, así como su comorbilidad con la demencia, es alta, especialmente con la Enfermedad de Alzheimer y enfermedades cerebrovasculares, por lo que la depresión tardía es realmente un problema de salud pública.

En la depresión tardía, los marcadores biológicos y las alteraciones neuropsicológicas son parecidos a las que se encuentran en la Enfermedad de Alzheimer, y en algunos puntos, con la demencia vascular. Tanto en la depresión como en la Enfermedad de Alzheimer existe una disminución de la cantidad de serotonina y dopamina (Reinikainen, Soininen, & Riekkinen, 1990), aunque sólo en la depresión se observa una recuperación parcial en los déficits cognitivos después del tratamiento farmacológico. La presencia de una gran cantidad de hiperintensidades en la sustancia blanca cortico-subcortical que afecta al circuito fronto-estriado se observa en personas mayores con depresión de inicio tardío, en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y demencia vascular, mientras que la reducción del volumen del hipocampo solo en la depresión, principalmente de inicio temprano, y en la Enfermedad de Alzheimer, lo cual sugiere que podría existir un mecanismo cerebral común entre estas tres condiciones médicas. Por otra parte, los déficits en las funciones ejecutivas, la memoria y la velocidad del procesamiento característicos en la depresión tardía, se asocian con las

alteraciones neuroanatómicas, donde la lentificación en la velocidad del procesamiento y el deterioro de las funciones ejecutivas se explican con la anomalía en el funcionamiento del circuito frontoestriatal, mientras que las alteraciones en la memoria episódica con la atrofia hipocampal.

Finalmente, los estudios señalan una estrecha relación entre la depresión de aparición tardía y la demencia e indican, por una parte, que la historia de depresión y la edad son dos factores importantes para la aparición de la demencia y, por otra parte, parece ser que el intervalo entre el inicio de la depresión y el diagnóstico de demencia juega un papel muy importante para considerar que la depresión es un síntoma temprano de la demencia, ya que se ha encontrado que aquellos pacientes con depresión de inicio tardío tienen mayor probabilidad de desarrollar una demencia a corto plazo.

A pesar de los datos expuestos en esta revisión, en los estudios epidemiológicos existe una falta de consenso que apoye de forma clara si la depresión es causa o síntoma de la demencia, mientras que la evidencia fisiológica, más que aclarar dicha relación, intenta explicar las causas de las alteraciones cognitivas en la depresión tardía. Por lo tanto, es de suma importancia seguir realizando estudios que vayan dirigidos a caracterizar la asociación temporal entre la depresión y la demencia. Diversas cuestiones metodológicas deberán tomarse en cuenta, entre ellas, la forma de diagnosticar depresión (a través de un autorreporte o de una exploración médica), la presencia de síntomas cognitivos que podrían alterar el diagnóstico de depresión, la duración de los estudios longitudinales y la edad a la que se evaluó a los participantes.

Referencias

Alexopoulos, G. S., Meyers, B. S., Young, R. C., Campbell, S., Silbersweig, D., & Charlson, M. (1997). 'Vascular depression' hypothesis. *Archives of General Psychiatry, 54*, 915-922.

American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV* (4. ed.). Washington, DC.

Andreescu, C., & Aizenstein, H. (2011). MRI studies in late-life mood disorders. MRI studies in late-life mood disorders. Current topics in behavioral neurosciences , Dec 14, [Epub ahead of print].

Ballmaier, M., Toga, A. W., Blanton, R. E., Sowell, E. R., Lavretsky, H., Peterson, J., Pham, D., & Kumar, A. (2004). Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: An MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *American Journal of Psychiatry, 161*(1), 99-108.

Beekman, A. T. (2011). Neuropathological correlates of late-life depression. *Expert Review of Neurotherapeutics, 11*(7), 947-9.

Butters, M. A., Whyte, E. M., Nebes, R. D., Begley, A. E., Dew, M. A., Mulsant, B. H., et al. (2004). The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Archives of General Psychiatry, 61*(6), 587-595.

Copeland, J. R., Beekman, A. T., Braam, A. W., Dewey, M. E., Delespaul, P., Fuhrer, R., et al. (2004). Depression among older people in Europe: The EURODEP studies. World Psychiatry, 3(1), 45-49.

de Asis, J. M., Stern, E., Alexopoulos, G. S., Pan, H., Van Gorp, W., Blumberg, H., et al. (2001). Hippocampal and anterior cingulate activation deficits in patients with geriatric depression. *American Journal of Psychiatry, 158*(8), 1321-1323.

Devanand, D. P., Sano, M., Tang, M. X., Taylor, S., Gurland, B. J., Wilder, D., Stern, Y., & Mayeux, R. (1996). Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Archives of General Psychiatry, 53*, 175-182.

Grön, G., Bittner, D., Schmitz, B., Wunderlich, A. P., & Riepe, M. W. (2002). Subjective memory complaints: Objective neural markers in patients with Alzheimer's disease and major depressive disorder. *Annals Neurology, 51*(4), 491-498.

Herrmann, L. L., Goodwin, G. M., & Ebmeier, K. P. (2007). The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. Psychological Medicine, 37, 1693-1702.

Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., et al. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA: The Journal of the American Medical Association, 289*, 3095-3105.

Köhler, S., Thomas, A. J., Barnett, N. A., & O'Brien, J. T. (2010). The pattern and course of cognitive impairment in late-life depression. *Psychological Medicine, 40*, 591-602.

Korczyn, A. D., & Halperin, I. (2009). Depression and dementia. *Journal of the Neurological Sciences, 283*, 139-142.

Lai, T. J., Payne, M. E., Byrum, C. E., Steffens, D. C., Ranga, K., & Krishnan, R. (2000). Reduction of orbital frontal cortex volume in geriatric depression. *Biological Psychiatry, 48*(10), 971-975.

Lenoir, H., Dufouila, C., Auriacombed, S., Lacombea, J-M., Dartiguese, J-F., Ritchief, K., & Tzourioa, C. (2011). Depression history, depressive symptoms, and incident dementia: The 3C Study. *Journal of Alzheimer's Disease, 26,* 27-38.

Li, G., Wang, L. Y., Shofer, J. B., Thompson, M. L., Peskind, E. R., McCormick, et al. (2011). Temporal relationship between depression and dementia: findings from a large community-based 15-year follow-up study. *Archives of General Psychiatry, 68*(9), 970-977.

Luijendijk, H. J., van den Berg, J. F., Dekker, M. j., van Tuijl, H. R., Otte, W., Smit, F., et al. (2008). Incidence and recurrence of late-life depression. *Archives of General Psychiatry, 65*(12), 1394-1401.

Mayo Clinic (2011a). Alzheimer's or depression: Could it be both? Recuperado Noviembre 24, 2011, desde http://www.mayoclinic.com/health/alzheimers/HQ00212

Mayo Clinic (2011b). Depression (major depression). Recuperado Noviembre 24, 2011, de

http://www.mayoclinic.com/health/depression/DS00175/METHOD=print

Ownby, R. L., Crocco, E., Acevedo, A., John, V., Loewenstein, D. (2006). Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Archives of General Psychiatry. 63*(5):530-8.

Panza, F., Frisardi, V., Capurso, C., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Imbimbo, B. P., et al. (2010). Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: Possible continuum? *American Journal of Geriatric Psychiatry, 18*(2), 98-116.

Rapp, M. A., Dahlman, K., Sano, M., Grossman, H. T., Haroutunian, V., & Gorman, J. M. (2005). Neuropsychological differences between late-onset and recurrent geriatric major depression. *American Journal of Psychiatry, 162*, 691-698.

Reinikainen, K. J., Soininen, H., & Riekkinen, P. J. (1990). Neurotransmitter changes in Alzheimer's disease: Implications to diagnostics and therapy. *Journal of Neurosciences Research, 27*, 576-586.

Saczynski, J. S., Beiser, A., Seshadri, S., Auerbach, S., Wolf, P. A., & Au, R. (2010). Depressive symptoms and risk of dementia: The Framingham Heart Study. *Neurology, 75*, 35-41.

Salloway, S., Malloy, P., Kohn, R., Gillard, E., Duffy, J., Rogg, J., Tung, G., Richardson, E., Thomas, C., Westlake, R. (1996). MRI and neuropsychological differences in early and late life onset geriatric depression. *Neurology, 46*(6), 1567-74.

Sapolsky, R. M. (2000). The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biological Psychiatry, 48*, 713-714.

Shah, P. J., Glabus, M. F., Goodwin, G. M., & Ebmeier, K. P. (2002). Chronic, treatment-resistant depression and right fronto-striatal atrophy. *British Journal of Psychiatric, 180*(5), 434-440.

Sheline, Y. I., Barch, D. M., Garcia, K., Gersing, K., Pieper, C., Welsh-Bohmer, K., Steffens, D. C., & Doraiswamy, P. M. (2006). Cognitive function in late life depression: Relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed. *Biological Psychiatry, 60*, 58-65.

Sheline, Y. I., Sanghavi, M., Mintun, M. A., & Gado, M. H. (1999). Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *Journal of Neurosciences, 19*(12), 5034-5043.

Speck, C. E., Kukull, W. A., Brenner, D. E., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., et al. (1995). History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease. *Epidemiology, 6*, 366-369.

Steffens, D. C., Payne, M. E., Greenberg, D. L., Byrum, C. E., Welsh-Bohmer, K. A., Ryan Wagner, H., & MacFall, J. R. (2002). Hippocampal volume and incident dementia in geriatric depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry, 10*(1), 62-71.

Swaab, D. F., Bao, A. M., & Lucassen, P. J. (2005). The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Research Review, 4*, 141-194.

Teresi, J., Abrams, R., Holmes D, Ramirez, M., & Eimicke, J., (2001). Prevalence of depression and depression recognition in nursing homes. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 36*, 613–620.

Thomas, A. J., Gallagher, P., Robinson, L. J., Porter, R. J., Young, A. H., Ferrier, I. N., & O'Brien, J. T. (2009). A comparison of neurocognitive impairment in younger and older adults with major depression. *Psychological Medicine, 39*, 725-733.

Thomas, A. J., & O'Brien, J. T. (2008). Depression and cognition in older adults. *Current Opinion in Psychiatry, 21*, 8-13.

Tupler, L. A., Ranga, K., Krishnan, R., McDonald, W. M., Dombeck, C. B., D'Souza, S., & Steffens, D. C. (2002). Anatomic location and laterality of MRI signal hyperintensities in late-life depression. Journal of Psychosomatic Research, 53(2), 665-676.

Waraich, P., Goldner, E. M., Somers, J. M., & Hsu, L. (2004). Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Canadian Journal of Psychiatry, 49*, 124-138.

Wilkins, C. H., Mathews, J., & Sheline, Y. I. (2009). Late life depression with cognitive impairment: Evaluation and treatment. *Clinical Interventions in Aging, 4*, 51-57.

Wilson, R. S., Barnes, L. L. , Mendes de Leon, C. F., Aggarwal, N. T., Schneider, J. S., Bach, J., et al. (2002). Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology, 59*, 364-370.

Winter, Y., Korchounov, A., Zhukova, T. V., & Bertschi, N. E. (2011). Depression in elderly patients with Alzheimer dementia or vascular dementia and its influence on their quality of life. *Journal of Neurosciences in Rural Practice, 2*(1), 27-32.

Wu, M., Andreescu, C., Butters, M. A., Tamburo, R., Reynolds, C. F III., & Aizenstein, H. (2011). Defaultmode network connectivity and white matter burden in late-life depression. *Psychiatry Research, 194*(1), 39-46.

Resumen

La intervención cognitiva es una opción de tratamiento no farmacológico para distintos padecimientos como el deterioro cognitivo leve y la demencia. La intervención cognitiva tiene distintas variantes según sus objetivos y metodología. Así, encontramos, la estimulación cognitiva, el entrenamiento cognitivo y la rehabilitación cognitiva. La función cognitiva susceptible de intervención puede ser según sea el perfil de deterioro, sólo una función o un conjunto de ellas. En la demencia, específicamente en la enfermedad de Alzheimer, los trastornos de memoria y los defectos en funciones ejecutivas son comunes. Se reportan algunas formas de intervención cognitiva para la memoria y para las funciones ejecutivas.

Palabras clave: Intervención cognitiva, deterioro cognitivo, demencia, memoria, función ejecutiva.

Intervención Cognitiva en el Deterioro Cognitivo y la Demencia

Lucía Ventura Castro

Instituto de Neurociencias, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia: Lucía Ventura Castro, Instituto de Neurociencias, Francisco de Quevedo 180, Arcos Vallarta CP 44130. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: (0133) 38180740. Correo electrónico: lucyvent70@hotmail.com

Cognitive Intervention in Cognitive Impairment and Dementia

Abstract

Cognitive intervention is an option of non-pharmacological treatment offer in cases of mild cognitive impairment and dementia. Cognitive intervention varies depending on the aims and the methodology. It includes cognitive stimulation, cognitive training and cognitive rehabilitation. These techniques can be applied to one or multiple cognitive functions depending on the patient profile of decline. In cases of dementia, specifically in Alzheimer disease memory and executive function deficits are common. A review of cognitive intervention of memory and executive functions is presented.

Key words: Cognitive intervention, mild cognitive impairment, dementia, memory, cognitive function.

Introducción

Los avances en la ciencia médica, epidemiología y salud reproductiva, han contribuido para ampliar la expectativa de vida e incrementar la población de adultos mayores. Este desarrollo es un logro para quienes disfrutan de un envejecimiento sin complicaciones, sin patología, es decir un envejecimiento sano (Slachevsky & Oyarzo, 2008; Rodríguez-Abrego, Escobedo de la Peña, Zurita, & Rramírez, 2006; Salgado de Snyder & Wong, 2007). Tanto en el envejecimiento normal como patológico el declive de las funciones cognitivas del sujeto no muestra un patrón heterogéneo, los principales déficits en el envejecimiento normal son en la velocidad de procesamiento, y en la memoria, además que disminuye la capacidad atencional (Stuss et al., 2007). En la demencia es frecuente encontrar alteración en la memoria episódica, en la orientación, el aspecto fluido del lenguaje, dificultad para denominar y en la función ejecutiva (Bottino et al., 2002; Deus, 2006).

La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia (Weiner & Lipton, 2010). Los tratamientos para demencia tipo Alzheimer incluyen distintas alternativas tanto farmacológicas como no farmacológicas. En este artículo se analizaran los tratamientos no farmacológicos, en particular, la intervención cognitiva.

Intervención cognitiva en deterioro cognitivo leve

Se ha identificado el beneficio de la intervención no farmacológica en pacientes con deterioro cognitivo leve, Tsolaki et al. (2011) condujeron un estudio donde analizaron dos grupos de pacientes, con tratamiento no farmacológico y pacientes sin ningún tratamiento. Los autores reportaron para el grupo de tratamiento no farmacológico beneficios en la función ejecutiva, en la memoria verbal, en las praxias, en la funcionalidad. Los pacientes experimentales aumentaron su cognición y funcionamiento, mientras que los controles mostraron deterioro en la función de las actividades de la vida diaria.

Jean, Bergeron, Thivierge, & Simard, (2010) revisaron 15 programas de intervención cognitiva para personas con deterioro cognitivo leve de tipo amnésico, la búsqueda se realizó colocando los siguientes términos: entrenamiento cognitivo, estimulación cognitiva, rehabilitación cognitiva, intervención neuropsicológica, entrenamiento en memoria, estimulación de memoria y deterioro cognitivo leve, se reporta un aumento estadísticamente significativo al final del entrenamiento en el 44% de las medidas objetivas de memoria comparado con 12% de otras medidas objetivas distintas a las de la memoria. También se reporta un aumento estadísticamente significativo después del tratamiento en el 49% de las medidas subjetivas de memoria, en la calidad de vida, y en el estado de ánimo. Cabe mencionar que solo 5 estudios fueron aleatorios controlados y 2 fueron de investigaciones de caso único. Algunos programas se centraron sólo en memoria y otros en funciones cognitivas distintas.

Se ha mostrado que la intervención cognitiva y el ejercicio físico mejoran el desempeño funcional en personas con demencia. Se ha sugerido que podrían acoplarse en una sola estrategia de intervención. Se propone incluir ejercicios cardiovasculares y de otros tipos, por ejemplo para disminuir las caídas, aunados a la intervención cognitiva en memoria y función ejecutiva aplicada en la vida real (Thom & Clare, 2010).

En algunas clínicas de memoria en Austria, se brinda como tratamiento en primer lugar asesoría psicosocial en un 44%, el entrenamiento cognitivo ocupa el segundo lugar 15%, y asesoría a grupos de cuidadores con o sin entrenamiento explícito 5% y 23% respectivamente (Rainer, Krüger-Rainer, Eidler, Fischer, & Marksteiner, 2011).

Tareas específicas en la intervención cognitiva

Frecuentemente se encuentran en la literatura artículos que analizan el efecto de la intervención cognitiva en la demencia, más frecuentemente en la demencia tipo Alzheimer, además en el deterioro cognitivo leve. El tipo de intervención puede ser reportada como rehabilitación neuropsicológica, rehabilitación cognitiva, entrenamiento cognitivo o estimulación cognitiva. Algunos de los resultados que se muestran son favorables para el tratamiento de las manifestaciones de la enfermedad por ejemplo demencia tipo Alzheimer que comprende el aspecto cognitivo, el área funcional y los componentes psiquiátricos (Raggi et al., 2007; Vidovich, Shaw, Flicker, & Almeida, 2011).

Intervención cognitiva en memoria

El envejecimiento afecta la capacidad de adquirir nuevos recuerdos episódicos y semánticos, se incrementa la tasa de olvidos y se reduce la habilidad para obtener nueva información. Este deterioro de la memoria aparece lento en el envejecimiento normal pero acelerado en caso de demencia (Park & Schwarz, 2002). La alteración de la memoria en un síndrome demencial, como la enfermedad de Alzheimer, es extensa, afecta la capacidad de incorporar nueva información, como la capacidad de reconocimiento o evocación de información previamente consolidada (Junqué & Barroso, 2001). Los trastornos de la memoria a corto plazo se encuentran en los inicios de una enfermedad demencial, pues las personas que padecen tal síndrome tienen una incapacidad para aprender cosas nuevas o pierden objetos de valor (Esparza, 2005).

Ávila, Bottino, Carvalho, Santos, & Miotto, (2004) reportan un programa de rehabilitación neuropsicológica en memoria para pacientes con Enfermedad de Alzheimer, que incluyó movimientos motores, asociación verbal y categorización, además de intervenir en las actividades de la vida diaria. Los autores explican que la memoria explícita se trabajó con pistas externas y técnica de aprendizaje y error. Para los movimientos, con el fin de aprender el nombre de los demás participantes, los pacientes dijeron su nombre, además de sus pasatiempos e intereses, se les pidió que eligieran un movimiento particular que estuviera relacionado con cada pasatiempo como *“mover los dedos para tocar el piano”* el movimiento debía asociarse con el nombre y la cara de la persona. Al inicio de cada sesión de grupo el gesto del movimiento motor del pasatiempo de algún participante se asoció con el nombre de la persona. Se pidió a los pacientes que después de

recordar el nombre recordaran además el pasatiempo.

Craik et al. (2007) reportan los efectos de la rehabilitación cognitiva en la memoria en adultos con quejas subjetivas de memoria, establecieron un programa de entrenamiento en memoria integrado por varios módulos con distintas estrategias y técnicas para mejorar las habilidades de memoria. En la primera sesión presentaron a los participantes, el objetivo del programa, el contenido, los tipos de memoria, los factores que afectan codificar y recobrar exitosamente la información, en la segunda sesión los autores discutieron las técnicas y estrategias que utilizaron los pacientes, como el uso de un diario. En la tercera y cuarta sesión se practicaron estrategias internas para codificar la información de manera significativa, estas estrategias fueron categorización, hacer una historia, imágenes visuales, asociación, movimientos motores, y recuperación de espacio. Potvin, Rouleau, Sénéchal, y Giguère (2011), usaron una técnica de imágenes visuales como rehabilitación neuropsicológica para los déficits de memoria prospectiva en pacientes con traumatismo craneoencefálico, esperando que se fortaleciera la asociación señal-acción que se desarrolló con la técnica de imágenes visuales. La muestra utilizada fue de 10 pacientes con traumatismo craneoencefálico que aprendieron a crear una imagen mental representando la asociación entre una señal prospectiva y una acción intencionada dentro de tareas progresivamente más complejas de memoria prospectiva. Se observó que comparado con veinte pacientes control con traumatismo craneoencefálico quienes recibieron sesiones cortas de rehabilitación, los pacientes en el grupo de rehabilitación reportaron junto con sus cuidadores menos fallos en memoria prospectiva en su vida diaria, lo cual indica según los autores una posible generalización del beneficio. Las técnicas de imagen visual parecen mejorar la memoria prospectiva fortaleciendo la huella de memoria de las intenciones e induciendo un recuerdo automático de las intenciones.

Recientemente Hu, Chang, Prakash, & Chaudhury (2011) proponen un modelo teórico de rehabilitación cognitiva para personas con demencia basado en la meditación de la concentración, específicamente enfocado al deterioro de la atención que presentan los pacientes con demencia y que se manifiesta como un componente importante de este padecimiento. La propuesta de los autores es que los efectos de practicar la meditación pueden favorecer varios dominios cognitivos y minimizar los déficits relacionados con esta enfermedad.

Otra estrategia para mejorar la memoria es la auto-imaginación, esto principalmente en pacientes con daño neurológico. Grilli y Glisky, (2011) investigaron el efecto de la auto-imaginación sobre la memoria prospectiva en individuos con daño neurológico y problemas de memoria. Se involucraron 12 pacientes con problemas de memoria, se les aplicó una prueba computarizada de conocimiento general que constó de preguntas con respuesta de elección múltiple (por ejemplo, tarea permanente) y presionar la tecla 1 cuando la palabra objetivo aparezca en la pregunta (por ejemplo, tarea de memoria prospectiva). Antes de comenzar la prueba los pacientes codificaban la tarea de memoria prospectiva con una o dos estrategias: auto-imaginación o ensayo por repetición. Los resultados muestran que utilizando la estrategia de auto-imaginación

los pacientes desempeñan mejor la tarea de memoria prospectiva que utilizando el aprendizaje por repetición. Se sugiere que la auto-imaginación es una estrategia potencial en la rehabilitación cognitiva, aunque se debe considerar que estos resultados no son específicos para la demencia tipo Alzheimer, podrían ser una opción valida a revisar para la intervención cognitiva en este tipo de población.

Goudour, Samson, Bakchine, y Ehrlé (2011). evaluaron los efectos de un programa de entrenamiento en memoria semántica para pacientes con Alzheimer comparado con apoyo psicológico. Los autores entrenaron la memoria semántica en 2 aspectos, instrumentos musicales y acciones humanas, participaron 10 pacientes divididos en grupo experimental y grupo control. Las habilidades semánticas mejoraron significativamente en el grupo experimental solo después de la estimulación semántica que incluyó ejemplos de la categoría de instrumentos musicales. Sin embargo los autores refieren que los resultados podrían explicarse por la motivación de los participantes debido a lo atractivo del material utilizado.

Se ha reportado además intervención cognitiva en casos únicos, en el estudio de caso de rehabilitación de demencia semántica, Bier et al. (2011), se reporta una paciente cuyo deterioro del conocimiento de los tipos de comida le impidió seguir cocinando alimentos complejos. La intervención tuvo como objetivo preparar una receta, se le pidió que generara atributos semánticos de los ingredientes encontrados en un objetivo, 1) receta control y 2) recetas distintas a las de la intervención. Se le pidió además que preparara una receta combinando los ingredientes de la receta objetivo y la receta control, se reporta que después de la rehabilitación, la paciente generó atributos semánticos de los ingredientes tanto de la receta blanco como de la receta control de manera significativamente aumentada en comparación con las recetas de ningún tratamiento.

Intervención cognitiva en la función ejecutiva

Se considera que el deterioro en la función ejecutiva es una de las primeras manifestaciones de las personas que padecen una demencia tipo Alzheimer. En un estudio reciente Dickerson, Wolk, & Initiative Alzheimer's Disease Neuroimaging, (2011), investigaron si algunos de los pacientes con demencia tipo Alzheimer leve mostraron disfunción ejecutiva desproporcionada relacionada a la amnesia y cómo afecta las actividades de la vida diaria de los pacientes. Reportaron que el fenotipo disejecutivo versus amnésico de la demencia tipo Alzheimer leve presenta distintas características clínicas, genéticas y corticales. Concluyen que el fenotipo clínico disejecutivo no es raro y está asociado con dificultades para resolver problemas y probablemente una progresión más rápida comparados con los pacientes con fenotipo de predominio amnésico.

Las estrategias de intervención cognitiva en la función ejecutiva incluyen por ejemplo, la utilización de un programa llamado Entrenamiento en Manejo de Metas, basado en las teorías de funcionamiento de la corteza prefrontal. En este programa los pacientes son entrenados para "*detenerse y pensar*" sobre los problemas y metas antes de realizar la tarea y durante la ejecución de la misma. Los participantes realizan tareas en casa y usan ejemplos de su vida para ilustrar los conceptos, utilizan un pizarrón mental para estar seguros de que

su conducta corresponde a sus intensiones. Aunque el programa se ha aplicado en adultos sanos, se identifican beneficios en personas con traumatismo cerebral y adultos que reportaron déficits ejecutivos. Levine et al. (2007), desarrollaron una intervención cognitiva basado en éste mismo programa, para adultos sanos con queja subjetiva en la cognición o de memoria, dónde el objetivo fue que cuando a los participantes se les presentara una tarea se detuvieran a pensar sobre las demandas de la tarea, que definieran la tarea principal y que la desglosaran en tareas complejas, además que monitorearan su ejecución. En la segunda sesión se les explicó el "*¡Stop!"* y el uso del pizarrón mental. En el siguiente ejemplo los participantes debían identificar las metas conflictivas y discutir cómo podrían evaluarse las metas; una de las metas incluía resolver lo siguiente; "*Usted tiene su reunión anual de la universidad en la misma fecha que una boda fuera de la cuidad de un amigo cercano a la familia"*.

En la tercera sesión los pacientes hacen una lista de tareas complejas que los abruman como leer el instructivo para armar un mueble, etc., el manejo estratégico fue dividir las tareas en pequeñas tareas. Al final de las sesiones se les habló del monitoreo donde se utiliza el *¡Stop!* para asegurar su conducta y sus intenciones.

Conclusiones

La población de adultos mayores está en aumento. El envejecimiento puede seguir un curso normal o patológico. Los tratamientos para la demencia incluyen los farmacológicos y los no farmacológicos. Dentro de los tratamientos no farmacológicos se sitúan entre otros, distintas intervenciones cognitivas como la estimulación cognitiva, el entrenamiento cognitivo y la rehabilitación cognitiva. En la literatura se identifican estudios que emplean y definen sólo un tipo de intervención, se encuentran además estudios donde al parecer no se define con claridad la intervención cognitiva a utilizar. Algunos principios y recomendaciones para el éxito en las intervenciones cognitivas, incluyen por ejemplo realizar actividades individualizadas adaptadas al individuo, ofrecer una actividad social que considere las capacidades del paciente, establecer relaciones empáticas con el paciente, incluir individuos con un alto nivel de comprensión insight y con actividades funcionales preservadas.

Las intervenciones cognitivas pueden aplicarse a población sana, con deterioro cognitivo, con condiciones cerebrales adquiridas tales como traumatismos cerebrales o con algún tipo de demencia. Respecto a la demencia tipo Alzheimer dos de las funciones que parecen mostrar un mayor deterioro y resultar en el déficit cognitivo y funcional del paciente son la memoria y la función ejecutiva. Las estrategias de intervención en memoria incluyen ejercicios donde el paciente debe memorizar el nombre y el pasatiempo de su compañero de grupo a través de un movimiento que asocia la información requerida. En la intervención para la función ejecutiva se ha utilizado sobre todo en pacientes con queja subjetiva de memoria una adaptación del programa de Entrenamiento en Manejo de Metas, en el cual se les solicita a los pacientes identificar tareas de su vida diaria, desglosarlas en pequeñas metas, detenerse a pensar sobre su posible solución y monitorear a través de un pizarrón mental que su conducta se desempeñe correctamente.

Referencias

Ávila, R., Bottino, C. M. C., Carvalho, I. A. M., Santos, C., & Miotto, E. C. (2004). Neuropsychological rehabilitation of memory deficits and activities of daily living in patients with Alzheimer's disease: A pilot study. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 37*, 1721-1729.

Bier, N., Macoir, J., Joubert, S., Bottari, C., Chayer, C., Pigot, H., Giroux, S., & SemAssist Team. (20011). Cooking "shrimp à la créole": A pilot study of an ecological rehabilitation in semantic dementia. *Neuropsychological Rehabilitation, 21*(4), 455-483.

Bottino, C. M. C., Carvalho, I., Alvarez, A. M., Avila, R., Zukauskas, P. R., Bustamante, S. E. Z., et al.. (2002). Reabilitação cognitiva em pacientes com doença de alzheimer, relato de trabalho em equipe multidisciplinar. *Arqivos de Neuro-Psiquiatria, 60*(1), 70-79.

Craik, F., Winocur, G., Palmer, H., Binns, M., Edwards, M., Bridges, K., et al. (2007). Cognitive rehabilitation in the elderly: Effects on memory. *Journal of the International Neuropsychological Society, 13*(1), 132-142.

Deus, J. (2006). Estimulación cognitiva en demencias: Eficacia o placebo. *Informaciones Psiquiátricas*, *184*, 119-152.

Dickerson, C., Wolk A, & Initiative Alzheimer's Disease Neuroimaging. (2011). Dysexecutive versus amnesic phenotypes of very mild Alzheimer's disease are associated with distinct Clinical, genetic and cortical thinning characteristics. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 82*(1), 45-51.

Esparza, M. (2005), La demencia: Diagnóstico y evaluación. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas, 10(3),* 6-13.

Goudour, A. Samson, S., Bakchine, S., & Ehrlé, N. (2011). Semantic memory training in Alzheimer's disease. *Gériatre et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement, 9*(2), 237-247.

Grilli, C., & Glisky, E. (2011). Imagine that: Self-imagination improves prospective memory in memory-impaired individuals with neurological damage. *Neuropsychological Rehabilitation: An International Journal, 21*(6), 698-710

Hu, X, Chang, F., Prakash, R., & Chaudhury, S. (2011). A theoretical model of efficacy of concentrative meditation for cognitive rehabilitation of dementia. *Medical Hypotheses, 77*(2), 266-269.

Jean, L., Bergeron, M. E., Thivierge, S., & Simard, M. (2010). Cognitive intervention programs for individuals with mild cognitive impairment: Systematic review of the literature. *American Journal of Geriatric Psychiatry, 18*(4), 281-296.

Junqué, C; & Barroso, J. (2001). *Neuropsicología.* España. Síntesis Psicología.

Levine, B., Stuss, D., Winocur, G., Binns, M., Fahy, L., Mandic, M., Bridges, K., & Robertson, I. (2007). Cognitive rehabilitation in the elderly: Effects on strategic behavior in relation to goal management. *Journal of the International Neuropsychological Society, 13*(1), 143-152.

Park, D., & Schwarz, N. (2002). *Envejecimiento cognitivo.* España. Médica Panamericana.

Potvin, M, Rouleau, I, Sénéchal, G, & Giguère J. (2011) Prospective memory rehabilitation based on visual imagery techniques (técnicas de imágenes visuales). *Neuropsychological Rehabilitation, 21*(6), 899-924.

Raggi, A., Iannaccone, S., Marcone, A., Ginex, V., Ortelli, P., Nonis, A., Giusti, M. C., & Cappa, S. F. (2007). The effects of a comprehensive rehabilitation program of Alzheimer's Disease in a hospital setting. *Behavioural Neurology, 18*(1), 1-6.

Rainer, M., Krüger-Rainer, C., Eidler, F., Fischer, P., & Marksteiner, J. (2011). Memory clinics in Austria -characteristics and patterns of practice. *Neuropsychiatrie: Kinik, Diagnostik Therapie und Rehabilitation, 25*(1), 9-15.

Rodríguez-Abrego, G, Escobedo de la Peña G, Zurita, G, Rramírez, T. (2006). Esperanza de vida saludable en la población mexicana con seguridad social. *Perinatología y Reproducción Humana, 20*, 4-18.

Salgado de Snyder, N., & Wong, R. (2007) Género y pobreza: determinantes de la salud en la vejez. *Salud Pública de México / vol.49*, *suplemento 4,* pp 515-521.

Slachevsky, A., & Oyarzo, F. (2008). Las demencias: Historia, clasificación y aproximación clínica. En E. Labos, A. Slachevsky, P. Fuentes, & E. Manes (Eds.), T*ratado de neuropsicología clínica* (pp.659-690). Buenos Aires, Argentina: Librería Akadia.

Stuss, D. T., Robertson, I. H., Craik, F. I., Levine, B., Alexander, M. P., Black, S., et al. (2007). Cognitive rehabilitation in the elderly: A randomized trial to evaluate a new protocol. *Journal of International Neuropsychological Society, 13*, 120-131.

Tsolaki, M., Kounti, F., Agogiatou, C., Poptsi, E., Bakoglidou, E., Zafeiropoulou, M., et al. (2011). Effectiveness of nonpharmacological approaches in patients with mild cognitive impairment. *Neuro-degenerative Diseases, 8*(3), 138-145.

Thom, J. M**.**, & Clare, L. (2010). Rationale for combined exercise and cognition-focused interventions to improve functional independence in people with dementia. *Gerontology, 57*(3), 265-275.

Vidovich, M., Shaw, J., Flicker, L., & Almeida, O. (2011) Cognitive activity for the treatment of older adults with mild Alzheimer's Disease (AD)–PACE AD: Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials, 12,* 47.

Weiner, M, & Lipton, A. (2010). *Manual de Enfermedad de Alzheimer y otras demencias.* España. Editorial Médica Panamericana.