UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

CARRERA DE MEDICINA HUMANA

TITULO:

"DETERMINACIÓN PRECOZ DEL DETERIORO COGNITIVO MÍNIMO (MCI) CON LA MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA), COMO RIESGO PARA DESARROLLAR ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, EN ADULTOS MAYORES DE 65 AÑOS QUE ACUDEN AL SERVICIO DE CIRUGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL "ISIDRO AYORA" EN EL PERIODO FEBRERO – AGOSTO 2014"

Tesis previa a la obtención del Grado de Especialista en Medicina Interna

AUTORA:

Md. Kathy Victoria Japón Toledo

Mail: kathyvicj_4@hotmail.com

DIRECTOR:

Dr. Amable Sánchez

LOJA – ECUADOR

2014

CERTIFICACIÓN

Loja, Julio de 2014

Dr. Amable Sánchez, Catedrático de la Universidad Nacional de Loja y Director de Tesis, en uso de sus atribuciones

C E R T I F I C A

Que el presente trabajo de investigación titulado "**DETERMINACIÓN PRECOZ DEL DETERIORO COGNITIVO MÍNIMO (MCI) CON LA MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA), COMO RIESGO PARA DESARROLLAR ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, EN ADULTOS MAYORES DE 65 AÑOS QUE ACUDEN AL SERVICIO DE CIRUGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL "ISIDRO AYORA" EN EL PERIODO FEBRERO – AGOSTO 2014",** ha sido dirigido y revisado minuciosamente durante su desarrollo, por lo que se autoriza su presentación.

Dr. Amable G. Sánchez
NEUROLOGO CLÍNICO
NEUROCIRUJANO
No. NHM 11-08-0020-09

.....

Dr. Amable Sánchez
DIRECTOR DE TESIS

AUTORÍA

Yo, Kathy Victoria Japón Toledo, declaro ser autor (a) del presente trabajo de tesis y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos de posibles reclamos o acciones legales, por el contenido de la misma.

Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja, la publicación de mi tesis en el Repositorio Institucional – Biblioteca Virtual.

Autor: Kathy Victoria Japón Toledo

Firma:

Cédula: 1104111982

Fecha: de Julio de 2014

CARTA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Yo, **Kathy Victoria Japón Toledo,** declaro ser autor (a) de la tesis titulada: **"DETERMINACIÓN PRECOZ DEL DETERIORO COGNITIVO MÍNIMO (MCI) CON LA MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA), COMO RIESGO PARA DESARROLLAR ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, EN ADULTOS MAYORES DE 65 AÑOS QUE ACUDEN AL SERVICIO DE CIRUGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL "ISIDRO AYORA" EN EL PERIODO FEBRERO – AGOSTO 2014",** como requisito para obtener el grado de ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA; autorizo al Sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que con fines académicos, muestre al mundo la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera en el Repositorio Digital Institucional.

La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia de la tesis que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja, a los 15 días del mes de Septiembre del dos mil catorce, firma el autor.

Firma:

Autor: **Kathy Victoria Japón Toledo**
Cédula: 110411198-2
Dirección: calle Sucre entre Gonzanamá y Celica. Edificio Aval.
Correo electrónico: kathyvicj_4@hotmail.com
Teléfono: 2586531 **Celular:** 0997984453

DATOS COMPLEMENTARIOS

Director de Tesis: Dr. Amable Sánchez

Tribunal de Grado: Dr. Nelson Samaniego

Dr. José Miguel Cobos

Dr. Ángel Ordoñez

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer infinitamente a Dios Todopoderoso y la Virgen del Cisne por la bendición de haber culminado esta meta en mi vida.

A la Universidad Nacional de Loja, por abrirme sus puertas en mi formación de médico y ahora ya como especialista, a todos los que forman parte del postgrado de Medicina Interna, docentes y médicos que fueron parte del día a día en el hospital y en las aulas y que me supieron formar para hoy alcanzar este triunfo.

A mi director de tesis Dr. Amable Sánchez, por haber ocupado su tiempo en la revisión del presente estudio, y por su apoyo y sus valiosos aportes y consejos.

A mis queridos padres y a mi esposo por ser los pilares fundamentales en la culminación de mi postgrado.

Md. Kathy V. Japón Toledo

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi querida hijita Katalina del Cisne que llegó a mi vida en este año para iluminar mis días con su sonrisa, y ser ella el motor de mi vida.

De igual manera dedico esta tesis a mis queridos padres quienes siempre han estado a mi lado con sus consejos y su amor infinito y son parte importante en alcanzar la terminación de mi especialidad.

De manera especial dedico este esfuerzo a mi amado esposo por su apoyo incondicional, su amor y su comprensión demostrados en cada momento durante la realización del postgrado y culminar así esta meta.

Y por último dedico este trabajo a todas las personas que me han brindado su amistad durante este tiempo, y que son parte de este triunfo

Kathy Japón Toledo

ÍNDICE

Certificación II
Autoría III
Carta de autorización de tesis IV
Agradecimiento V
Dedicatoria VI
Índice VII
Resumen 8
Abstract 10
Introducción 11
Revisión de la Literatura 14
Metodología 132
Resultados 140
Discusión 155
Conclusiones 158
Recomendaciones 159
Referencias Bibliográficas 160
Anexos 164

RESUMEN

Palabras claves; deterioro cognitivo mínimo, Enfermedad de Alzheimer, Test de MOCA

El presente trabajo investigativo se lo realizó en el Área de Cirugía del Hospital Provincial Isidro Ayora Cueva, durante el periodo Febrero 2014 – Agosto 2014, y se planteó como objetivos específicos; Identificar de acuerdo con la MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA), si existe Deterioro Cognitivo Mínimo en los pacientes mayores de 65 años que acuden al Servicio de Cirugía General. Correlacionar en los pacientes mayores de 65 años con sus factores predisponentes para determinar si estos desarrollaran Deterioro Cognitivo Mínimo como riesgo para presentar Enfermedad de Alzheimer. Elaborar una propuesta de intervención en los pacientes que se determine con Deterioro cognitivo Mínimo

La investigación es de tipo descriptivo. La muestra lo constituyó 91 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se utilizó la hoja de recolección de información donde consta datos generales del paciente como: historia clínica, nombre del paciente, edad, genero, años de escolaridad, si vive solo, con algún familiar o en alguna casa hogar, sus antecedentes patológicos personales: si tiene Hipertensión Arterial o Diabetes Mellitus cuanto tiempo tiene de evolución y el valor actual de presión y de glicemia, su talla, peso, Índice de Masa Corporal, sus hábitos personales como tabaco, alcohol, ejercicio físico, luego de conocer esto se aplicó el Test de MOCA

De la presente investigación se concluye el deterioro cognitivo leve predomina en el género masculino con el 54% en las edades comprendidas entre 66 y 75 años. Estos pacientes tiene un nivel educativo básico han cursado únicamente la primaria. Dentro de los riesgo cardiovasculares su incidencia es baja, su peso determinado por el Índice de Masa Corporal se

encuentra dentro de lo normal, tanto en historia de Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus su frecuencia es baja de 20% y 12% respectivamente.

Así mismo dentro de los hábitos personales de estos pacientes el consumo de tabaco y de alcohol es bajo, pero en relación al deporte estos pacientes no realizan ninguna actividad física.

Lo que determina que estos son factores predisponentes para poder desarrollar enfermedad de Alzheimer pero que pueden o no modificar su evolución.

Además se introdujo una propuesta de intervención donde se podría establecer una política de integración con un equipo multidisciplinario integrado por especialistas de Medicina Interna, Neurología, Geriatría, Radiología, Psicología y Trabajo social, donde los pacientes acudirían remitidos. Además podemos establecer en nuestra consulta, medidas para no dejar pasar las preguntas sobre olvidos de nuestros pacientes y ver si a ellos les aplicamos el Test de MOCA y sabiendo el resultado orientar tanto al paciente como a su familiar a realizar ejercicios de memoria así como remitir si es el caso a Neurólogo o a Geriatra.

ABSTRACT

Keywords; minimal cognitive impairment, Alzheimer's Disease, Test MOCA

This research work was conducted at the Department of Surgery at the Provincial Hospital Isidro Ayora Cave, during the period February 2014 - August 2014, and was raised as specific objectives; Identify according to MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA), if any Minimum cognitive impairment in patients older than 65 years attending the Department of Surgery. Correlate in patients over 65 years with predisposing factors to determine whether they develop cognitive impairment as least risk to Alzheimer submit. Develop a proposal for intervention in patients with Minimum determined cognitive impairment.

The research is descriptive. The sample was constituted by 91 patients who met the inclusion criteria, the data collection sheet which includes general patient data was used as clinical history, patient name, age, gender, years of schooling, if you live alone, with some family in a house or home, your personal medical history: if you have Hypertension or Diabetes Mellitus is how long evolution and the present value of pressure and blood sugar, your height, weight, body mass index, personal habits such as snuff, alcohol, exercise, after learning that the MOCA test was applied.

In the present investigation minimal cognitive impairment predominates in males with 54% in those aged between 66 and 75 years concludes. These patients have a basic education have completed only primary. Within the cardiovascular risk their incidence is low, it’s determined by Body Mass Index weight is within normal limits, in history of Hypertension and Diabetes Mellitus its frequency is lower than 20% and 12% respectively.

Also within the personal habits of these patients consumption of snuff and alcohol is low, but in relation to sport these patients do not engage in any physical activity.

What determines these are predisposing factors to developing Alzheimer's disease but may or may not modify its evolution?

Also a proposal for intervention where it could establish a policy of integration with a team of specialists in Internal Medicine, Neurology, Geriatrics, Radiology, Psychology and Social Work, where patients would come forwarded multidisciplinary team was introduced. We may establish our practice, measures to keep out the questions about forgetfulness of our patients and see if they apply them to the test MOCA and knowing the result guide both the patient and their family to perform memory exercises and submit if any Neurologist or a Geriatrician.

INTRODUCCIÓN

El deterioro cognitivo y la demencia constituye uno de los problemas de salud pública más importantes del siglo XXI. Dada su relación con la edad, constatamos en la última década un continuo incremento tanto en su incidencia como en su prevalencia, secundariamente al aumento progresivo de la longevidad en la población.

A medida que nuestra población envejece la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras demencias se han hecho cada vez más frecuentes y representan un serio problema de salud pública. Su prevalencia a los 60 años puede ser estimada en 1%, pero sobre los 80 años sube a 20% o más.

El diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer debiera ser lo más precoz posible, ya que esto proporciona una mejor oportunidad para realizar ensayos terapéuticos y disminuye el sufrimiento familiar derivado del mal manejo de los trastornos conductuales. Los intentos de diagnóstico precoz se ven dificultados por la falta de exámenes biológicos útiles en la práctica clínica habitual, y se corre tanto el riesgo de omitir el diagnóstico como de rotular como enfermos a personas que no tienen una Enfermedad de Alzheimer.

El diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer exige la existencia de una demencia, o sea, una pérdida de capacidades cognitivas de cuantía suficiente como para interferir con las actividades habituales del paciente. Según el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-IV esta pérdida debe incluir defectos de la memoria y otras capacidades (defectos ejecutivos, afasias, apraxias o agnosias), con un deterioro en el funcionamiento social u ocupacional; además debe ser de etiología orgánica (demostrada o presunta) y deben excluirse los casos con compromiso de conciencia.

Entre los sujetos normales y aquellos con demencia existen pacientes que presentan fallas discretas pero significativas de memoria (y con frecuencia otras funciones cognitivas), en los cuales podría sospecharse una enfermedad de Alzheimer inicial, pero que no muestran un deterioro apreciable de su capacidad funcional en la vida diaria. Esta situación ha obligado a crear categorías intermedias que han recibido diversas denominaciones.

En una revisión histórica del defecto amnésico asociado a la edad, Whitehouse *et al.* Señalaron que en 1962 Kral acuñó el término "amnesia senil benigna", en un intento de diferenciar los ancianos con defectos de memoria que llegaban a la Enfermedad de Alzheimer y los que tenían un curso más benigno. Un grupo de trabajo del National Institutes of Health *(NIH*) usó en 1986 el término "deterioro amnésico asociado a la edad"; en cambio, en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales se usa el término "deterioro cognitivo relacionado con la edad", para señalar que se comprometen otras funciones y no sólo la memoria. Ebly acuñó el término "deterioro cognitivo sin demencia" y Petersen ha usado "deterioro cognitivo leve". Linn usó el término "fase preclínica" de la enfermedad de Alzheimer para referirse a los mismos sujetos. En estos cuadros debe excluirse la existencia de otras patologías cerebrales tales como lesiones vasculares, neoplasias, infecciones; y especialmente el efecto de fármacos y de patologías psiquiátricas. La prevalencia de estos trastornos aumenta con la edad y puede llegar hasta 85% en sujetos sobre 80 años. [1]

Teniendo en cuenta los estudios de progresión realizados hasta la fecha y las cohortes de seguimiento del deterioro cognitivo podemos señalar algunos marcadores de evolución: edad avanzada, presencia de al menos un alelo de APOE 4 en el *screenning* genético, disminución del área hipocampal, puntuaciones bajas en *test* psicométricos, mayor compromiso o asociación a

[1] (Achiblado, 2011)

factores de riesgo vascular y antecedentes de familiares de primera línea con demencia, entre otros. [2]

Al realizar el presente estudio se tiene como objetivo aplicar el test de MOCA a los pacientes mayores de 65 años y de esta manera poder determinar si existe o no un Deterioro cognitivo Leve que puede en el futuro con la predisposición de algunos hábitos y antecedentes personales convertirse en enfermedad de Alzheimer, es por esto que como Médico Internista poder introducir una propuesta de intervención para que en la consulta externa no pasemos por desapercibido estas consultas frecuentes de nuestros pacientes y poner más atención a esto con la finalidad de prevenir tanto en el paciente como en sus familiares y evitar de algún modo la progresión del deterioro cognitivo mínimo.

[2] (Armas, 2008)

REVISIÓN DE LA LITERATURA

CAPITULO I

1.1 DETERIORO COGNITIVO MÍNIMO O DETERIORO COGNITIVO LEVE

1.1.1 INTRODUCCIÓN

En relación con el envejecimiento de la población, ha aumentado significativamente la preocupación sobre las enfermedades neurodegenerativas. Entre éstas la enfermedad de Alzheimer tanto por su elevada prevalencia, como por su costo social y personal ha sido objeto de grandes y novedosas investigaciones en los últimos años. [3]

El estudio de las funciones cognitivas está ganando importancia dada la elevada prevalencia del deterioro cognitivo leve, y de la demencia en las personas mayores, debido, entre otras causas, a la longevidad de las personas. [4]

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

El deterioro cognitivo leve se ha asociado además a alteraciones cuantitativas y cualitativas en estudios de neuroimágenes, así como a factores de riesgo biológicos y ambientales, que apoyan la hipótesis de que se trata de estadios iniciales de demencia en una gran proporción de casos.

[3] (Shand, 2009)
[4] (Mora Simón, 2012)

Idea que se apoya además en estudios de anatomía patológica que muestran que un porcentaje importante de pacientes con deterioro cognitivo inicial tienen depósitos neurofibrilares, placas neuríticas y severa disminución neuronal a nivel de hipocampo y corteza entorrinal, compatibles con el diagnóstico patológico de enfermedad de Alzheimer. [10]

1.1.2 HISTORIA NATURAL

Los datos sobre la tasa de conversión de deterioro cognitivo mínimo a demencia varían ampliamente en la literatura, sin embargo, hay consenso sobre el hecho de que los pacientes con deterioro cognitivo mínimo tienen una incidencia de demencia mayor que la población general. Ésta es de alrededor de un 15% anual. [10]

1.1.3 CONCEPTO

Se considera que los pacientes que padecen Deterioro Cognitivo Leve, o Deterioro Cognitivo Leve (más conocido por sus siglas en inglés, MCI, por Mild Cognitive Impairment), constituye un estado transicional entre el envejecimiento normal y la demencia leve. [5]

Este se caracteriza por presentar déficit en una o más funciones cognitivas superiores, manteniendo la independencia en las habilidades funcionales, acompañado de una preocupación por el cambio cognitivo producido por el propio paciente o por el familiar. [11]

1.1.4 EPIDEMIOLOGIA

Estudios poblacionales muestran que la prevalencia del deterioro cognitivo leve es de 30% en mayores de 65 años (al menos el doble que la de demencia).

[5] (De la Vega, 2008)

No se han encontrado diferencias significativas entre hombres y mujeres. Es más frecuente en adultos institucionalizados y en poblaciones rurales.

La incidencia en poblaciones mayores de 65 años es de 12 a 15 por 1000 habitantes al año. Al igual que la demencia, el deterioro cognitivo leve aumenta con la edad y con el menor nivel educacional. La incidencia aumenta en grupos mayores de 75 años a 54/1000 habitantes al año. [10]

Varios estudios longitudinales han demostrado que la mayoría de las personas con deterioro cognitivo leve tienen mayor riesgo de desarrollar demencia. En comparación con la incidencia de la demencia en la población general de Estados Unidos, que es de 1 a 2% por año, la incidencia en los pacientes con deterioro cognitivo leve es significativamente mayor, con una tasa anual de 5-10% en los pacientes reclutados de la comunidad, y de 10-15% en los pacientes atendidos en clínicas especializadas (las tasas de estas últimas reflejan el hecho de que el deterioro cognitivo suele ser más avanzado que el de las personas que solicitan atención médica). [6]

1.1.5 SUBTIPOS

El Deterioro Cognitivo Mínimo se clasifica en amnésico (afectación exclusiva de la memoria) y no amnésico (afectación exclusivamente de una función que no sea la memoria). La prevalencia estimada de deterioro cognitivo leve en estudios de base poblacional varía de 10 a 20% en las personas mayores de 65 años. En el Mayo Clinic Study or Aging (Estudio de Envejecimiento de la Clínica Mayo), un estudio prospectivo de base poblacional de personas sin demencia, de 70 a 89 años en el momento del reclutamiento, la prevalencia del deterioro cognitivo leve amnésico fue del 11,1% y del deterioro cognitivo no amnésico leve fue de 4,9%. [13]

Según otra clasificación se ha extendido a dos subtipos más:

[6] (Petersen, 2011)

- Deterioro cognitivo leve amnésico multidominio (alteración de otras funciones, además de la memoria, como, por ejemplo, lenguaje, funciones ejecutivas, función práxica, función gnósica, etc.)
- Deterioro cognitivo leve o amnésico multidominio (alteración de más de una función que no sea la memoria).

Sin embargo pese a las clasificaciones y criterios, el Deterioro Cognitivo Leve, no deja de ser un síndrome con alteración del nivel cognitivo, que se sitúa entre un envejecimiento normal y la demencia, y cuyos límites, así como niveles de gravedad, siguen sin estar totalmente claros. [11]

1.1.5.1 DETERIORO COGNITIVO LEVE AMNÉSICO

El deterioro cognitivo leve amnésico es el deterioro de la memoria clínicamente significativo que no cumple los criterios para la demencia. Por lo general, los pacientes y sus familias son conscientes de la falta progresiva de memoria. Sin embargo, otras capacidades cognitivas, tales como la función ejecutiva, el uso del lenguaje y las habilidades visuo-espaciales están relativamente preservadas, mientras que las actividades funcionales están intactas, excepto tal vez alguna ineficiencia leve. [13]

1.1.5.2 DETERIORO COGNITIVO LEVE NO AMNÉSICO

El deterioro cognitivo no amnésico leve se caracteriza por una disminución sutil de las funciones no relacionadas con la memoria, afectando la atención, el uso del lenguaje o las habilidades visuoespaciales. El tipo de deterioro cognitivo no amnésico leve es, probablemente, menos común que el tipo amnésico y puede ser el precursor de las demencias que no están relacionados con la enfermedad de Alzheimer, como la degeneración del lóbulo frontotemporal o la demencia con cuerpos de Lewy. En los ensayos clínicos con pacientes con deterioro cognitivo leve amnésico, más del 90%

de las personas con progresión de la demencia presentaban signos clínicos de enfermedad de Alzheimer. [7]

1.1.6 FACTORES PRONÓSTICOS Y DE RIESGO

Una pregunta común planteada por los pacientes con deterioro cognitivo leve y sus familiares se refiere a la probabilidad y el momento de la progresión a la demencia.

Aunque la tasa general de la progresión entre las personas con diagnóstico de deterioro cognitivo leve se estima en 10%, ciertos factores predicen una progresión más rápida. El grado de deterioro cognitivo en la presentación es un predictor de la progresión clínica, la cual es probable que sea más rápida en los pacientes con un mayor deterioro al inicio del estudio, probablemente debido a que estos pacientes están más cerca del umbral para el diagnóstico de demencia. Los datos longitudinales han demostrado que la progresión a la demencia es más rápida en los portadores del alelo ε4 de la apolipoproteína E que entre los no portadores, aunque en la actualidad, en la práctica clínica no se recomiendan las pruebas para detectar la presencia del alelo.

Varios signos en las imágenes y pruebas de biomarcadores pueden identificar a las personas en riesgo de una progresión más rápida. A pesar de que estas medidas de la demencia son prometedoras, aún no deben ser utilizadas de rutina en la atención clínica, dada la actual falta de estandarización entre las técnicas y la incertidumbre respecto de los puntos de corte óptimos para la identificación de los grupos de alto riesgo.

El medio de predicción de la progresión a la demencia del deterioro cognitivo leve más estudiado es la imagen por resonancia magnética estructural. Un estudio reciente basado en la comunidad mostró que entre las personas con

[7] (Petersen, 2011)

deterioro cognitivo leve amnésico, aquellas que experimentan una disminución volumétrica del hipocampo que llegó al percentilo 25 para la edad y el sexo o cayó por debajo de él tienen un riesgo de progresión a la demencia más allá de los año 2 años, 2-3 veces más elevado que el riesgo de las personas cuyas mediciones del hipocampo son iguales o superiores al percentilo 75.

Otras medidas cuantitativas, como el mayor volumen ventricular, también se pueden predecir la progresión. Sin embargo, en este momento no hay criterios aceptados para la atrofia del hipocampo o de otros marcadores propuestos para la progresión en la Resonancia Magnética. Se necesitan más datos para definir las medidas y la elaboración de guías apropiadas para la aplicación clínica.

Como predictores de la progresión a la demencia también se han evaluado las técnicas de neuroimagen funcional, como la tomografía por emisión de positrones (PET) F18-fluorodesoxiglucosa) (FDG-PET), que proporcionan un índice de integridad sináptica. Los estudios indican que los pacientes con un patrón hipo metabólico en la FDG-PET de las regiones temporal y parietal del cerebro es sugestivo de enfermedad de Alzheimer y puede reflejar un riesgo mayor de progresión rápida del deterioro cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer, en comparación con los pacientes sin este patrón. La Alzheimer´s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), un estudio multicéntrico longitudinal, mostró que los sujetos con deterioro cognitivo leve que tenían este patrón de hipometabolismo en la FDG-PET, el riesgo de progresión a la enfermedad de Alzheimer durante los próximos 2 años fue 11 veces superior al riesgo en las personas que no tienen este patrón. También se ha propuesto el análisis de los marcadores en el líquido cefalorraquídeo, como un medio para evaluar el riesgo de progresión a la enfermedad de Alzheimer. Un estudio sueco demostró que los sujetos con deterioro cognitivo leve que tenían niveles bajos de los niveles del péptido β-amiloide 42 (Aß42) y una elevación de la proteína tau en el líquido cefalorraquídeo

tenían significativamente más probabilidades de sufrir la progresión a la enfermedad de Alzheimer que los sujetos sin este perfil (razón de riesgo, 17,7); un riesgo relativo similar de progresión se asoció con una baja proporción de Aß42 con respecto a tau en el líquido cefalorraquídeo.

Un estudio multicéntrico internacional de 750 pacientes con deterioro cognitivo leve corroboró estos hallazgos, pero se utilizaron diferentes puntos de corte para resultados anormales. La confiabilidad de estos marcadores es muy variable entre los laboratorios, por lo que será necesaria su estandarización antes de considerar si se incorporan a la atención de rutina.
El uso de la imagen molecular, en especial de las placas amiloides cerebrales también ha sido estudiado como un posible enfoque para la estratificación del riesgo. En varios estudios, los sujetos con deterioro cognitivo leve en quienes se detectó amiloide en la PET, con el uso del compuesto B de Pittsburgh con C11 marcado ligado al amiloide, tenían una progresión más rápida a la enfermedad de Alzheimer que los sujetos en los que el amiloide no se detectaba. La justificación para utilizar esta técnica como un predictor de la progresión de la enfermedad es que la presencia de amiloide en un paciente con deterioro cognitivo leve es probable que indique que el paciente tiene la enfermedad de Alzheimer precoz; sin embargo, el amiloide ha sido detectado en la autopsia clínica en personas normales, lo que indica que el valor predictivo de esta medida requiere mayor estudio. [14]

1.1.7 EVALUACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO

La distinción entre el deterioro cognitivo leve y el envejecimiento normal puede ser un desafío para el médico. Los olvidos sutiles, como el extravío de objetos y la dificultad para recordar pueden afectar a las personas a medida que envejecen y, probablemente, son parte del envejecimiento normal.

La pérdida de la memoria que se produce en las personas con deterioro cognitivo amnésico leve es más prominente. Por lo general, empiezan a olvidar la información importante que antes les era fácil recordar, como citas,

conversaciones telefónicas o los últimos eventos que normalmente les interesan, (por ejemplo, para un aficionado a los deportes, los resultados de los eventos deportivos). Sin embargo, prácticamente todos los demás aspectos de la función se conservan. Los olvidos son generalmente aparentes para las personas cercanas a la persona pero no para el observador casual.

La historia del paciente suele aumentar la sospecha de una disminución de la cognición y de la memoria general, mientras que pueden ser necesarias las pruebas neuropsicológicas para corroboran la declinación, especialmente en los casos en los cuales el déficit es particularmente sutil.
Las pruebas neuropsicológicas pueden ayudar a distinguir sobre todo los casos de deterioro cognitivo leve del envejecimiento normal, pero para el diagnóstico clínico no suele ser necesario recurrir a las pruebas en forma sistemática. Al comienzo del deterioro, el examen del estado mental habitualmente hecho en el consultorio (como el Mini-Mental State Examination) es frecuentemente insensible por lo que habría que recurrir a otras pruebas como el Test Mental Status y el Montreal Cognitive Assessment. A veces, éstos también pueden proporcionar una historia convincente de pérdida de memoria, pero las pruebas neuropsicológicas revelan un rendimiento normal.

Otras condiciones también tienen una forma reversible de deterioro cognitivo leve, como la depresión, o el efecto secundario de una medicación; al levantar la historia del paciente, estas posibilidades deben ser evaluadas. [14]

1.1.7.1 HISTORIA CLÍNICA

Es fundamental para el diagnóstico una historia dirigida a identificar distintos aspectos de deterioro cognitivo, como algunos de los siguientes:

- Dificultad en aprender y retener la información nueva
- Dificultad con tareas complejas especialmente de planificación

- Capacidad de razonamiento (ser resolutivo en problemas imprevistos)
- Orientación
- Lenguaje (disnomias, anomias, parafrasias)
- Comportamiento

Se debe incidir en el inicio de los síntomas cognitivos, ritmo de la progresión, empeoramientos recientes y factores relacionados, historia y presencia de síntomas psiquiátricos acompañantes, fármacos y sustancias tóxicas que consume o ha consumido, cambios en la personalidad, repercusión en Actividades Básicas de la Vida Diaria y Actividades Instrumentales de la Vida Diaria, que han dejado de hacer, síntomas neurológicos acompañantes e historia familiar de demencia. [8]

1.1.7.2 EXAMEN FÍSICO

Dirigida a descubrir la causa de la demencia y las posibles enfermedades asociadas que pudieran contribuir al deterioro.

Examen cardiovascular (Tensión Arterial, Frecuencia Cardíaca, auscultación de soplos carotideos o cardiacos, detectar arritmias).

Realizar exploración general exhaustiva con intención de descartar posibles causas de delirium.

En la exploración neurológica se observará:

- Nivel de atención, orientación, colaboración.
- Evaluación de los sentidos, principalmente la audición y visión.
- Tono muscular, temblor u otros movimientos anormales.
- Reflejos: presencia de reflejos de liberación frontal (hociqueo, presión, glabelar) ausencia de los mismos, reflejo cutáneo plantar patológico.

[8] (Anor Maria Solange, 2010)

- Anormalidad de la marcha o de postura que nos puede orientar hacia patología cerebrovascular o parkinsonismo.
- Equilibrio.
- Hallazgos focales en neuronas motoras superiores que podrían implicar un proceso vascular. [15]

1.1.7.3 PRUEBAS DE RASTREO COGNITIVO EN LA DETECCIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE

Dada la importancia que tiene la detección temprana del Deterioro Cognitivo Leve y porque estas personas tienen la probabilidad de desarrollar una posterior enfermedad neurodegenerativa, como es la enfermedad de Alzheimer, se están realizando numerosos estudios para su detección precoz y así poder facilitar el tratamiento paliativo de sus síntomas. Es frecuente que su diagnóstico se realice cuando se presentan fallos en la memoria o se desorienten en la calle, y estas manifestaciones son observadas por las personas del entorno del paciente o por los propios familiares. Suelen ser estos quienes lo comunican al médico de atención primaria. En estos casos, habitualmente la afectación neurológica de base lleva ya un tiempo de evolución.

Es entonces cuando el de médico debe realizar una evaluación global del grado de afectación, más o menos compleja, antes de realizar la posible derivación al neurólogo.

Habitualmente, la evaluación de un paciente que se sospecha que tenga afectación cognitiva se realiza mediante pruebas de rastreo cognitivo, o test de cribado, que, en la medida de lo posible, estén poco influenciados por factores de tipo sociocultural. La finalidad de estas pruebas es facilitar la detección de manifestaciones provocadas por la alteración de alguna función superior mediante las escalas de fácil y rápida aplicación (5-10 minutos) y corrección, y, por lo tanto, poder aplicarse como medio de cribado. Estos

instrumentos pueden objetivar esta sospecha, pero, para ello, es necesario estar familiarizado con su aplicación e interpretación. [11]

Clasificación de los test de rastreo cognitivo en el Deterioro cognitivo Leve:

- Test de rastreo general. Tienen la finalidad de hacer un cribado del estado cognitivo general del sujeto, explorando las diversas funciones cognitivas superiores. Un ejemplo de este tipo seria el Minimental State Examination (MMSE), y el Montreal Cognitive Assessment (MOCA), ya que mediante sus ítems realiza exploración general del estado mental del sujeto.
- Test de rastreo específico. Se centran en una exploración más concreta de una función, aunque en su realización se pongan en marcha otras funciones. Un ejemplo el test del reloj, aunque su principal objetivo es la evaluación de la habilidad visuoconstructiva, también puede valorar la capacidad de planificación, organización e incluso memoria del participante, que también estarían implicadas en la realización del reloj.
- Test de rastreo de un subtipo de Deterioro Cognitivo Leve. Son los test breves que tienen la finalidad de detectar un subtipo de Deterioro Cognitivo Leve, teniendo en cuenta todas las funciones cognitivas superiores. Entre estos predominan los test de tipo amnésico como el Memory Alteration Test. [11]

En lo referente a los test de rastreo general, los niveles de sensibilidad y especificidad varían en función del test. Cabe descartar la notable variación de puntuaciones cuando se usa el Mini Mental test en el cribado de Deterioro Cognitivo Leve, los niveles de sensibilidad oscilan entre el 18-85% y los de especificidad entre el 48-100%. Mientras que en el de MOCA oscilan entre 82-90% y 75-87% específicamente. [11]

El MOCA es un test diseñado especialmente para el cribado del Deterioro cognitivo Leve y que presenta buenos niveles de sensibilidad y especificidad,

pero, al igual que los demás test, fue creado bajo los criterios de Petersen de 1999. En un estudio posterior se ha aplicado usando los criterios actualizados en 2004, lo que ha llevado a una disminución de dichos niveles en la detección del Deterioro Cognitivo Leve: por tanto, y considerando la reciente actualización del National Institute on Aging y la Alzheimer´s Association, actualmente no se ha encontrado ningún test que realmente se adapte a las nuevas tendencias de investigación y que permita cribar eficazmente el Deterioro Cognitivo Leve. Igualmente, hemos observado que en la mayoría de los test no se atribuye la misma importancia a la evaluación de las diferentes funciones, siendo necesario destacar que apenas existe rastreo de algunas funciones, como las de tipo gnósico o práxico.

1.1.8 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Existen varios criterios para el diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve, pero los más aceptados y utilizados son los de Petersen et ál:

- Pérdida de memoria, referida por el paciente o por un informador fiable.
- Facultad de memoria inferior en 1.5 SD (desviaciones estándar) o más por debajo de la media para su edad.
- Cognición general normal.
- Normalidad en las actividades de la vida diaria.
- Ausencia de criterios diagnósticos de demencia.

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

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

El grupo de trabajo del European Consortium on Alzheimer's Disease (EADC) sobre Deterioro Cognitivo Leve realizó en marzo de 2006 una revisión crítica del concepto, proponiendo un procedimiento nuevo de diagnóstico con tres pasos diferenciados:

En primer lugar, el Deterioro Cognitivo Leve debería corresponderse con lo siguiente:

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

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

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

Finalmente, debe ser identificado el subtipo etiopatogénico. [12]

1.1.9 PREDICTORES PARA LA CONVERSIÓN A ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

1.1.9.1 EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

El deterioro de la memoria, especialmente alteraciones de memoria episódica verbal, ha sido reportado como uno de los más sensibles predictores de conversión a demencia.

Un trabajo reciente mostró que los pacientes con deterioro cognitivo leve que además de alteraciones de memoria, tienen otras áreas cognitivas afectadas (la más frecuente de las cuales es función visoespacial y lenguaje), tienen una tasa de conversión a demencia anual 9 veces más alta que los que sólo presentan fallas objetivas de memoria.

Otros estudio neuropsicológico mostró que el deterioro en capacidad de resolución de problemas y juicio evaluado a través de una encuesta realizada a un informante, pueden ser muy buenos predictores de conversión a enfermedad de Alzheimer en este grupo de pacientes. [10]

1.1.9.2 GENOTIPO APO-PROTEINA E (APO E)

Existe una clara asociación del Apo E 4 con la enfermedad de Alzheimer. En cambio, para los pacientes con deterioro cognitivo leve existe controversia al respecto.

Hay estudios que muestran que pacientes con deterioro cognitivo leve portadores de ApoE 4 tienen resultados más pobres en las pruebas de evaluación de memoria declarativa visual y verbal, que los portadores de Apo E 2 y Apo E 3, lo que sugiere que la Apo E 4 otorga cierta susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. [10]

1.1.9.3 ESTUDIO DE NEUROIMAGEN

Distintos estudios de seguimiento con resonancia magnética han mostrado que los pacientes con deterioro cognitivo leve presentan una mayor atrofia hipocampal y un mayor volumen de hiperintensidades de la sustancia blanca que la población general. Trabajos recientes le han dado un valor pronóstico de conversión a demencia a éstas alteraciones.

Un seguimiento clínico e imagenológico de tres años a un grupo de pacientes con deterioro cognitivo leve mostró que los pacientes que progresan a enfermedad de Alzheimer presentan mayor atrofia hipocampal que los que se mantienen estables cognitivamente. Este trabajo muestra además una diferencia significativa en la medición hipocampal basal entre los pacientes con deterioro cognitivo leve que progresan y los que no, sugiriendo que esta medición puede tener un valor predictivo.

Por último, es importante mencionar que existen estudios con espectroscopia por resonancia magnética que muestran en pacientes con deterioro cognitivo leve un patrón similar (relación Myoinositol/Creatina) a lo encontrado en enfermedad de Alzheimer. [10]

Como predictores de la progresión a la demencia también se han evaluado las técnicas de neuroimagen funcional, como la tomografía por emisión de positrones (PET) F18-fluorodesoxiglucosa) (FDG-PET), que proporcionan un índice de integridad sináptica. Los estudios indican que los pacientes con un patrón hipometabólico en la FDG-PET de las regiones temporal y parietal del cerebro es sugestivo de enfermedad de Alzheimer y puede reflejar un riesgo mayor de progresión rápida del deterioro cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer, en comparación con los pacientes sin este patrón. La Alzheimer´s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), un estudio multicéntrico longitudinal, mostró que los sujetos con deterioro cognitivo leve que tenían este patrón de hipometabolismo en la FDG-PET, el riesgo de progresión a la enfermedad

de Alzheimer durante los próximos 2 años fue 11 veces superior al riesgo en las personas que no tienen este patrón. [13]

1.1.9.4 ESTUDIO DE LIQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Distintos estudios han mostrado que pacientes con enfermedad de Alzheimer presentan en el líquido cefalorraquídeo altos niveles de proteína tau (constituyente de los ovillos neurofibrilares) y bajos niveles de AB42. AB42 es un péptido asociado a B amiloide, constituyente de las placas neuríticas. Se postula que en estos pacientes existe una tendencia a la agregación de este péptido a nivel de sistema nervioso central.

Recientemente éstas alteraciones se han descrito en pacientes con deterioro cognitivo leve y se han asociado a una mayor tasa de conversión a demencia [10]

Un estudio sueco demostró que los sujetos con deterioro cognitivo leve que tenían niveles bajos de los niveles del péptido β-amiloide 42 (Aß42) y una elevación de la proteína tau en el líquido cefalorraquídeo tenían significativamente más probabilidades de sufrir la progresión a la enfermedad de Alzheimer que los sujetos sin este perfil (razón de riesgo, 17,7); un riesgo relativo similar de progresión se asoció con una baja proporción de Aß42 con respecto a tau en el líquido cefalorraquídeo.

Un estudio multicéntrico internacional de 750 pacientes con deterioro cognitivo leve corroboró estos hallazgos, pero se utilizaron diferentes puntos de corte para resultados anormales. La confiabilidad de estos marcadores es muy variable entre los laboratorios, por lo que será necesaria su estandarización antes de considerar si se incorporan a la atención de rutina. [13]

1.1.10 TRATAMIENTO

1.1.10.1 MEDIDAS GENERALES

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

- Control de los factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia e hipercolesterolemia han mostrado asociación con deterioro cognitivo, constituyendo factores susceptibles de ser modificados para la prevención de demencia.
- Trabajos recientes han mostrado que el tabaquismo es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia, por lo que es recomendable suspenderlo en los pacientes con deterioro cognitivo leve.
- Cambios en la dieta: los hábitos alimenticios se establecen como una nueva área de investigación en deterioro cognitivo. Estudios poblacionales han mostrado que se asocian a un menor riesgo de demencia: dietas hipocalóricas (que en estudios en animales han mostrado estimular la formación de factores neurotróficos a nivel cerebral), alto consumo de antioxidantes, folatos (que disminuirían el stress oxidativo), pescado y grasas poliinsaturadas.
- Cambios en el estilo de vida: el ejercicio físico y el consumo moderado de alcohol se asocian a una menor incidencia de demencia. [10]

1.1.10.2 TERAPIA COGNITIVA

Estudios retrospectivos han mostrado que tanto la actividad recreativa como la ejercitación cognitiva disminuyen el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer.

Un estudio publicado recientemente realizó un seguimiento de 800 personas mayores de 65 años mostró que la actividad cognitiva disminuía

significativamente el riesgo de desarrollar demencia y que ésta protección era proporcional al grado de actividad.

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

Basado en estos estudios, parece altamente recomendable el utilizar en pacientes con deterioro cognitivo leve, la terapia cognitiva orientada a la preservación de actividad intelectual y al desarrollo de mecanismos de compensación. [10]

1.1.10.3 MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

Para comprender la racionalidad del tratamiento en el deterioro cognitivo leve es necesario recordar los mecanismos básicos postulados para el desarrollo de la demencia en la enfermedad de Alzheimer.

En términos sencillos, se plantea que asociado a la edad existen cambios en el metabolismo del calcio, energía mitocondrial y producción de radicales libres a nivel encefálico. Estos procesos, cuando se asocian a factores genéticos (mutaciones en la proteína precursora de amiloide y presenilina), dan origen a un daño a nivel sináptico, neurodegeneración y muerte neuronal por "stress" oxidativo.

En una segunda etapa, se produciría déficit de neurotransmisores sumado a una respuesta inflamatoria que incluye una reacción microglial. Los dos mayores marcadores de enfermedad de Alzheimer son consecuencia de estos eventos: las placas neuríticas (agregados de B amiloide a nivel extracelular) y los ovillos neurofibrilares (depósitos intraneuronales de proteína tau hiperfosforilada. [10]

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

1.1.10.3.1INHIBIDORES DE COLINESTERASA

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

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

En la actualidad existen dos trabajos multicéntricos en curso, para evaluar el efecto de donepezilo y rivastigmina en la tasa de conversión de deterioro cognitivo leve a enfermedad de Alzheimer. [10]

1.1.10.3.2 DROGAS ANTIGLUTAMATERGICAS

Teóricamente tienen un papel en prevenir o disminuir la excitotoxicidad, a través del bloqueo del receptor glutamatérgico NMDA. Específicamente, la memantina ha mostrado beneficio sintomático en la enfermedad de Alzheimer y se plantea como potencialmente eficaz en las etapas precoces de ésta enfermedad. [10]

1.1.10.3.3 ANTIOXIDANTES

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

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

Recientemente, dos estudios observacionales encontraron una asociación entre la ingesta diaria de vitaminas E y C y la reducción de la incidencia de enfermedad de Alzheimer, lo que fue interpretado como secundario a sus propiedades neuroprotectoras y a la prevención de otras condiciones asociadas a deterioro cognitivo, como la ateroesclerosis. Está en investigación la eficacia de estos antioxidantes el deterioro cognitivo leve. [10]

Un estudio reciente de Petersen et ál. (et álii), publicado en la revista The New England Journal of Medicine, demuestra que la vitamina E (administrada a la dosis de 2000 unidades internacionales -UI- por día) no tiene sobre el deterioro cognitivo leve de tipo amnésico ningún efecto diferente al de la administración de placebo, y que la administración de donepecilo (a la dosis de 10 mg al día) tiene efectos discretísimos y transitorios. Ninguno de estos tratamientos puede ser considerado aún como eficaz e indicado para el Deterioro Cognitivo Leve, hasta que existan suficientes ensayos clínicos bien diseñados que así lo confirmen. [12]

1.1.10.3.4 OTROS

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

Nootrópicos: el principal de los cuales es el piracetam. Se ha postulado que favorece los procesos de memoria. Un trabajo multicéntrico mostró efectos positivos en las pruebas de atención y memoria en pacientes con deterioro cognitivo inicial. [10]

CAPÍTULO II:

2.1 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

2.1.1 Introducción

Las demencias en general, y a la enfermedad de Alzheimer en particular, tienen consecuencias devastadoras para quienes las padecen (aumento de mortalidad, morbilidad, merma de calidad de vida), para sus cuidadores (salud psicofísica, impacto familiar, etc.) y para la sociedad (consumo de recursos socioeconómicos). La prevalencia, ligada al envejecimiento poblacional y la mejora de la sensibilidad y tecnología diagnóstico, es alta y tiende a crecer, configurando uno de los principales problemas de Salud pública en las sociedades desarrolladas.

Hace 100 años, Alois Alzheimer describió el caso de un paciente que presentaba el cuadro clínico y neuropatológico característico de la enfermedad que luego llevaría su nombre. La mayoría de los pacientes con demencia en la comunidad rondan o superan los 80 años de edad, encontrándose prácticamente el 50% de ellos en fases moderadas o graves de la enfermedad.

En ellos la pluripatología es la regla, la sintomatología es diversa (cognitiva, neuropsiquiátrica, etc.), y la dependencia funcional y el apoyo socio familiar aparecen como elementos claves den los planes de intervención. [9]

2.1.2 Concepto

Es una enfermedad degenerativa que afecta al cerebro, que invalida al ser humano porque imposibilita su desenvolvimiento como tal en una colectividad.

[9] (Rodriguez Jose Maria, 2010)

Cabe aclarar que la enfermedad de Alzheimer o mal de Alzheimer lleva el nombre de su descubridor, que la encontró en personas menores a 60 años; por eso se la conoció por años como demencia pre senil de Alzheimer. [10]

La Enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo progresivo crónico caracterizado por tres grupos de síntomas importantes. El primer grupo (disfunción cognitiva) incluye la pérdida de la memoria, las dificultades del lenguaje y la disfunción ejecutiva (es decir, pérdida de un nivel más elevado de planificación y habilidades de coordinación intelectual). El segundo grupo comprende síntomas psiquiátricos y trastornos de conducta (depresión, alucinaciones, ilusiones, agitación), denominados en conjunto como síntomas no cognitivos. El tercer grupo comprende dificultades para realizar actividades de la vida diaria (conducir, hacer compras, vestirse y comer sin ayuda). Todos síntomas progresan desde los más leves, como la pérdida de memoria hasta la demencia muy grave. Actualmente se admite la coexistencia de enfermedad vascular y Enfermedad de Alzheimer, tanto clínicamente como desde el punto de vista anatomopatológico y epidemiológico. [11]

2.1.3 Funciones cognitivas. Concepto y correlación neuroanatómica

2.1.3.1 Bases neurobiológicas de la cognición y conducta

De manera simple, pero útil para entender su funcionamiento, el sistema nervioso central puede dividirse en tres zonas: zona mediana, zona paramediana o límbica y zona supra límbica.

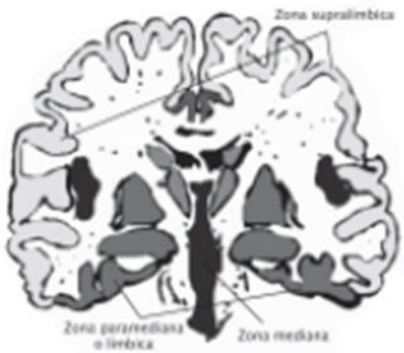
- La zona mediana está poco mielinizada y en ella las neuronas se organizan en disposiciones nucleares. Incluye estructuras del tronco

[10] (Aldo, 2011)
[11] (Alistar, 2009)

cerebral, hipotálamo, tálamo medial, amígdala y parte de la corteza insular, e interviene en el mantenimiento de los ciclos vigilia-sueño y de la homeostasis del metabolismo y las funciones vegetativas.

- La zona paramediana o límbica abarca los núcleos talámicos, ganglios basales, ínsula, corteza del cíngulo, corteza orbito frontal y estructuras del lóbulo temporal medial como el hipocampo y para hipocampo. Está más mielinizada e incluye estructuras "corticoides" sin laminación y otras alocorticales en las que las neuronas comienzan a organizarse en láminas. Estas formaciones sustentan la coordinación motora, adopción de posturas, expresión facial, vocalizaciones, gestos, control motor e intervienen directamente en el funcionamiento de la memoria, motivación, humor y la experiencia de los estados emocionales.
- La zona supralímbica engloba todo el neocórtex y sus conexiones largas a través de la sustancia blanca. Está muy bien mielinizada y en ella las neuronas se organizan en estructuras laminares ampliamente especializadas. Esta zona supra límbica es el sustrato de las funciones corticales superiores, precisión motora, lenguaje, praxias y gnosias. [16]

Figura 1.



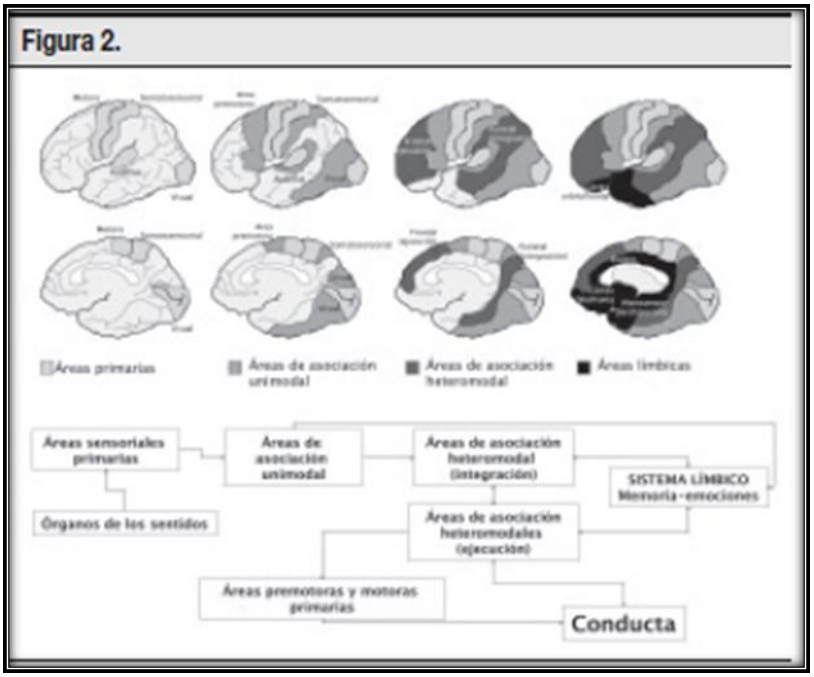
Fuente: (Rodriguez Jose Maria, 2010)

La información del entorno llega a nuestro cerebro a través de los órganos de los sentidos que envían sus estímulos directamente a las áreas corticales

primarias, donde se produce un primer nivel de codificación e integración de la información.

Estas áreas primarias se sitúan en la corteza de la circunvolución postcentral (área sensitiva primaria), corteza temporal superior (área auditiva primaria) y polo occipital (área visual primaria), y proyectan sobre las áreas de asociación unimodal, donde se produce un segundo nivel de integración de los estímulos. Estas áreas de asociación unimodal reciben información de una sola modalidad sensorial y se sitúan en la parte anterior del lóbulo parietal (áreas de asociación unimodal sensitiva), lóbulo occipital, parietal posterior y temporal ventral (áreas de asociación unimodal visual) y área Perisilviana del lóbulo parietal y temporal (áreas de asociación unimodal auditiva).

Las áreas unimodales envían conexiones a las áreas corticales de asociación heteromodal de integración, donde se producirá un tercer nivel de combinación y codificación de la información, esta vez con los estímulos que proceden de distintas modalidades sensoriales. [16]



Fuente: (Rodriguez Jose Maria, 2010)

Las áreas heteromodales de integración del lóbulo parietal envían la información integrada a las áreas de asociación heteromodal del lóbulo frontal. Aquí la información recibida se utiliza para la elaboración y programación de una respuesta que se transformará en una determinada conducta cuya ejecución se canalizará a través de las áreas de asociación unimodal motora del lóbulo prefrontal y, en última instancia, llegará a las áreas motoras primarias de la circunvolución precentral, y de ahí a todos los músculos de la cara, labios, lengua, brazos o piernas.

Hay conexiones de las áreas sensoriales unimodales y de las áreas de integración heteromodal hacia la corteza entorrinal, y de ahí al hipocampo, que permiten la entrada de toda la información en los circuitos de la memoria y las áreas límbicas donde adquirirán tinte emocional. A su vez, las regiones límbicas conectan recíprocamente con las áreas heteromodales ejecutivas del lóbulo frontal a través de los circuitos de las regiones orbito frontales.

Se entiende así que, a diferencia de otros seres vivos, nuestra conducta no se basa obviamente en mecanismos simples de estímulo y respuesta, sino que estará modulada por las experiencias pasadas, las emociones, ideales, creencias y el resto de condiciones genuinamente humanas.

El funcionamiento de nuestro cerebro tiene su base en la actividad de redes neurales en las que participan tanto las áreas corticales como los núcleos grises y, por supuesto, las conexiones entre ellos, que viajan por toda la sustancia blanca dentro del mismo hemisferio o de un hemisferio a otro. Según este modelo, una misma área cerebral o una misma parte de un núcleo subcortical puede participar en distintas funciones cognitivas y, al contrario, una misma función cognitiva dependerá del funcionamiento correcto de distintas áreas corticales o subcorticales anatómicamente distantes. La lesión de una estructura anatómica concreta puede acompañarse de déficits en una sola área

Cognitiva o afectar a múltiples procesos, o incluso carecer de expresión clínica cognitiva o conductual.

De la misma manera, para que se produzca una alteración significativa de una determinada tarea cognitiva puede ser necesario que haya lesiones en múltiples zonas. Las redes neurales se interconectan entre sí en un número casi infinito de combinaciones sinápticas, dando sustrato a las múltiples y complejas tareas que configuran la inteligencia y permiten el desarrollo de nuestra conducta. [16]

Se habrían descrito cinco redes principales:

- Prefrontal: encargada de la atención, concentración y motivación, así como del "comportamiento". Ocupa el espacio del área denominada prefrontal, sistema extra piramidal, tálamo y sistema límbico.
- Parietofrontal: encargada principalmente de la interpretación de la sensibilidad cutánea y del cuerpo y de la orientación espacial.
- Perisilviana: encargada de la función verbal y del aprendizaje motor (praxias).
- Occipito-temporal: encargada del reconocimiento por el sonido y por la vista de objetos, personas y animales.
- Límbica y para límbica: encargada de la memoria reciente de las emociones. [16]

2.1.3.2 Funciones cognitivas

Atender, diagnosticar y cuidar al enfermo con deterioro cognitivo o demencia exige al menos un breve recuerdo de las principales funciones cognitivas y su correlación neuroanatómica.

Como es habitual, la categorización de los modelos funcionales en neuropsicología cognitiva facilita el abordaje y agiliza la exposición. Los

procesos cerebrales relacionados con la cognición y la conducta se han clasificado en tres grandes tipos: tareas fundamentales, funciones instrumentales y funciones ejecutivas.

Las funciones cognitivas fundamentales permiten que las demás puedan producirse y hacen referencia al mantenimiento del estado de vigilia, la motivación, modulación de los estados de ánimo, control de la velocidad de procesamiento de la información y los procesos de aprendizaje y memoria.
Su funcionamiento depende de estructuras del tronco cerebral, como el sistema reticular ascendente activador, y muy especialmente del sistema hipocámpico-límbico y los circuitos fronto-subcorticales cingular y orbito frontal. Las funciones cognitivas instrumentales incluyen el lenguaje, aprendizaje y programación de actos motores (praxias), capacidad perceptiva (gnosias) o capacidad constructiva (praxis constructiva) e intervienen en todo lo relacionado con la interacción con el entorno y la comunicación con otros individuos. Tienen una representación eminentemente neocortical parietal, frontal y temporal.

Las funciones ejecutivas incluyen el pensamiento abstracto, formación de conceptos, elaboración de hipótesis, iniciación y secuenciación de respuestas, motivación, focalización, división o cambio de objetivo de los procesos atencionales, inhibición de impulsos, monitorización de la conducta, anticipación de errores y aprendizaje a partir de los mismos. [16]

2.1.3.2.1 Funciones cognitivas fundamentales

2.1.3.2.1.1 La memoria

La memoria es una función intelectual fundamental compleja.

Es la capacidad que tiene el cerebro de almacenar información adquirida ontogenéticamente a través del aprendizaje y de recuperarla en momentos concretos y usarla en las conductas de adaptación. Cuando hablamos de

ella nos referimos a muchos procesos funcionales a la vez, en los que interactúan numerosos sistemas neuroanatómico al mismo tiempo.

Atendiendo a parámetros temporales, de forma básica podemos diferenciar dos tipos de memoria:

- *Memoria inmediata o memoria a corto plazo*. Es la capacidad de utilizar, repetir y/o manipular información sin necesidad de almacenarla. Se conoce también como *memoria de trabajo*. La capacidad de repetir una serie de dígitos, como un número de teléfono, desde que nos lo dicen hasta que lo marcamos, es un ejemplo de memoria de trabajo, inmediata o a corto plazo, como lo es el realizar cálculos mentales en los que los fragmentos de información se mantienen durante unos segundos, se manipulan para hacer la operación y se eliminan. Se puede explorar solicitando al sujeto que repita una sucesión de palabras o una serie de dígitos en orden directo o inverso de forma inmediata. En esta forma de memoria no intervienen los circuitos hipocámpico-límbicos. La memoria de trabajo depende de circuitos frontosubcorticales, es expresión de la capacidad de atención y concentración y, por tanto, muy sensible a estados depresivos o de ansiedad. [16]
- *Memoria reciente y memoria remota.* Son dos formas de *memoria a largo plazo* o de capacidad de recordar acontecimientos acaecidos bien hace minutos o días o bien tras un periodo de tiempo prolongado. En ambos casos el proceso cerebral es el mismo y las estructuras que intervienen son similares, salvo por el hecho de que los acontecimientos remotos se almacenan en algún lugar de la corteza cerebral, mientras que lo reciente se almacena y se conserva (incluso hasta dos años) en los circuitos límbicos hasta que se almacena en la corteza. Esta es la explicación de por qué el enfermo con Alzheimer (que daña primero los circuitos hipocámpico-límbicos) recuerda al principio muy bien lo que hizo hace años pero no lo del

día anterior. Estos tipos de memoria a largo plazo se pueden explorar solicitando al paciente que relate cómo ha llegado a la consulta, actividades que realizó el día anterior, composición de la dieta del día anterior, o que cuente el resultado del último partido de su equipo o una noticia reciente.

La memoria más *remota* se puede explorar haciendo recordar al paciente hechos biográficos propios de hace años (hará falta un acompañante que confirme si las respuestas son correctas). Si se toma un punto de referencia en el tiempo (por ejemplo, el momento en que se tiene un traumatismo craneal), se ha clasificado la memoria en retrógrada o anterógrada. [16]

- Memoria retrógrada es la capacidad de recordar la información que se adquirió antes del momento de referencia.
- Memoria anterógrada se refiere a la capacidad de adquirir nueva información y recordarla después del punto de referencia.

En función de los contenidos pueden distinguirse dentro de la memoria a largo plazo una memoria implícita y una memoria explícita.

- En la memoria implícita la información se adquiere, y se evoca, de manera inconsciente (por ejemplo, andar en bicicleta). Se incluyen la memoria procedimental (de procedimientos o habilidades adquiridas, como andar en bicicleta), el condicionamiento y el “priming” o fenómeno por el cual podemos aprender más fácilmente información que se nos haya presentado previamente aunque sea de manera inconsciente. La memoria implícita tampoco depende de los circuitos hipocámpicos sino más bien de los ganglios basales, lóbulos frontales y cerebelo. La memoria explícita se adquiere y se trae al presente de manera consciente e incluye dos tipos de fenómenos amnésicos:

- ✓ *Memoria episódica (de los hechos)* para la información que se adquiere y evoca en un contexto de espacio y tiempo, y que proporciona recuerdos de nuestra propia historia personal, experiencias vividas en momentos determinados (recuérdese, recientes o remotos). En estos procesos intervienen la corteza entorrinal y los hipocampos y todo el circuito límbico que abarca el cíngulo, los fórnix, tálamo anterior, cuerpos mamilares. Esta es la memoria que primero se afecta en el Alzheimer y puede explorarse fácilmente pidiendo al enfermo que aprenda una determinada información (una dirección, una historia corta, una lista de palabras) y haciendo que la recuerde después de un tiempo. Si no la recuerda, se puede hacerla prueba de administrarle pistas. Si aun así no la recuerda tiene un déficit de fijación de la información (patrón amnésico hipocámpico característico del Alzheimer). Si el rendimiento mejora con las pistas, el déficit es de evocación (patrón frontosubcortical característico de la depresión o la enfermedad vascular subcortical y otras demencias subcorticales).

- ✓ *Memoria semántica (de los conceptos).* Es la memoria de los conocimientos culturales y generales, por ejemplo, recordar cuál es la capital de España, el nombre del presidente de la nación, o saber que una mesa es una mesa. La memoria semántica se almacena en los polos anteriores de los lóbulos temporales. Para explorar la memoria semántica basta hacer al enfermo preguntas de información general (¿qué es un termómetro?, ¿quién escribió El Quijote?) o pedirle que denomine una serie de objetos o dibujos. [16]

2.1.3.2.1.2 Atención y concentración

La atención es la capacidad, en estado de alerta, para orientar, seleccionar y mantener la captación de estímulos externos relevantes. Su indemnidad es clave para el adecuado funcionamiento cognitivo y permite un correcto procesamiento de la información.

Su trastorno se denomina *aprosexia*. Puede explorarse haciendo que el individuo repita series de números hacia adelante y hacia atrás. La concentración es la atención mantenida. Puede explorarse con una serie de letras dichas al azar, y pidiendo al paciente que dé una palmada cada vez que oiga una letra en concreto, por ejemplo, la A. La red neural involucrada es la prefrontal. [16]

2.1.3.2.2 Funciones cognitivas instrumentales (el síndrome afaso-apracto-agnosico)

2.1.3.2.2.1 Lenguaje

Es el proceso cerebral que permite la comunicación interindividual de estados psíquicos por medio de la materialización de sistemas de signos multimodales que simbolizan estos estados de acuerdo con una convención propia de una comunidad lingüística.

2.1.3.2.2.1.1 Afasia

Es el trastorno del lenguaje en sí mismo. El lenguaje es el principal sistema de señales utilizado por los individuos para comunicarse. En la demencia y otras enfermedades neurológicas pueden alterarse tanto las facetas de expresión (afasia motora) como de comprensión (afasia sensitiva).

Todas las formas de afasia pueden acompañarse de dificultad para encontrar la palabra adecuada *(disnomia, anomia* o *afasia amnésica)*. A menudo, para suplir este defecto, el enfermo ha de utilizar, para expresarse, rodeos cincunloquios o tiende al uso excesivo de palabras comodín (chisme, esto, aquello). A la hora de explorar el lenguaje se ha de valorar el

lenguaje espontáneo, denominación, comprensión y repetición. En el lenguaje espontáneo se valorará la fluidez del mismo (cantidad de palabras por frase, número de frases en un tiempo determinado). Las afasias motoras suelen ser hipofluentes y las sensitivas hiperfluentes.

En el lenguaje espontáneo pueden observarse *parafasias* (uso de unas palabras por otras, cambio de sílabas o sílabas inapropiadas o mal utilizadas). El habla espontánea se ha de explorar durante la conversación, y mediante la descripción de objetos o láminas. La expresión del lenguaje puede explorarse solicitando al paciente que nombre las partes de un objeto. Otro modo de explorar la fluidez verbal consiste en solicitar palabras iniciadas por una letra o nombres de animales, durante un minuto. La comprensión del lenguaje hablado o escrito se puede explorar pidiéndole que realice una determinada orden (de complejidad variable), que el paciente reciba de forma verbal, o solicitándole la lectura y posterior ejecución de dicha orden. La repetición del lenguaje se examina haciéndole repetir frases más o menos complicadas fonética y sintácticamente. Debemos explorar también la escritura, valorando el grafismo y el contenido de lo escrito. La patología del lenguaje o afasia tiene su sustrato orgánico en la red perisilviana del hemisferio dominante, en la mayoría de los casos en el lado izquierdo (área de Broca, en la región posterior de la circunvolución frontal inferior, encargada de la función motora del lenguaje; el área de Wernicke, encargada de la comprensión del lenguaje y localizada en el tercio posterior de la circunvolución temporal superior y la región adyacente del lóbulo parietal, y sus conexiones a través del fascículo arqueado). Hay varios tipos de afasia:

- *Afasia de Broca (afasia motora o expresiva)*. La comprensión del lenguaje está conservada. Aparece selectivamente en problemas focales que afectan al área de Broca en la parte posterior de la circunvolución frontal inferior. La expresión oral no fluye con

normalidad, el enfermo entiende lo que oye y lo que lee, pero no puede hablar con fluidez ni escribir y no puede leer en voz alta.

No puede denominar ni repetir. Es consciente del problema y le genera ansiedad.

- *Afasia de Wernicke (afasia sensitiva o de comprensión)*. La lesión está focalizada en el área de Wernicke, en la corteza que rodea la porción posterior de la cisura de Silvio. No comprende el significado de lo que le dicen.

  La fluidez verbal es normal o incluso está aumentada. El lenguaje está cargado de parafasias y neologismos, por lo que a menudo resulta incomprensible lo que el enfermo quiere expresar (jergafasia). Hay también déficit en la denominación y la repetición.
- *Afasia global*. Es una afasia mixta, sensitiva y motora, que combina los rasgos mencionados en los dos tipos anteriores.
- *Afasias transcorticales motoras o sensitivas*. Tienen las mismas características que las afasias motoras o sensitivas, con la salvedad de que el enfermo mantiene la capacidad de repetir. [16]

2.1.3.2.2.2 Praxias

Las praxias son los procesos cerebrales que intervienen en la programación, planificación, secuenciación y ejecución de actos motores para la consecución de un fin (manipular un objeto, expresarse con gestos u otros).

La *apraxia* es la incapacidad para realizar actividades motoras aprendidas cuando el paciente se lo propone, sin que exista déficit de fuerza ni alteración de tono muscular, de la sensibilidad o de la coordinación motora de origen cerebeloso. A menudo, la apraxia se expresa sólo cuando en la consulta se solicita al paciente que ejecute un determinado movimiento imaginando que manipula un objeto (por ejemplo, hacer el gesto de peinarse), mientras que en la vida diaria, con el objeto real en la mano puede ejecutarlo sin dificultad.

El paciente con demencia moderada o avanzada puede tener dificultad para manejar objetos corrientes, vestirse adecuadamente, hacer gestos habituales con las manos o el rostro, escribir o dibujar. La progresión del deterioro llevará al enfermo a una desorganización tal que llegará a ser incapaz de realizar muchos tipos de maniobras motoras, incluso simples, como la deambulación o la deglución.

Se pueden explorar las praxias fácilmente solicitando al paciente la realización de distintas actividades: peinarse, cepillarse los dientes, clavar un clavo con un martillo, cortar una barra de pan, decir adiós con la mano y muchas otras.

Se piensa que las representaciones corticales de los actos motores, los gestemas, se encuentran en el lóbulo parietal, mientras que el lóbulo frontal aloja las áreas corticales que ejecutan los movimientos gobernados desde las áreas parietales.
De manera muy esquemática puede decirse que hay:

- Apraxia ideomotora cuando el enfermo sabe lo que tiene que hacer pero no cómo hacerlo. Aquí el movimiento se realiza fragmentado, en posiciones o direcciones erróneas y la ejecución mejora cuando se da al paciente el objeto real o cuando imita el mismo gesto realizado por el examinador. La apraxia ideomotora suele aparecer en lesiones del cuerpo calloso y región inferior del lóbulo parietal izquierdo.
- Apraxia ideatoria cuando ni siquiera sabe lo que tiene que hacer. Aquí se producen movimientos abigarrados que poco tienen que ver con la tarea solicitada. Se expresa en tareas motoras más o menos complejas y requiere afectaciones extensas del hemisferio izquierdo o del cuerpo calloso.

La ***praxis constructiva*** es la capacidad de dibujar o elaborar diseños bidimensionales (por ejemplo, con palillos o cerillas) o tridimensionales (con

cubos) a la orden o a la copia. Se trata, por tanto, de un concepto distinto de la

Praxia motora descrita y por ello se tiende a usar el término de capacidad o habilidad visuoconstructiva. Es más acusada cuando está lesionada la corteza parietal del hemisferio no dominante y se explora fácilmente pidiendo al enfermo que haga o copie un dibujo.

La ***apraxia del vestido***, tan frecuente en el enfermo con demencia, más que un trastorno práxico motor es una alteración de la capacidad de percibir las prendas y alinearlas con el propio eje del cuerpo o de las extremidades, cuya percepción puede estar también alterada (autotopagnosia). [16]

2.1.3.2.2.3 Gnosias

Las gnosias son las capacidades que el cerebro tiene para reconocer o identificar estímulos o información previamente aprendidos que llegan al cerebro través de los sentidos en ausencia de un trastorno de la percepción, de los órganos de los sentidos, del lenguaje o el intelecto.

La alteración de esta capacidad se denomina *agnosia* y se entiende que cada modalidad sensitiva tiene su propia agnosia (visual, auditiva, táctil, olfatoria o gustativa).

Las agnosias pueden clasificarse también en función de los contenidos o preceptos cuya identificación está alterada: agnosia visual de objetos, agnosia para las caras (prosopagnosia), agnosia táctil de las formas (aestereognosia) o los grafismos dibujados en la piel (agrafestesia), agnosia visual para los colores, agnosia auditiva para las palabras (sordera verbal) o los sonidos (fonagnosia), agnosia del esquema corporal (asomatognosia o hemiasomatognosia).

La falta de consciencia de enfermedad se denomina anosognosia. Las agnosias pueden producirse por lesión de las áreas de asociación unimodal, heteromodal o de las conexiones entre ellas.

Por ejemplo, un paciente con una lesión parietal anterior que involucra el área asociativa somatosensorial puede percibir bien dolor, tacto o temperatura si la circunvolución postrolándica está indemne, pero no identificará un objeto a través del tacto. [16]

2.1.3.2.2.4 Cálculo

Alteraciones en el entorno de la circunvolución angular del hemisferio izquierdo pueden manifestarse como *acalculia* (defecto de la lectura, escritura y comprensión de los números).

La *anaritmia* o *anaritmética* es la incapacidad para realizar cálculos aritméticos; se trata de una función compleja en la que no interviene una función cognitiva única, alterándose con frecuencia en las demencias por alteración cortical extensa, como la enfermedad de Alzheimer.

Por otra parte, la *discalculia espacial* es la incapacidad para realizar cálculos en los que resulta esencial la colocación espacial de los números escritos. [16]

2.1.3.2.3 Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas son responsables de la programación, planificación y ejecución de nuestras conductas. En la capacidad ejecutiva del cerebro se integra toda la información que se ha recibido y procesado en otras funciones cognitivas y se armoniza con todo el bagaje personal de las experiencias anteriores, los objetivos vitales y la resonancia afectiva o emocional suscitada a la hora de tomar decisiones y elegir, programar y llevar a cabo una determinada respuesta con la consiguiente traducción conductual.

Las funciones ejecutivas incluyen, por tanto, toda una serie de complejos procesos que tienen su base neurobiológica en el correcto funcionamiento de los circuitos frontosubcorticales que abarcan amplias conexiones entre la corteza frontal, ganglios basales, subtálamo, sustancia negra, tálamo y, nuevamente, corteza cerebral frontal.

Hay tres circuitos fundamentales: dorsolateral, orbitofrontal y cingular anterior.

- El circuito dorsolateral interviene en la programación motora, la organización de la información, selección de objetivos, inhibición de distractores, iniciación y planificación, anticipación de obstáculos y posibles soluciones, generación de hipótesis y pensamiento abstracto, monitorización de la conducta y aprendizaje de los errores. Cuando se lesiona pueden aparecer apatía, indiferencia, perseveración o impersistencia, limitación en el mantenimiento o focalización de la atención, alteración del pensamiento abstracto, reducción de la fluencia verbal, alteración de la búsqueda en la memoria o desorganización en las estrategias de aprendizaje.
- El circuito orbitofrontal es la representación neocortical del sistema límbico y pone en conexión directa la capacidad monitorizadora del lóbulo frontal con el universo límbico de las emociones. Interviene en la determinación del tiempo, lugar y estrategias a seguir en las respuestas conductuales y, por tanto, en la inhibición de respuestas equivocadas, improductivas o inadecuadas. La disfunción orbitofrontal se traduce en desinhibición, impulsividad, conductas de utilización y dependencia del entorno, labilidad emocional, conductas sociales inadecuadas, crisis de ira, jocosidad o incremento de la actividad motora.
- El circuito cingular anterior es la base de la iniciativa la motivación. Su alteración induce apatía, retraimiento, abandono de actividades

incluso placenteras, acinesia, mutismo, falta de espontaneidad, aprosodia o aplanamiento afectivo.

Pueden explorarse parte de las funciones ejecutivas con algunas pruebas sencillas aplicables “en la cabecera” del enfermo. Para evaluar el pensamiento abstracto pediremos al enfermo que interprete algunos refranes o busque las semejanzas entre algunos objetos o conceptos (por ejemplo, al preguntar en qué se parecen una mesa y una silla puede darse una respuesta abstracta: “son muebles”, o una concreta: “tienen patas”). La capacidad de iniciación y organización de la búsqueda en los almacenes de la memoria (semántica) puede analizarse pidiendo al enfermo que nos diga tantos nombres de animales o tantas palabras iniciadas por “p” en un minuto. Las conductas de utilización pueden observarse si el paciente manipula, sin que se le pida, objetos que se colocan a su alcance (un bolígrafo, unas gafas…). La capacidad de planificación y secuenciación puede evaluarse pidiendo al paciente que haga los menús de una semana completa.

Existen pruebas neuropsicológicas específicas para evaluar la inhibición de distractores, la capacidad de resolución de problemas, la tendencia a la perseverancia, formulación de hipótesis, aprendizaje de errores y muchas otras. El razonamiento abstracto y la capacidad de juicio son funciones superiores que muestran la aptitud para crear, analizar y manejar conceptos de un modo lógico y apropiado. La creatividad y la posibilidad de resolver problemas son algunos de sus objetivos. La capacidad para observar similitudes y diferencias entre las cosas o para explicar el significado de situaciones hipotéticas o de refranes, es un modo de asomarse a esta parcela de la mente. Esta función se altera en pacientes con lesiones extensas o difusas, que involucran al lóbulo frontal. [16]

2.1.3.2.4 Orientación temporo-espacial

La orientación es el conocimiento de la situación presente en el tiempo, del lugar y de la identidad personal. Es el resultado de la combinación de

múltiples funciones cognitivas que incluyen lenguaje, memoria, percepción del paso del tiempo, atención y función ejecutiva. La orientación topográfica y la capacidad de interpretar mapas es una función eminentemente parietal del hemisferio no dominante.

La desorientación temporal y espacial no sólo es propia de las demencias, sino que caracteriza también a los estados confusionales agudos y síndromes amnésicos. La orientación puede explorarse con preguntas relacionadas con su nombre, dirección, lugar en el que se encuentra, fecha del día de hoy, etc. La principal red involucrada es la parietofrontal. [16]

2.1.3.3 Neurobiología de la enfermedad de Alzheimer

Las alteraciones anatomopatológicas cerebrales aparecen de una forma global y difusa en las fases avanzadas, pero al inicio hay una clara distribución topográfica que afecta inicialmente a las regiones del lóbulo temporal medial (hipocampo, corteza entorrinal), lóbulo temporal ventral, cíngulo posterior, y se va extendiendo a áreas neocorticales de los lóbulos parietal, temporal y frontal. Suele mantenerse más indemne la corteza occipital.

En el cerebro, en la enfermedad de Alzheimer, hay atrofia, pérdida de peso, disminución de la superficie de las circunvoluciones y aumento de surcos.

Microscópicamente se identifican placas seniles, degeneración neurofibrilar (ovillos neurofibrilares) y pérdida neuronal secundaria.

Se distinguen dos tipos de placas seniles, las *difusas* y las *neuríticas*.

- Las placas difusas son acúmulos proteicos extracelulares cuya proteína fundamental es la proteína amiloide-ß (A-ß) de 42 residuos. Aparecen en el envejecimiento normal y se considera que no son tóxicas sobre las células del sistema nervioso.

- Las placas neuríticas están formadas por A-ß de 40 y 42 residuos y tienen estructura fibrilar. A su vez, las placas neuríticas pueden ser:
    - *Placas primitivas,* con un núcleo amiloide atravesado por prolongaciones nerviosas o neuritas
    - *Placas clásicas,* similares a las anteriores, rodeadas de una corona de astrocitos y microglía.
    - *Placas quemadas,* formadas sólo por el núcleo amiloide.

Los ovillos neurofibrilares están formados por proteína tau totalmente fosforilada. [16]

2.1.4 Epidemiologia

En los países desarrollados, las demencias no sólo son enfermedades prevalentes, sino que también se han convertido en un importante problema socio sanitario, como demuestra su cuarto lugar como causa de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad.

Las predicciones indican que la situación no va a mejorar, ya que las proyecciones realizadas para el año 2050 auguran que la prevalencia actual se cuadriplicara.

Sin embargo, aplicando unas medidas de prevención primaria adecuadas, que lograsen retrasar un año en inicio de la enfermedad, podría reducirse para mediados del siglo XXI la prevalencia estimada de las demencias es un 11.8%. Por tanto, es importante conocer los factores de riesgo para poder implementar estrategias de prevención primaria adecuadas, que logren revertir esta tendencia.

Dentro de las demencias, la más frecuente es la enfermedad de Alzheimer, seguida de la demencia vascular, aunque en las series necrópsicas se observa frecuentemente su coexistencia. La incidencia de la Enfermedad de Alzheimer aumenta exponencialmente a partir de los 65 años (1,5 casos/1000 personas-año), llegando a 69,2 casos/1000 personas-año en las

personas con edades superiores a los 90 años en nuestro medio. La incidencia en mujeres es superior a los hombres. [12]

Su incidencia se duplica cada 5 años después de los 65 años, diagnosticándose 1.275 casos nuevos/año/100.000 personas mayores de 65 años. [13]

La investigación científica sobre el Alzheimer ha dado resultados sobre el impacto de la enfermedad entre los hispanos-latinos residentes en Estados Unidos. El informe 'Hechos y Estadísticas sobre la enfermedad de Alzheimer 2010', de la Alzheimer's Association, revela que el riesgo de desarrollar el Alzheimer en los hispanos es 1,5 veces mayor que en los norteamericanos blancos no hispanos.

Los hispanos son el grupo étnico más creciente en los Estados Unidos. Durante la primera mitad del siglo XXI, el número de ancianos latinos que sufren de Alzheimer u otro tipo de demencia puede incrementarse hasta seis veces, de menos de 200.000 personas afectadas actualmente hasta 1,3 millones para el año 2050. [17]

La enfermedad de Alzheimer afecta a una de cada diez personas de más de 65 años y a casi la mitad de las mayores de 85 años. Se estima que actualmente existen 35 millones de personas con demencia, según datos de la Alzheimer's Disease International (ADI). Esta cifra se duplicará cada 20 años (65,7 millones en 2030 y 115,4 millones en 2050). Pero sus efectos, como sucede dramáticamente con cada epidemia, se sentirán de manera más aguda en los países de bajos y medianos ingresos con respecto a los países desarrollados: mientras que en 2010, el 57,7% de todas las personas con demencia se encontraban en los países de bajos y medianos ingresos, se espera que en 2050 la proporción se extenderá a un 70,5%. El número de

[12] (Jon, 2011)
[13] (Henry, 2010)

personas de edad avanzada en el mundo en desarrollo está creciendo a un ritmo más rápido que otras regiones del mundo.

El mayor aumento se va a producir en India, China y América Latina. El enorme costo del cuidado de estos pacientes y el efecto sobre sus familiares sin dudas precipitarán una crisis de salud pública de proporciones sin precedentes. [14]

2.1.5 Factores de riesgo

2.1.5.1 Factores genéticos

Existen tres genes, con patrón de herencia mendeliana autosómica dominante (APP; PSENI1 y PSEN"), que han destacada al indicar la importancia de la vía amiloidogénica en la Enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, respecto al riesgo atribuible poblacional, tienen escasa relevancia, ya que suponen en su conjunto menos de un 1% de los casos. Por tanto, para explicar la heredabilidad del 60-80% observada en estudios de gemelos, debemos recurrir a los genes de susceptibilidad. El más importante y mejor conocido es el gen APOE, responsable del 50-60% de los casos genéticos esporádicos. Es la variante épsilon 4, con una frecuencia del 16% en la población caucásica, la que aumenta el riesgo de presentar Enfermedad de Alzheimer, con una *odds ratio* de 3,2 en personas heterocigotas y de 11,6 en las homocigotas. Pero su papel no sólo se restringe a aumentar el riesgo, sino que también modifica el efecto de otras exposiciones y se ha identificado como uno de los factores y se ha identificado como uno de los factores a tener en cuenta para ajustar la dosis de los tratamientos o la respuesta de los mismos. Recientemente, gracias a los estudios de asociación del genoma entero (GWAS, genome-wide association studies), se han descrito otros dos genes que aumentan el riesgo (PCDH11X y CRI) y dos genes protectores (CLU y PICALM). [19]

[14] (Facundo, 2011)

2.1.5.2 Factores de riesgo vascular

2.1.5.2.1 Obesidad

La obesidad está aumentada su prevalencia a escala mundial, llegando a presentarse incluso en edades tempranas. En España, se estima que la obesidad afecta al 13,2% de los hombres y al 17,5% de las mujeres, duplicándose estas cifras en el grupo de mayores de 65 años. Inicialmente, en el caso de las demencias, los diferentes estudios defendieron que la obesidad era tanto un factor de riesgo como un factor protector para la Enfermedad de Alzheimer.

Un equipo formado por investigadores del Instituto Farber de Neurociencias en la Universidad Thomas Jefferson en Filadelfia (Estados Unidos) y de la Universidad Edith Cowan en Joondalup (Australia) encontró fuerte correlación entre el índice de masa corporal (medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo) y altos niveles de beta-amiloide, sustancia que se cree que tiene importante papel en la destrucción de neuronas y problemas cognoscitivos.

Al estratificar los grupos en función de la edad, se observó que el efecto variaba en los diferentes grupos etarios. En las personas mayores de 76 años, la obesidad parecía ejercer un efecto protector frente a la demencia, mientras que, en el grupo más joven se observaba un efecto en U, y la pérdida de peso se asociaba a un aumento en la incidencia de demencia.

Posteriormente, otros estudios han confirmado estos hallazgos, indicando que la obesidad en edades medias de la vida es un factor de riesgo para la Enfermedad de Alzheimer y que el diagnóstico de demencia se ve precedido en la década anterior al diagnóstico por una pérdida de peso debido a la propia enfermedad.

Este descenso en el peso es la causa del sesgo por causalidad inversa observada en los ancianos y en estudios que no valoraban la edad de las personas.

Estos datos confirman que la obesidad es un factor de riesgo para la Enfermedad de Alzheimer en edades medias de la vida y que la pérdida de peso se debe probablemente a la etapa subclínica de la enfermedad. Aunque en menor grado, también se han valorado en dos estudios medidas antropométricas de adiposidad central, como el índice cintura-cadera y el perímetro abdominal, y han indicado un aumento de la incidencia de demencia, si bien no han distinguido de que tipo.

Existen dos mecanismos a través de los cuales la obesidad incrementaría la incidencia de la Enfermedad de Alzheimer: el primero es la producción de hormonas derivadas de los adipocitos (citonas y adipocinas) y el segundo es favorecer la aparición de otros factores de riesgo, principalmente de tipo vascular, como son la hiperinsulinemia, la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia. [19]

2.1.5.2.2 Hipercolesterolemia

En el caso de la hipercolesterolemia, encontramos que la medición de las cifras de colesterol en diferentes etapas de la vida arroja resultados dispares. En edades medias de la vida, existen pruebas consistentes de que la hipercolesterolemia es un factor de riesgo para la Enfermedad de Alzheimer. También se ha confirmado que un descenso de las cifras de colesterol precede hasta en 15 años al diagnóstico de demencia.

Los resultados del efecto de la hipercolesterolemia en edades avanzadas han sido inconsistentes y tampoco se han obtenido resultados cuando se han valorado el colesterol HDL (*high density liprotein)* o LDL (*lignt densitu lipoprotein),* aunque estos últimos han sido analizados en pocos estudios.

Tampoco se ha confirmado si existe una interacción entre el alelo APOE 4 y las cifras de colesterol. Tras los resultados iniciales de los estudios de casos y controles a favor del efecto protector de las estatinas, los estudios observacionales mostraron resultados contradictorios, y, finalmente, los resultados de los ensayos clínicos no corroboraron estos resultados, lo que llevó a la colaboración Cochrane a afirmar que el tratamiento con estatinas en edades avanzadas de la vida en individuos con riesgo vascular no previene la Enfermedad de Alzheimer.

Sin embargo, estos resultados no excluyen que el tratamiento de la hipercolesterolemia en edades medias de la vida disminuya el riesgo de Enfermedad de Alzheimer.[19]

2.1.5.2.3 Hipertensión Arterial

La Hipertensión Arterial (HTA), presente en el 255 de la población, no es únicamente un factor de riesgo para el ictus y la demencia vascular, sino que también incrementa el riesgo de Enfermedad de Alzheimer si está presente desde las edades medias de la vida y, de nuevo, en edades avanzadas, o la Hipertensión Arterial no parece incrementar el riesgo de Enfermedad de Alzheimer.

En un meta análisis de ensayos clínicos realizado por la colaboración Cochrane no han podido demostrar el efecto protector de los fármacos antihipertensivos, parece plausible el efecto protector sugerido por los datos de estudios de cohortes con largo seguimiento de los ensayos fue corto.

Por otro lado, al valorar el efecto de las cifras de presión arterial en edades avanzadas, aparece un efecto en J, lo que indica la existencia de una asociación entre la hipotensión diastólica y la Enfermedad de Alzheimer. El efecto negativo de la hipotensión parce estar favorecido por la pérdida de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral que se da en edades avanzadas.

Este hecho produciría una hipoperfusión cerebral durante los episodios de hipotensión arterial, sobre todo en áreas temporales y parietales, en unas personas que, además, presentan una mayor prevalencia de hipotensión ortostática. En un estudio de cohortes en el cual se realizó un doppler transcraneal en personas sin demencia, se encontró una disminución del flujo sanguíneo cerebral 6,5 años antes del diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer, aunque no puede descartarse que fuese una fase pre sintomática.

Entre los mecanismos implicados, se ha demostrado que la hipoxia aumenta la expresión del factor de transcripción HIF-1 α, que, a su vez, incrementa la expresión de BACE1. [19]

2.1.5.2.4 Diabetes mellitus

Entre los múltiples efectos que tiene la diabetes mellitus (DM) de tipo 2 sobre la salud, se encuentra el incrementar en un 39% la incidencia de Enfermedad de Alzheimer. También los estados de hiperinsulimenia que no cumplen criterios de Diabetes Mellitus parecen aumentar el riesgo de presentar Enfermedad de Alzheimer. La hiperglucemia (que produce un aumento de los productos finales de glucosilación avanzada y especies reactivas del oxígeno), los cambios microvasculares, la insulinorresistencia (alteración de la señalización del receptor de insulina) y la hiperinsulinemia (competición de la insulina por la enzima degradadora de la insulina) se han implicado en el incremento de la incidencia de la Enfermedad de Alzheimer.

A su vez, a modo de mecanismo retroactivo, el amiloide aumenta la insulinorresitencia. Se ha comparado prospectivamente, aunque no en ensayos clínicos, el curso de pacientes tratados con antidiabéticos orales con el de pacientes tratados con insulina, y se ha observado un mayor deterioro en el grupo de pacientes con antidiabéticos orales.

También se ha valorado en necropsias el número de placas neuríticas en personas con DM, y se ha observado que los pacientes con DM tratada con insulina y otro antidiabético tienen menor número de placas que los controles o los diabéticos en monoterapia.

Existe un estudio realizado en personas ancianas con DM de tipo 2 que confirmo un aumento de la incidencia de demencia en función del número de episodios de hipoglucemia graves, aunque son precisos más estudios donde se descarte específicamente el desenlace al inicio del estudio. [19]

2.1.5.2.5 Tabaco

El tabaco fue responsable de 5,4 millones de muertes en el año 2005, y se prevé un aumento del número de muertes por esta causa para el año 2030 a expensa de un incremento de la mortalidad en los países en vías de desarrollo. Sin embargo, gracias a las campañas sanitarias desarrolladas, la mortalidad por esta causa disminuirá en los países desarrollados.

En el caso de la Enfermedad de Alzheimer, los estudios iniciales de casos y controles parecían indicar que ejercía un efecto protector, al igual que en la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, los estudios prospectivos de cohortes realizados posteriormente han demostrado que el tabaco es un factor de riesgo para la EA con un riesgo relativo de 1,6-1,8. [19]

El consumo de tabaco es un factor de riesgo para el desarrollo de una demencia ya que, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), puede estar detrás de hasta el 14% de los casos de Alzheimer.

Este organismo de Naciones Unidas ha publicado una serie de documentos que alertan de los riesgos para la salud del tabaco, a fin de resumir la evidencia científica que hay actualmente sobre este tema.

Aunque los efectos perjudiciales más conocidos del consumo de tabaco son los de tipo cardiovascular, que lo relacionan con un mayor riesgo de

accidentes cerebrovasculares o enfermedad coronaria, los autores de dicho informe recuerdan que fumar aumenta los niveles de homocisteína plasmática, un factor de riesgo que también está relacionado con varios tipos de demencia.

Asimismo, acelera la aparición de arterioesclerosis, un endurecimiento de los vasos sanguíneos del corazón y cerebro que puede privar a las neuronas del oxígeno que necesitan; y también puede causar estrés oxidativo, que conduce a la muerte neuronal y se asocia a una peor respuesta inflamatoria que también se da en pacientes con Alzheimer. [15]

2.1.5.2.6 Alcohol

Existen numerosos estudios que han valorado el efecto del consumo de alcohol y han mostrado de manera consistente que existe un efecto en U en función de la cantidad de alcohol consumida. Sin embargo, cuando se trata de dar recomendaciones, nos encontramos con una recogida de datos mediante cuestionarios heterogéneos, ya que algunos estudios consideran que el consumo frecuente de alcohol se define como un consumo de alcohol más de una vez al mes, mientras que otros estudios definen consumo moderado como 250-500ml de vino al día.

Además, muchos trabajo tampoco han valorado el efecto de los diferentes tipos de bebida de manera independiente, y hay que tener en cuenta que los patrones de consumo y los tipos de bebidas consumidos varían en los diferentes países donde se han realizado estudios. Las pruebas apuntan a que un consumo bajo- moderado de vino tinto tienen un efecto protector.

[15] (El tabaco está detrás del 14% de casos de Alzheimer, 2014)

2.1.5.2.7 Tratamiento hormonal

Se han planteado diversas hipótesis sobre el tipo de estrógenos y progestágenos empleados y el momento de iniciar el tratamiento, pero estas hipótesis no se han verificado.

Se ha publicado un estudio observacional que sugiere que el tratamiento a largo plazo con determinadas THS tiene un efecto beneficioso sobre el rendimiento cognitivo. Sin embargo, a día de hoy, no existen pruebas a favor de la THS para mejorar la función cognitiva. [19]

2.1.5.2.8 Nivel educativo y entrenamiento cognitivo

Para fundamentar los efectos beneficiosos de la educación, el entrenamiento cognitivo y el ejercicio físico, se acuño el térmico de reserva cognitiva cerebral.

Esta se define como los cambios que se dan en el cerebro en respuesta a estímulos vitales crónicos, que modifican de manera protectora la susceptibilidad cerebral al deterioro asociado al envejecimiento o a las enfermedades del SNC. Estos estímulos actúan en múltiples niveles moleculares y celulares.

Uno de los factores que aumenta la reserva cognitiva cerebral es el alto nivel educativo. Sin embargo, también se ha descrito que las personas con alto nivel educativo presentan un deterioro más acelerado. Dos estudios, el primero baso en necropsias y el segundo en estudios neuropsicológicos realizados en estudios de cohortes, explican cómo se conjugan estos hallazgos.

Al valorar una extensa muestra de cerebros, se observó que, en los estadios más leves de las clasificaciones empleadas para el diagnóstico anatomo-patológico de la Enfermedad de Alzheimer, los casos con mayor nivel educativo presentaban puntuaciones superiores en el Mini-mental State

Examination (MMSE), pero, cuando presentaban un estadio más avanzado, esta diferencia desaparecía.

En el estudio de cohorte se seleccionó a pacientes con demencia incidente y se valoró el curso evolutivo previo en las puntuaciones de la prueba de recuerdo selectivo de Buschhke. El análisis estadístico de los datos mostro que, en las personas con alto nivel educativo, el deterioro se iniciaba más tarde, es decir, más cerca de la fecha del diagnóstico, y una vez iniciado era más acentuado.

Esto parece indicar que al alto nivel educativo y la actividad intelectual desarrollada permiten a la persona desarrollar una reserva cognitiva cerebral, que mantiene el rendimiento cognitivo en las fases iniciales de la enfermedad, pero este efecto beneficioso se pierde cuando la enfermedad avanza y supera un umbral.

Además de los datos de estudio de cohortes que indican una reducción del riesgo de Enfermedad de Alzheimer, en el caso del entrenamiento/actividad cognitiva, contamos con la evidencia de varios ensayos clínicos, que indican una mejoría de la función cognitiva. El ensayo clínico con mayor tamaño muestral pone de manifiesto una mejora que se mantiene tras la intervención a los 5 años. Además, el grupo asignado a entrenar el razonamiento presenta mejor puntuación en la escala de actividades instrumentales de la vida diaria empleada. [19]

2.1.5.2.9 Actividades sociales

Varios estudios longitudinales muestran de manera consistente un efecto protector de las actividades sociales desarrolladas en el tiempo libre. Pero estos resultados deben interpretarse con cautela, debido a que posible que se deban a sesgos de causalidad inversa y confusión. [19]

2.1.5.2.10 Ejercicio físico

La actividad física también cuenta con múltiples estudios observaciones longitudinales, que han valorado tanto el curso cognitivo de los pacientes como los casos incidentes de EA y han mostrado un efecto protector con un riesgo relativo entre 0,2 y 0,7.

Existen varios ensayos clínicos, aunque con escaso tamaño muestral, que muestran igualmente un efecto protector.

En este caso, si existe una recomendación de la colaboración Cochrane a favor de la actividad física en pacientes sin deterioro cognitivo para mejorar la función cognitiva. [19]

2.1.6 Patogenia

Anormalidades proteicas en la enfermedad de Alzheimer

β-amiloide

Las características anatomopatológicas importantes de la enfermedad de Alzheimer son la presencia de placas cerebrales cargadas de **péptidos β-amiloide** (Aß) y **neuritas distróficas** en los campos terminales neocorticales, como así ovillos de neurofibrillas en las estructuras mediales del lóbulo temporal. También se observa la pérdida de neuronas y de materia blanca, angiopatía congofílica (amiloide), inflamación y daño oxidativo.

Los péptidos Aß son productos naturales del metabolismo compuestos por 36 a 43 aminoácidos. Los monómeros de Aβ tienen mayor propensión a la agregación y especies de $A\beta_{42}$ dañinas. Los péptidos β-amiloide se originan en la proteólisis de la proteína amiloide, precursora de las acciones enzimáticas secuenciales de la enzima 1 que escinde la proteína precursora en el sitio ß-amiloide (BACE-1), una β-secretasa, y la γ-secretasa, un complejo enzimático con presenilina 1 en su centro. El **desequilibrio** entre la

producción y la depuración y la agregación de los péptidos causa la acumulación de Aß, pudiendo ser este exceso el factor desencadenante de la enfermedad de Alzheimer.

Esta idea, denominada "hipótesis del amiloide", se basa en estudios genéticos de la enfermedad de Alzheimer, incluyendo el síndrome de Down y la evidencia de que **$A\beta_{42}$ es tóxico** para las células.

El Aß se autoagrega espontáneamente en múltiples formas físicas coexistentes. Una forma es la de oligómeros (2 a 6 péptidos) que se funden en grupos intermedios. El β-amiloide también puede crecer en forma de fibrillas, las que se ordenan en hojas plegadas β para formar fibras insolubles en avanzadas placas de amiloide. Los oligómeros solubles y los amiloides intermedios son las formas más neurotóxicas del Aβ. En las preparaciones de cortes de cerebro, los dímeros y trímeros son tóxicos para las sinapsis. La gravedad del defecto cognitivo en la enfermedad de Alzheimer se correlaciona con los niveles de oligómeros cerebrales y no con la carga total de Aß. La activación neuronal aumenta rápidamente la secreción de Aß en la sinapsis, un proceso vinculado a la liberación normal de vesículas que contienen neurotransmisores. Los niveles fisiológicos de Aß sináptico pueden amortiguar la transmisión excitatoria y prevenir la hiperactividad de las neuronas.

La neprilisina, una endopeptidasa de zinc de la membrana degrada los oligómeros y los monómeros de Aß. La reducción de la neprilisina provoca la acumulación de Aβ cerebral. La enzima que degrada la insulina, una tiol metaloendopeptidasa, degrada pequeños péptidos tales como la insulina y el Aβ monomérico. En los ratones, la supresión de la enzima que degrada a la insulina reduce la degradación del Aß en más del 50%. Por el contrario, la sobreexpresión de neprilisina o de la enzima degradante de la insulina impide la formación de la placa.

En la actualidad, está en etapa de desarrollo un ensayo clínico sobre un inhibidor de la γ-secretasa bloqueante de la agregación, la vacunación con Aß y anticuerpos monoclonales contra diferentes epítopes Aß. Los anticuerpos se unen al Aß, estimulando el complemento y desencadenando la fagocitosis por la microglía mediada por el receptor Fc o aumentando la depuración del Aß, o ambos.

En un estudio en fase 2, la vacunación dio lugar a encefalitis, y el seguimiento de los pacientes vacunados no mostró beneficios cognitivos o en la supervivencia, a pesar de la disminución de las placas. Un ensayo en fase 2 sobre inmunización pasiva en algunos pacientes provocó edema cerebral vasogénico. También están en vías de desarrollo ensayos en fase 3, de 2 anticuerpos monoclonales contra el Aß y de globulina inmune por vía intravenosa 10%. [20]

Tau

En la enfermedad de Alzheimer y también en otros trastornos neurodegenerativos denominados tauopatías se forman ovillos neurofibrilares consistentes en inclusiones filamentosas en las neuronas piramidales. El número de ovillos neurofibrilares es un **marcador patológico** de la gravedad de la enfermedad de Alzheimer. El principal componente de los ovillos es una forma anormal hiperfosforilada de **proteínas Tau agregadas**.

Normalmente, la proteína Tau soluble abunda en los axones y promueve la agregación y la estabilidad de los microtúbulos y el transporte de vesículas. La proteína Tau hiperfosforilada es insoluble, no tiene afinidad por los microtúbulos y se asocia libremente en estructuras filamentosas de forma helicoidal. Aquellas enzimas que agregan y eliminan los residuos de fosfato, regulan la extensión de la fosforilación en las proteínas Tau. Como los oligómeros de Aß, los agregados intermedios de las moléculas Tau

anormales son citotóxicos y deterioran la cognición. Sin embargo, los filamentos insolubles helicoidales pueden ser inertes, ya que disminuyen el transporte axónico mientras que el número de neuronas es independiente de la carga de ovillos neurofibrilares. Estos filamentos helicoidales secuestran especies Tau intermedias tóxicas, un proceso que puede tener carácter protector.

En la demencia frontotemporal con parkinsonismo se han detectado más de 30 mutaciones en el cromosoma 17 de Tau. Por el contrario, en la enfermedad de Alzheimer no ocurren mutaciones Tau y el grado de pérdida de neuronas está fuera de proporción con el número de ovillos neurofibrilares. Sin embargo, el aumento de los niveles de fosforilación y Tau total en el líquido cefalorraquídeo se correlaciona con reducciones en los puntajes de los exámenes cognitivos. Los niveles elevados en el líquido cefalorraquídeo de los aminoácidos fosfotau T181, T231, y Tau total, en conjunto, constituyen un test biomarcador preciso para predecir la enfermedad de Alzheimer incipiente en pacientes con deterioro cognitivo leve.

La evidencia experimental indica que la acumulación de Aß **precede y conduce** a la agregación de Tau. Por otra parte, la degeneración de neuronas cultivadas inducida por Aß y el déficit cognitivo en los ratones con enfermedad símil Alzheimer requiere de la presencia de Tau endógena.

En la enfermedad de Alzheimer, el aumento del estrés oxidativo, la función de plegado proteico del retículo endoplásmico alterada y la deficiente depuración de las proteínas dañadas a través del proteosoma y la autofagia—las cuales también están asociadas al envejecimiento—aceleran la acumulación de amiloide y de proteínas Tau. No existen agentes capaces de contrarrestar estos cambios pero se están realizando ensayos con inhibidores de la molécula pequeña de β-amiloide (por ej., scylloinositol) y sobre la oxidación y agregación de Tau (por ej., el azul de metileno). Los

extractos polifenólicos de semillas de uva, como el resveratrol, que estimulan el envejecimiento de los genes, supresores, también son prometedores como agentes terapéuticos.

La sinapsis en la enfermedad de Alzheimer

Error en las sinapsis

La enfermedad de Alzheimer puede considerarse principalmente un trastorno originado en una **falla sináptica**. Las sinapsis del **hipoca**mpo comienzan a disminuir en los pacientes con deterioro cognitivo leve (un déficit cognitivo limitado suele preceder a la demencia) en quienes el perfil sináptico remanente muestra un aumento de tamaño compensatorio.

En la enfermedad de Alzheimer leve se observa una reducción de casi el 25% de la proteína sinaptofisina en la vesícula presináptica. A medida que la enfermedad avanza se produce una pérdida desproporcionada de sinapsis con respecto a las neuronas, siendo esta pérdida la que más coincide con la demencia. El envejecimiento causa pérdida sináptica, lo que afecta particularmente a la región dentada del **hipocampo**. En los cortes de cerebro de ratones portadores de placas de la enfermedad de Alzheimer a los que se ha aplicado el péptido Aß, la transmisión basal de los impulsos y la “potenciación a largo plazo”, un indicador experimental de la formación de la memoria en las sinapsis, están alterados. Luego de esta alteración se produce la inhibición de las moléculas de señalización más importantes para la memoria.

La actividad sináptica se debilita por una reducción inducida de las corrientes de iones después de un estímulo de alta frecuencia. En el envejecimiento normal se produce un cambio similar en el equilibrio entre la potenciación y la depresión en las sinapsis. El Aß intraneuronal puede desencadenar estos déficits sinápticos, incluso precozmente.

Depleción de neurotrofina y neurotransmisores

Las neurotrofinas promueven la proliferación, la diferenciación y la supervivencia de las neuronas y las células gliales que intervienen en el aprendizaje, la memoria y la conducta. En la última etapa de la enfermedad de Alzheimer, los niveles elevados de receptores de neurotrofinas en las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal están gravemente reducidos.

La inyección del factor de crecimiento nervioso (FCN) puede rescatar neuronas basales en modelos animales mientras que un ensayo en fase 1 sobre el tratamiento con el gen de FCN en la enfermedad de Alzheimer mostró una mejoría en la cognición y del metabolismo cerebral. En la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo leve, los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC), un miembro de la familia de las neurotrofinas, **están deprimidos**, un hallazgo reproducido experimentalmente con oligómeros $A\beta_{42}$.

El tratamiento con FNDC en roedores y primates no humanos ayuda a la supervivencia neuronal, la función sináptica y la memoria, lo que sugiere que la sustitución del FNDC es otra opción para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

La deficiencia de proyecciones colinérgicas en la enfermedad de Alzheimer se ha vinculado a la acumulación de Aß y Tau. Los receptores nicotínicos de acetilcolina son esenciales para la transformación cognitiva y en la enfermedad de Alzheimer sus niveles aumentan precozmente, antes de que se produzca su disminución posterior. Los estudios experimentales muestran que Aß α-7 se une a los receptores nicotínicos de acetilcolina, lo que afecta la liberación de acetilcolina y el mantenimiento de la potenciación a largo plazo. En los cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer el nivel de receptores muscarínicos de acetilcolina o el acoplamiento de los receptores se reducen. La estimulación farmacológica de los receptores muscarínicos de acetilcolina tipo 1 (M1) activa la proteincinasa C, favoreciendo el

procesamiento de la proteína precursora del amiloide que no produce amiloide. Por otra parte, la activación de los receptores nicotínicos de acetilcolina o los receptores M1 limitan la fosforilación deTau. A pesar de que los inhibidores de la colinesterasa mejoran la neurotransmisión y proporcionan un alivio paliativo leve de la enfermedad, pierden eficacia con el tiempo.

El uso de agonistas y moduladores de los receptores nicotínicos de acetilcolina α-7 está bajo investigación. Los estudios clínicos de los agonistas selectivos M1 han mostrado mejoras en la cognición y una reducción de los niveles de Aß en el líquido cefalorraquídeo, pero son tóxicos.

Disfunción mitocondrial

El Aß mitocondrial es un veneno potente, que afecta especialmente al conjunto de las sinapsis. En la enfermedad de Alzheimer, la exposición al Aß inhibe las enzimas mitocondriales esenciales del cerebro y de las mitocondrias aisladas. La citocromo c oxidasa es atacada en forma particular. Por consiguiente, el transporte de electrones, la producción de ATP, el consumo de oxígeno y el potencial de membrana se deterioran.

El aumento de los radicales superóxido mitocondriales y la transformación en peróxido de hidrógeno causan estrés oxidativo, liberación de citocromo c y apoptosis. La acumulación de Aß en las mitocondrias dañadas aisladas de los cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer y los cerebros transgénicos coincide con otras evidencias de Aß intraneuronal en la enfermedad de Alzheimer.

El alcohol deshidrogenasa es uno de los blancos mitocondriales a los que se une el Aβ. En las células normales de pacientes con enfermedad de Alzheimer repobladas con ADN mitocondrial ocurren cambios similares. Tanto en la enfermedad de Alzheimer como en el proceso de envejecimiento

normal, los niveles de ADN mitocondrial mantienen un nivel elevado de daño oxidativo.

Esta inestabilidad y el carácter irreparable del genoma mitocondrial del cerebro permiten la acumulación gradual de mutaciones del ADN mitocondrial. La fragmentación (o fisión) de las mitocondrias por la oxidación de una proteína transportadora símil dinamina puede causar la pérdida de sinapsis. Se ha informado que el antihistamínico clorhidrato de dimebolina, un estimulante mitocondrial putativo, mejora la cognición y el comportamiento de los pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada.

Estrés oxidativo

En la enfermedad de Alzheimer y en el envejecimiento normal del cerebro, la liberación de mitocondrias disfuncionales con oxidación de radicales libres causa un considerable estrés oxidativo. Los modelos experimentales demuestran que los marcadores del daño oxidativo **preceden** a los cambios anatomopatológicos.

El Aß, un potente generador de especies de oxígeno y nitrógeno reactivas, es el **principal iniciador** de este daño. Los receptores de los productos de la glicosilación avanzada median el efecto pro oxidante Aß sobre las células nerviosas, la microglia y cerebrovasculares. El peróxido de hidrógeno mitocondrial se difunde con facilidad en el citosol para participar en la formación de radicales hidroxilos catalizados por iones de metal. La microglía estimulada es una fuente importante del radical óxido nítrico muy difusible.

Estas especies reactivas de oxígeno y nitrógeno son dañinas para varias moléculas. La per oxidación de los lípidos de la membrana genera aldehídos tóxicos que perjudican a las enzimas mitocondriales más importantes. Otras proteínas esenciales son directamente oxidadas, obteniéndose derivados de

carbonilo y nitratos. Posteriormente, el aumento de la permeabilidad al calcio de la membrana y otros desequilibrios iónicos del transporte de glucosa agravan el desequilibrio energético.
Los niveles elevados de iones de metal de transiciones divalentes libres (hierro, cobre y zinc) y el aluminio están relacionados de diversas maneras con el daño mediado por especies reactivas de oxígeno y la neurodegeneración. Estos iones metálicos también promueven la agregación de Tau y los cambios en su conformación o fosforilación. El zinc, al que por lo general se lo considera una toxina en la enfermedad de Alzheimer, a menores las concentraciones en realidad podría proteger a las células bloqueando los canales Aß o compitiendo con el cobre en su unión con el Aß.

Aunque los modelos animales y la mayoría de los estudios de corte transversal sobre el envejecimiento de la población muestran una asociación entre la ingesta de antioxidantes y el rendimiento cognitivo, los ensayos aleatorizados con antioxidantes por lo general han fracasado. La quelación terapéutica de los metales divalentes es potencialmente dañina, porque las enzimas esenciales se basan en la coordinación con ellos. En una prueba piloto de fase 2, un compuesto de seguridad derivado de clioquinol que atenúa las metaloproteínas mostró cierta eficacia.

Vía de señalización de la insulina

Otra alteración metabólica de creciente importancia en la enfermedad de Alzheimer ligada a la sinapsis y la homeostasis energética implica la señalización de la insulina en el cerebro. Los subgrupos de pacientes con enfermedad de Alzheimer avanzada tienen **niveles elevados** de insulina en ayunas y niveles bajos de eliminación de glucosa (resistencia periférica). Tanto la intolerancia a la glucosa como la diabetes tipo 2 se consideran **factores de riesgo** para la demencia.

En la enfermedad de Alzheimer, los niveles de los receptores de insulina, de las proteínas transportadoras de glucosa y de otros componentes de la vía de la insulina en el cerebro están reducidos (resistencia central). La insulina (principalmente en el nivel circulatorio) y el factor de crecimiento I símil insulina derivado del cerebro inician señales en el cerebro mediante la activación de la fosfatidilinositol-3-cinasa-Akt (también conocida como proteíncinasa B), vía la cinasa regulada por la señal intracelular de la proteicinasa activada por mitógenos pero no está claro si en la enfermedad de Alzheimer la señalización está regulada hacia arriba (compensatoria) o hacia abajo (patológica). El envejecimiento y la expectativa de vida también están influidos por la insulina.

La resistencia a la señalización de la insulina hace que las neuronas con déficit de energía y vulnerables a la oxidación u otro tipo de insulto metabólico perjudique la plasticidad sináptica. Por otra parte, en la enfermedad de Alzheimer, los niveles séricos más elevados de glucosa, comunes en el envejecimiento normal del hipocampo, dañan directamente las estructuras, regulan hacia arriba la taucinasa, la glucógeno sintasacinasa 3β y reducen los niveles de enzimas degradantes de insulina en el cerebro.
En el ratón transgénico, el tratamiento con tiazolidinas (agonistas del receptor activado por la proliferación de peroxisomas [PPAR], que activan la transcripción de genes que responden a la insulina) previno los cambios asociados a la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo y tuvo efectos significativos en las subpoblaciones de pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Efectos vasculares

En la enfermedad de Alzheimer, las lesiones vasculares y la inflamación del parénquima **perpetúan** el ciclo de agregación de proteínas y oxidación en el cerebro; los daños causados por golpes y lesiones de la materia blanca contribuyen en gran medida al deterioro cognitivo.

La enfermedad isquémica afecta a un **90%** de los pacientes con enfermedad de Alzheimer; en un tercio de las autopsias se hallan lesiones vasculares causantes de infartos importantes.

Por el contrario, un tercio de los casos de supuesta demencia vascular tiene una coincidencia anatomopatológica característica con la enfermedad de Alzheimer. Aunque clínica y radiográficamente se han identificado casos "puros" de demencia por enfermedad vascular, la mayoría de los casos de demencia son, en realidad, de carácter mixto. Las alteraciones anatomopatológicas generalizadas incluyen la angiopatía amiloide cerebral, que afecta a más del 90% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, las alteraciones capilares, la interrupción de la barrera hematoencefálica y los ateromas de los grandes vasos.

Ninguna de estas alteraciones explica por sí sola las reducciones simétricas del flujo de sangre en el cerebro de estos pacientes. Lo más probable es que reflejen la subutilización energética regional. Otra hipótesis sostiene que la depuración del Aß está alterada a lo largo de los canales perivasculares alterados y de la barrera hematoencefálica. La fuente de Aß vascular (en su mayoría formado por 40 aminoácidos) es heterogénea y está compuesta por neuronas, miocitos degenerados y la circulación. En los estudios in vivo se comprobó que los depósitos de amiloide en la pared de la arteriola aumentan la vasoconstricción. El Aß también es citotóxico para las células del músculo liso no endotelial, lo que confiere una predisposición a la hemorragia lobar en la edad avanzada. La hipótesis de "desacoplamiento neurovascular" propone que la desregulación del transporte del Aß a través de los capilares de la barrera hematoencefálica es causada por la expresión de un desequilibrio de las proteínas relacionadas con los receptores de lipoproteínas de baja densidad y los receptores de los productos finales de la glicación avanzada, mediados por el flujo y el reflujo del Aß, respectivamente.

Con respecto a la profilaxis contra el accidente cerebrovascular en la enfermedad de Alzheimer hay pocos tratamientos específicos para las alteraciones vasculares. En un estudio de observación se comprobó que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina reducen el deterioro cognitivo anual. Los pacientes con hipertensión que están recibiendo dicha medicación tienen menos características neuropatológicas de la enfermedad de Alzheimer.

El ácido fólico reduce los niveles de homocisteína y puede disminuir el riesgo de enfermedad de Alzheimer, pero no mejora la cognición ya establecida. En la actualidad, se está desarrollando un estudio en fase 2 de los inhibidores de los receptores de los productos de la glicación avanzada en las enfermedades de Alzheimer leva a moderada. Se ha expresado preocupación por la seguridad de la inmunoterapia Aß debido al posible aumento del amiloide vascular, las microhemorragias y el edema vasogénico, ya que el flujo del Aß hacia los vasos está estimulado.

Inflamación

La microglía activada y los astrocitos reactivos se localizan en las placas fibrilares mientras que los marcadores bioquímicos están elevados en el cerebro. Inicialmente, se produce la fagocitosis de la microglia y el Aß se degrada. Sin embargo, la activación crónica de la microglia libera quimiocinas perjudiciales—en particular, la interleucina-1, la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α).

En común con las células vasculares, la microglia expresa receptores de los productos finales de la glicación avanzada, que al unirse al Aß amplifican la generación de citocinas, glutamato y nítrico oxide. En estudios experimentales, las quimiocinas promueven la migración de monocitos de la sangre periférica hacia el cerebro con placas. El Aß fibrilar y la activación glial también estimulan la vía clásica del complemento. Los ovillos y las placas contienen los productos de degradación del complemento C1q y C5b-9, lo que indica la acción de la opsonización y la autólisis. La astroglia

estimulada también libera reactantes de fase aguda como la antiquimotripsina a-1, la macroglobulina a-2 y la proteína C-reactiva, los cuales pueden agravar y mejorar la enfermedad de Alzheimer.

Aunque los procesos inflamatorios (y oxidativos) intervienen en la ruptura de los vasos de la barrera hematoencefálica, no es seguro que esto provoque la afluencia de monocitos o amiloide hacia la circulación en los seres humanos. El papel contradictorio de la microglía—la eliminación del Aß y la liberación de moléculas proinflamatorias, complica el tratamiento. Se ha comprobado que los **antiinflamatorios no esteroides** reducen el riesgo de enfermedad de Alzheimer y retrasan la progresión de la enfermedad, pero solo en estudios de observación prospectivos. Los mecanismos de acción incluyen la reducción selectiva de $A\beta_{42}$, la inhibición de la ciclooxigenasa-2 o del receptor de prostaglandina E2, la estimulación de la fagocitosis por la microglia y la activación del PPAR-γ (receptor activado por el peroxisoima proliferador- γ). Estudios aleatorizados recientes con antiinflamatorios no esteroideos y un trabajo con un derivado, el tarenflurbil, no hallaron pruebas de la reducción del riesgo de enfermedad de Alzheimer o de la progresión del deterioro cognitivo. Además de la inmunización Aß, están en estudio diferentes inhibidores del TNF-α y del complemento y bloqueantes de los factores y agentes que promueven la fagocitosis.

Calcio

La pérdida de la regulación del calcio es común a varios trastornos neurodegenerativos. En la enfermedad de Alzheimer, las concentraciones elevadas de calcio en el citosol **estimulan** la agregación de Aß y la amiloidogénesis. Las presenilinas modulan el equilibrio del calcio. Las mutaciones de presenilina causan alrededor de la mitad de los pocos casos de enfermedad de Alzheimer (<1%) que son de aparición temprana, tipo familiar.

Estas mutaciones podrían interrumpir la homeostasis del calcio en el retículo endoplásmico. Sin embargo, el principal efecto de las mutaciones es el aumento de los niveles Aβ42, que a su vez, aumenta los depósitos de calcio en retículo endoplásmico y la liberación de calcio en el citoplasma. No obstante, no está claro cuál es la importancia de estos mecanismos en la enfermedad de Alzheimer esporádica.

Se cree que el estado crónico excitatorio por la activación (glutaminérgica) de los receptores de aminoácidos agrava el daño neuronal en la fase tardía de la enfermedad de Alzheimer. El glutamato aumenta el calcio en el citosol, lo que a su vez estimula la liberación de calcio de los canales del retículo endoplásmico.

Sin embargo, la evidencia del mecanismo del exceso de aminoácidos excitatorios en la enfermedad de Alzheimer es poca. Las formas de Aß independientes del voltaje, los canales de cationes en la membrana lipídica, dan como resultado la captación del calcio y la degeneración en neuritis. Indirectamente, el glutamato activa los canales de calcio dependientes del voltaje. El bloqueante de los canales de calcio MEM 1003 dependientes del voltaje se halla en vías de estudio en fase 3: La memantina, un antagonista de los receptores del glutamato (*N*-methyl-d-aspartato), está aprobada por la Food and Drug Administration.

Déficit del transporte axónico

Otro trastorno interno que probablemente es más un efecto que una causa de la enfermedad de Alzheimer es la reducción del transporte de las cargas de proteínas importantes para la sinapsis. Los motores moleculares de la familia de las quinesinas conducen a las vesículas y las mitocondrias destinados a la terminal sináptica a lo largo de los microtúbulos axónicos.

La proteína 5 de cadena pesada de la superfamilia de las quinesinas asociada a la quinesina de cadena liviana 1 facilita el transporte anterógrado

“rápido". Tau forma los puentes que mantienen la separación crítica entre los microtúbulos.

El enigma de la enfermedad de Alzheimer se entrelaza con el difícil objetivo de encontrar la función biológica de la proteína precursora del amiloide. Fue muy emocionante cuando se comprobó que la proteína precursora del amiloide, la BACE-1, y la presenilina 1 se someten al transporte rápido en los campos terminales donde se liberan Aß y otros derivados proteolíticos.

El deterioro del transporte genera proteínas precursoras del amiloide, vesículas y acumulación de quinesina en los axones hinchados, deposición del Aß local y neurodegeneración. Sin embargo, no está claro si la proteína precursora del amiloide funciona como un receptor de vesículas para el complejo de proteínas motor. Por otra parte, los estudios sobre la proteína precursora del amiloide en ratones con deficiencia de proteínas, viables, y solo con sutiles defectos sinápticos y de aprendizaje, no han hallado evidencia de un papel especial.

No obstante, la distribución anatómica de las alteraciones anatomopatológicas de la enfermedad de Alzheimer sugiere que los microtúbulos son disfuncionales, puesto que Tau está principalmente perturbada en las proyecciones de la corteza. Además, los defectos en las vías de la materia blanca se observan en todas las etapas de la enfermedad de Alzheimer y en los modelos animales.

La interrupción farmacológica de los microtúbulos y la inhibición de las fosfatasas Tau causan hinchazón axónica y falla sináptica similares. Dado que el paclitaxel revierte estos defectos en el ratón, se están investigando los inhibidores de la polimerización de Tau, las vacunas de péptidos fosfotau y otros estabilizadores de los microtúbulos.

Reingreso aberrante al ciclo celular

Acompañando a las desregulaciones secundarias del calcio y el transporte, se ha postulado que en la enfermedad de Alzheimer existe un fallo en la supresión normal del ciclo celular. Los marcadores de este proceso de halla presentes en todas las etapas de la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo leve, pero son más prominentes en el límite de la fase G_1-S. Esto puede progresar a la terminación de la replicación del ADN, dando como resultado neuronas tetraploides y la activación de las ciclinas mitóticas, pero las mitosis están ausentes.

Las proteínas inhibidoras de las cinasas dependientes de la ciclina que mantienen la salida al ciclo celular también están perturbadas en la enfermedad de Alzheimer. El estrés oxidativo y los agentes nocivos para el ADN, como el Aß y el carboxilo-terminal de 99 aminoácidos BACE-1 y el producto C99, inician la replicación del ADN y la muerte de las neuronas cultivadas.

El acontecimiento desencadenante de la reentrada del ciclo celular en la enfermedad de Alzheimer se desconoce. Por otra parte, no está claro si es patógeno o simplemente refleja una respuesta de supervivencia a la reparación del ADN dañado.

Metabolismo del colesterol

Una hipótesis atractiva es la presencia de un **defecto en el metabolismo** del colesterol, ya que une el riesgo genético de la apolipoproteína E (APOE), la producción de amiloide, la agregación y la vasculopatía. Sin embargo, también faltan pruebas para esta hipótesis. El colesterol es un componente de las membranas neuronales de riesgo genético y se concentra en las islas esfingolipídicas denominadas "balsas de lípidos."

Estas balsas están ordenadas en plataformas para el montaje de β-secretasas y γ-secretasas y el procesamiento de la proteína precursora del

amiloide Aβ. Cuando el exceso de colesterol esterificado disminuye el turnover de la membrana lipídica se promueve la generación y la agregación del de Aß como así su eliminación del cerebro.

Las APOE derivadas de la glía son las principales transportadoras de colesterol en el cerebro. Un importante factor determinante del riesgo de aparición tardía de la enfermedad de Alzheimer es la isoforma de APOE de patrón hereditario (apoE2, apoE3, o APOE4); un alelo E4 único aumenta el riesgo por un factor de 4, y dos alelos E4 aumentan el riesgo por un factor de 19. APOE4 no es solo un acompañante patológico de la promoción de la deposición de Aß y la fosforilación de Tau, sino también es el menos efectivo de los tres en la promoción del turnover normal de la membrana lipídica y la incorporación de partículas de lipoproteína.

En la edad mediana, los niveles elevados de colesterol sérico aumentan el riesgo de enfermedad de Alzheimer. En los estudios de observación, se ha comprobado que el uso de estatinas se asocia con un riesgo reducido. Las estatinas parecen reducir la cantidad de colesterol en la membrana. Otras acciones de las estatinas que no dependen del colesterol son la reducción de la inflamación y de los isoprenoides y la regulación hacia arriba de la α-secretasa y la función vascular.

Un estudio prospectivo de estatinas mostró mejoras cognitivas en los pacientes con enfermedad de Alzheimer leve, pero un ensayo multicéntrico reciente no obtuvo los mismos resultados. Así, el beneficio de las estatinas sigue siendo controvertido. Un enfoque farmacológico alternativo es limitar la esterificación del colesterol. También se ha estudiado el mejoramiento de la membrana biofísica y de la función, a través de la ingestión de suplemento de ácidos grasos n-3. [20]

2.1.7 Curso de la enfermedad

Hasta llegar a presentar una demencia causada por la Enfermedad de Alzheimer, los pacientes pasan por diferentes etapas. Inicialmente, el paciente no presenta ningún trastorno y, debido a la conjunción de determinados factores genéticos, la exposición a factores de riesgo ambientales y los estilos de vida que han seguido a lo largo de los años, evoluciona de una etapa de cerebro susceptible a una etapa subclínica. Durante ésta, aparecen las primeras lesiones en el parénquima cerebral y se producen cambios sistémicos, aunque no se detecta un deterioro cognitivo. Si el cuadro progresa, se pasa a la dase de deterioro cognitivo leve y, posteriormente, a la demencia.[19]

2.1.7.1 Enfermedad de Alzheimer leve

A medida que la enfermedad va avanzando, la pérdida de la memoria continúa y surgen cambios en otras capacidades cognitivas. Los problemas pueden incluir perderse, dificultad para manejar el dinero y pagar las cuentas, repetir las preguntas, tomar más tiempo para completar las tareas diarias normales, juicio deficiente y pequeños cambios en el estado de ánimo y en la personalidad. Las personas frecuentemente son diagnosticadas durante esta etapa. [16]

2.1.7.2 Enfermedad de Alzheimer moderada

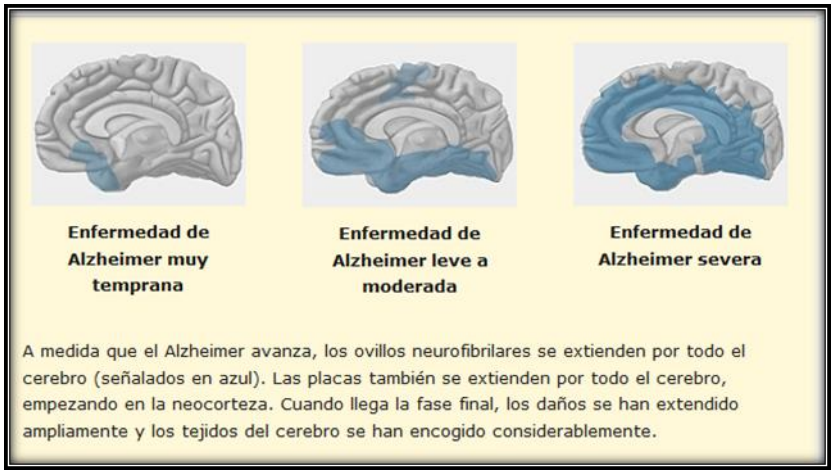
En esta etapa, el daño ocurre en las áreas del cerebro que controlan el lenguaje, el razonamiento, el procesamiento sensorial y el pensamiento consciente. La pérdida de la memoria y la confusión aumentan, y las personas empiezan a tener problemas para reconocer a familiares y amigos. Tal vez no puedan aprender cosas nuevas, llevar a cabo tareas que incluyen múltiples pasos (tales como vestirse) o hacer frente a situaciones nuevas. Es

[16] (Spring, 2008)

posible que tengan alucinaciones, delirio y paranoia, y quizás se comporten impulsivamente. [22]

2.1.7.3 Enfermedad de Alzheimer severa

Al llegar a la etapa final, las placas y ovillos se han extendido por todo el cerebro y los tejidos del cerebro se han encogido considerablemente. Las personas que padecen de una enfermedad de Alzheimer severa no pueden comunicarse y dependen completamente de otros para su cuidado. Cerca del final, la persona quizás pase en cama la mayor parte o todo el tiempo a media que el cuerpo va dejando de funcionar. [22]



FUENTE: (Spring, 2008)

2.1.8 Manifestaciones clínicas

Los problemas de la memoria son una de las primeras señales del Alzheimer. Algunas personas que tienen problemas de la memoria tienen una condición llamada deterioro cognitivo leve de tipo amnésico (DCL o MCI en inglés). Las personas afectadas con este deterioro tienen más problemas de los que normalmente tienen las personas de su misma edad, pero sus síntomas no son tan severos como los de aquellas que tienen la enfermedad. Cuando son comparadas con personas que no tienen DCL, la mayoría de las personas que sí lo tienen terminan desarrollando el Alzheimer.

Otros cambios también pueden ser señal de las etapas muy tempranas de la enfermedad. Por ejemplo, imágenes del cerebro y estudios de marcadores biológicos de personas que tienen Deterioro Cognitivo Leve y de personas que tiene un historial familiar de padecimiento de Alzheimer, han empezado a detectar cambios tempranos en el cerebro que son similares a los encontrados en esta enfermedad. Estos resultados tendrán que ser corroborados por otros estudios, pero parecen ser prometedores. Otros estudios recientes han descubierto vínculos entre algunos problemas de movimiento y el Deterioro Cognitivo Leve. Los investigadores también han notado vínculos entre algunos problemas con el sentido del olfato y problemas cognitivos.

Estos resultados ofrecen la esperanza de que algún día podamos tener las herramientas que podrían ayudar a detectar la enfermedad de Alzheimer temprano, delinear el curso de la enfermedad y monitorear la respuesta a los tratamientos. [22]

La Enfermedad de Alzheimer es un trastorno progresivo e insidioso que se caracteriza por deterioro de la memoria episódica, la presencia de afasia, apraxia y agnosia y síntomas cognitivos que afectan al juicio, la toma de decisiones y la orientación. Sus signos característicos incluyen la presencia de placas seniles, haces neurofibrilares y déficit colinérgico cerebral. Estos signos son más graves en los casos de comienzo temprano de la enfermedad en comparación con aquellos de demencia senil. En los pacientes más jóvenes con Enfermedad de Alzheimer se observa una fuerte correlación entre la gravedad de la demencia y la densidad de placas y haces neurofibrilares; esto no sucede entre los pacientes de edad avanzada. Aún no se ha establecido si la Enfermedad de Alzheimer de comienzo temprano es la misma entidad que la demencia senil.

El proceso neurodegenerativo comenzaría entre 20 a 30 años antes de las

manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Alzheimer. La fase clínica inicial, conocida como “deterioro cognitivo leve”, se caracteriza por la pérdida de la memoria y un índice de conversión a Enfermedad de Alzheimer con demencia clínica del 10% a 15% anual. El subtipo predominantemente amnésico de deterioro cognitivo leve constituiría un estadio de transición entre el envejecimiento normal y la Enfermedad de Alzheimer. [17]

Sintetizando las manifestaciones clínicas:

- Síntomas esenciales

1. Pérdida progresiva de memoria
2. Afectación en al menos otra área de la de función cognitiva:
   a. Alteración en pensamientos abstractos
   b. Alteración en el juicio
   c. Alteración de la visión visuoespacial
   d. Alteración del lenguaje
   e. Apraxia
   f. Agnosia
   g. Cambio de personalidad
3. Alteración de la vida social
4. Conciencia conservada (ausencia de delirio).

FUENTE: (Martin, 2002)

- Síntomas conductuales y alteraciones psicológicas [18]

GRUPO I (Más frecuentes y Más molestos)	GRUPO II (Moderadamente frecuentes)	GRUPOIII (Menos frecuentes controlables)
Psicológicos	**Psicológicos**	
Ideas delirantes	Identificaciones erróneas	
Alucinaciones		
Depresión		
Insomnio		
Ansiedad		
Conductuales	**Conductuales**	**Conductuales**
Agresividad física	Falta de motivación	Llanto
Vagabundeo	Agitación	Lenguaje malsonante
Inquietud	Desinhibición	Preguntas repetitivas
	Gritos	Seguir a otro
	Conducta inapropiada	

FUENTE: (Martin, 2002)

[17] (Blennowk, 2010)
[18] (Martin, 2010)

2.1.9 Diagnostico

Se efectúa a partir de la historia clínica y la evaluación clínica, neurológica y psiquiátrica.

En la anamnesis:

Antecedentes familiares y personales.

- Historia actual:
  - Síntomas cognitivos
  - Trastornos de conducta o personalidad
  - Síntomas o signos neurológicos
  - Repercusión funcional
- Evolución:
  - Aguda, subaguda, insidiosa
  - Estacionario, progresivo, fluctuante
  - Ritmo de progresión
  - Empeoramientos recientes

FUENTE: (Martin, 2002)

En los estadios tempranos, la evaluación neuropsicológica es útil para obtener signos objetivos de trastorno amnésico. Es necesario efectuar análisis de laboratorio para identificar causas secundarias de demencia, habituales entre los individuos ancianos. Para excluir otras causas de demencia –como los tumores cerebrales, hematomas subdurales y alteraciones vasculares– es fundamental la utilización de técnicas de diagnóstico por imágenes, como la tomografía computarizada o la resonancia magnética.

El diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer probable requiere la exclusión de otras causas de demencia. La precisión diagnóstica es relativamente baja, aun para los pacientes evaluados por períodos prolongados. Además, los criterios diagnósticos existentes no especifican el modo de proceder ante enfermedad cerebrovascular concomitante, lo que resulta en inconsistencias diagnósticas.

El método de referencia para confirmar el diagnóstico es la anatomía patológica. [23]

Los criterios para el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer fueron establecidos en 1984. En los últimos 27 años, ha quedado suficientemente claro que la patología de la enfermedad de Alzheimer puede evolucionar años antes de que la demencia sea reconocida.

El concepto de deterioro cognitivo leve (DCL) ha sido un foco de atención desde finales de la década de 1990 y se refiere al deterioro gradual de la función cognitiva que precede al punto en el que interfiere en forma significativa en las actividades diarias, pero la patología de la Enfermedad de Alzheimer es cumulativa. Por otra parte, hay cada vez más evidencia de que los procesos fisiopatológicos de la Enfermedad de Alzheimer están presentes en algunos individuos que tienen cognición normal o solo un deterioro mínimo (fase preclínica). Por lo tanto, ha quedado claro que hay un espectro (desde el estado preclínico hasta el Deterioro Cognitivo Leve y la demencia) en el que la enfermedad está evolucionando.

En el año 2009 se llegó a un consenso amplio académico y de la industria en cuanto a que los criterios diagnósticos deben ser revisados para incorporar los avances científicos en el campo de la Enfermedad de Alzheimer. En respuesta a este imperativo, el National Institute of Aging y la Alzheimer´s Association establecieron por separado tres grupos de trabajo. A uno de ellos se le asignó la tarea de formular los criterios de diagnóstico clínico y de investigación para la fase de demencia de la Enfermedad de Alzheimer. Al segundo grupo se le pidió que se centrarse en los criterios de diagnóstico clínico y de investigación para la fase de pre-demencia sintomática o

Deterior Cognitivo Leve. El tercer grupo se ocupó de proponer una agenda de investigación para la fase preclínica asintomática de esta enfermedad. [19]

2.1.9.1 Criterios clínicos para la demencia de la enfermedad de Alzheimer

Estos criterios recientemente publicados son similares a los descritos en el año 1984.

Los criterios clínicos básicos para la demencia de Alzheimer incluyen:

- Un comienzo insidioso de meses o años, no de horas o días.
- Una historia clara de progresión del deterioro cognitivo, que generalmente se obtiene de un informante, confirmado en lo posible por pruebas neuropsicológicas.
- La presentación amnésica evidente (la mayoría de las formas comunes - implica un deterioro episódico de la memoria, tal como la capacidad de aprender y retener nueva información) o no amnésica (compromiso inicial de otros dominios cognitivos como el lenguaje, las funciones ejecutivas como la discapacidad de razonamiento y planificación y, la resolución de problemas) en la historia del paciente y el examen. [25]

2.1.9.2 Criterios clínicos para el deterioro cognitivo leve por enfermedad de Alzheimer

El concepto de Deterioro Cognitivo Leve no existía hace 26 años. Y representan a aquellos que tienen algún deterioro cognitiva que no ha progresado a la demencia. Los criterios clínicos principales son:

[19] (Guy, 2011)

- La preocupación por alteraciones en la cognición, que pueden ser identificados por el paciente, un informante, o el médico
- El deterioro en uno o más dominios cognitivos que excede el nivel esperado para la edad o la educación del paciente.
- La conservación de la independencia en las actividades funcionales de la vida diaria con algunos problemas potenciales leves más complejos que requieren solo una ayuda mínima.
- No demencia. El grado de disminución de la cognición y la función no es consecuencia de la demencia. No hay puntos de transición exacta que definan cuándo un individuo ha progresado desde la fase de Deterioro Cognitivo Leve a la fase de demencia. Se trata de una cuestión de criterio clínico
- Al igual que con la demencia, existen causas de Deterioro Cognitivo Leve que no derivan de la Enfermedad de Alzheimer. Es necesario descartar otras enfermedades sistémicas y cerebrales que pueden alterar las funciones cognitivas, tales como la enfermedad vascular, otras enfermedades neurodegenerativas y la depresión. [25]

2.1.9.3 Criterios clínicos para la enfermedad de Alzheimer preclínica

No hay criterios clínicos para la fase preclínica de la Enfermedad de Alzheimer. Esta fase se define principalmente por los cambios en los biomarcadores, y en la actualidad está considerada exclusivamente en los estudios de investigación. Estos biomarcadores no han demostrado ser sensibles o lo suficientemente específicos para su uso clínico y no existen tratamientos para la Enfermedad de Alzheimer preclínica.

Biomarcadores. El aspecto más novedoso de los 3 grupos de recomendaciones es la aplicación de biomarcadores, que son las medidas de un fluido biológico o de hallazgos de imagen que se relacionan

sistemáticamente con la presencia y la progresión del proceso de la enfermedad subyacente.

Los biomarcadores para la Enfermedad de Alzheimer incluyen 2 categorías principales:

- *Biomarcadores que reflejan la acumulación del péptido amiloide ß (Aß).* El Aß es un componente de las placas encontradas durante la autopsia y que son diagnósticas de EA. Actualmente hay 2 biomarcadores de Aß:
  - La detección de niveles bajos de Aß en el líquido cefalorraquídeo (LCR)
  - La acumulación de un agente de imagen amiloide anormal en la tomografía por emisión de positrones.

- *Biomarcadores biológicos de daño neuronal.* Hay 2 clases:
  - Los relacionados con la detección de τ, que es un componente de los ovillos que son diagnóstico de EA hallados durante la autopsia.
  - Medidas de imágenes que reflejan la lesión neuronal.

El aumento de τ en el LCR (tanto la τ total como la τ fosforilada) se observa típicamente en la Enfermedad de Alzheimer, pero también ocurre en otros trastornos neurológicos, por lo que es menos específico para la Enfermedad de Alzheimer que el Aß. Las medidas de la formación de imágenes que reflejan el daño neuronal incluyen la disminución de la recaptación de fluorodesoxiglucosa en la tomografía por emisión de positrones que siguen un patrón topográfico específico con compromiso de la corteza temporoparietal; atrofia estructural en la resonancia magnética con un patrón topográfico específico, con compromiso de la corteza de los lóbulos temporales medial, basal y lateral, la corteza parietal medial, o ambos.

Los nuevos criterios incorporan un modelo hipotético que propone que la aparición y progresión de los biomarcadores de Enfermedad de Alzheimer siguen un patrón temporal ordenado. Hay mucha evidencia de que los biomarcadores amiloides se vuelven anormales al menos 10 años antes del primer síntoma clínico.

Posteriormente, los biomarcadores de daño neuronal se tornan dinámicos. Algunos estudios sugieren que esto podría suceder poco antes de la aparición de los primeros síntomas clínicos y de que se produzca la progresión de los síntomas clínicos en estrecho paralelismo con el empeoramiento de los biomarcadores de la lesión neuronal. Aunque esto no prueba que el Aß sea el factor desencadenante de la enfermedad, sí sugiere que estas diferentes categorías de biomarcadores parecen ofrecer diferentes tipos de información sobre el progreso de la enfermedad en el cerebro.

Los informes del grupo de trabajo recomiendan que los biomarcadores sean utilizados con 2 propósitos:

- Para mejorar la seguridad de que la enfermedad causante es la Enfermedad de Alzheimer.
- Para estimar la probabilidad de la progresión a la siguiente fase de la enfermedad (por ejemplo, del Deterioro Cognitivo Leve a la demencia).

Sin embargo, el conocimiento de los biomarcadores aún está en evolución. Pocos son los estudios que han examinado los biomarcadores en la comunidad. Por otra parte, aún no hay una estandarización de las técnicas y los niveles entre los laboratorios en cuanto al Aß en el LCF y la τ. Por estas razones, actualmente, los biomarcadores deben ser utilizados principalmente para la investigación y no para la práctica clínica. [25]

Reunimos los criterios diagnósticos

Criterios DSM-IV[12] para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer:

A.- Desarrollo de deficiencia cognitiva múltiple manifestada por:

A1.- Alteración de la memoria
A2 – Una o más de las siguientes alteraciones cognitivas:
A.2.1.- Afasia
A.2.2- Apraxia
A.2.3.- Agnosia
A.2.4.- Alteración de las funciones ejecutivas

B.- Las alteraciones previas tienen una intensidad suficiente como para repercutir en el desarrollo de las actividades ocupacionales y/o sociales, y representan un deterioro con respecto a la capacidad previa de esas funciones.

C.- La evolución se caracteriza por instauración gradual y deterioro cognitivo continuo.

D.- Las alteraciones expresadas en A.1 y A.2 no se deben a lo siguiente:

D.1.- Otros trastornos del sistema nervioso central que puedan ocasionar un deterioro progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas (por ejemplo; enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, hematoma subdural, tumor cerebral…)

D.2.- Trastornos sistémicos que puedan ocasionar demencia (por ejemplo hipotiroidismo, deficiencia vitamina B12, ácido fólico o niacina, hipercalcemia, neurosífilis, SIDA)

E.- Las alteraciones no ocurren únicamente durante un síndrome confusional agudo.

El trastorno no es atribuible a una alteración psiquiátrica que pudiera justificar las manifestaciones como, por ejemplo una depresión mayor o una esquizofrenia.

2.1.9.4 Imágenes

En la enfermedad de Alzheimer los estudios neuroimagenológicos (CT e MRI) no señalan un perfil específico y propio e incluso son normales al principio de la enfermedad.

Más tarde se advierte atrofia cortical difusa y en la MRI se observa atrofia del hipocampo.

Los estudios imagenológicos permiten descartar otros trastornos como neoplasias primarias y secundarias; demencia por infartos múltiples, leuco encefalopatías difusas e NPH; también permite diferenciar a la enfermedad de Alzheimer de otros cuadros degenerativos con perfiles imagenológicos peculiares como demencia fronto temporal o *Creutzfeldt-Jakob disease*, CJD

Los estudios imagenológicos funcionales en la Enfermedad de Alzheimer indican deficiencia de la circulación e hipometabolismo en la corteza temporoparietal posterior.

Los trazos EEG en la enfermedad de Alzheimer son normales o exhiben una lentitud inespecífica. [20]

Uno de los grandes retos que afronta la ciencia es dar con la manera de detectar la enfermedad de Alzheimer de forma no invasiva y antes de que esté muy avanzada. Un pequeño trabajo ha tenido éxito empleando la tomografía de emisión de positrones (PET) para localizar en el cerebro de pacientes asintomáticos las placas que caracterizan esta demencia.

[20] (Harrison, 2008)

Las placas de beta amiloide son las lesiones cerebrales más características del Alzheimer, junto con los ovillos neurofibrilares formados por la acumulación de otra proteína, la 'tau'. Hace algo más de un año, la revista Archives of Neurology, hizo públicos los resultados de un experimento en el que se empleó el PET, junto con un marcador, el Pittsburgh B (PiB), para detectar las citadas placas. Entonces, los resultados obtenidos en vida del paciente se compararon con los exámenes realizados postmortem. [21]

2.1.9.5 Pruebas y escalas cognitivas

La evaluación del funcionamiento cognitivo debe incluir los dominios de atención, memoria, lenguaje y función visuoespacial y ejecutiva. También es importante contar con un examen físico y neurológico.

Las escalas breves que permiten evaluar el funcionamiento psíquico en la práctica clínica incluyen la MMSE, la Mini-Cog y la MOCA. El desempeño cotidiano puede valorarse mediante el *Functional Activity Questionnaire*.

Para evaluar la conducta es de utilidad aplicar el *Neuropsychiatry Inventory–Questionnaire* (NPI-Q), una versión abreviada. Otras herramientas empleadas con frecuencia son el *Cohen-Mansfield Agitation Inventory*, la escala *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease* y la *Cornell Scale for Depression in Dementia*.

La evaluación neuropsicológica permite apreciar el déficit cognitivo de los pacientes con Enfermedad de Alzheimer en comparación con individuos sanos de la misma edad. Además, puede ser útil para obtener el cociente intelectual y evaluar la memoria, el aprendizaje, el funcionamiento ejecutivo y psicomotor, y las habilidades construccionales.

[21] (Cristian, 2008)

En estudios clínicos también puede obtenerse información farmacoeconómica. Las escalas empleadas en los estudios clínicos para evaluar a los pacientes con Enfermedad de Alzheimer pueden requerir un tiempo de aplicación considerable. En este contexto, el funcionamiento cognitivo suele valorarse mediante la *Alzheimer's disease Scale cognitive portion* (ADAS-Cog). La *Neuropsychological Test Battery* también se utiliza en estudios clínicos efectuados en pacientes con EA leve a moderada. [22]

2.1.9.6 Avances tecnológicos para el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer

- CONFIRMAN LA RELACIÓN ENTRE UNA PROTEÍNA PROINFLAMATORIA Y EL ALZHEIMER

La revista Nature publica un trabajo que revela la relación del complejo proteínico NLRP3 con el Alzheimer. Esta molécula está implicada en fenómenos inflamatorios a través del llamado inflamasoma. En la enfermedad de Alzheimer, se ha visto que se da una activación crónica del inflamasoma y que NLRP3 podría estar bloqueando la eliminación del beta-amiloide, uno de los componentes patogénicos de la enfermedad y nocivo para las neuronas.

Los investigadores han trabajado con ratones transgénicos que desarrollan una patología similar al alzhéimer. En el modelo han observado que, cuando falta NLRP3, no se producen las alteraciones de memoria espacial, de comportamiento, de plasticidad sináptica y de densidad de espinas dendríticas en las neuronas piramidales del hipocampo de los animales transgénicos.

Además, los animales sin la proteína tenían menos depósitos de beta-amiloide en el hipocampo y la corteza cerebral.

[22] (Doctor, 2008)

NRLP3 tiene una función fundamental en mecanismos inflamatorios implicados en el alzhéimer. Los resultados indican que NRLP3 tiene una función fundamental en mecanismos inflamatorios del sistema nervioso central implicados en la disfunción conductual y cognitiva en la enfermedad de Alzheimer, así como un rol importante en la eliminación de las placas de amiloide.

También en muestras post mórtem: Los científicos estudiaron también el cerebro post mórtem de personas que habían padecido alzhéimer, y obtuvieron resultados que apuntan en la misma dirección, relacionando la molécula NRLP3 con la inflamación observada en esta enfermedad.

El trabajo, dirigido desde la Universidad de Bonn, ha contado con la colaboración española del área del Banco de Tejidos Neurológicos del Biobanco del IDIBAPS, que ha aportado muestras de tejido cerebral humano post mórtem procedentes de donantes con alzhéimer avanzado. Ellen Gelpí, responsable del Banco de Tejidos Neurológicos, se encuentra entre los firmantes del artículo.

La posible inhibición de NRLP3 con fármacos podría abrir una nueva puerta terapéutica para detener la progresión de la enfermedad. [23]

- ESTADOS UNIDOS APRUEBA UN REACTIVO PARA EL DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El diagnóstico precoz del alzhéimer está más cerca. La Agencia del Medicamento de EE UU (FDA) ha aprobado un reactivo que puede ayudar a identificar la enfermedad en sus primeras fases. Se trata de un contraste para utilizar junto a técnicas de imagen, ya que lo que hace es que marca una proteína típica de esta enfermedad neurodegenerativa.

[23] (Michael, 2012)

En concreto, el producto, llamado flobetapir, es radiactivo, y está diseñado para unirse a las proteínas beta-amiloides características de la enfermedad, que sería visible mediante PET (tomografía por emisión de positrones). Estas proteínas forman placas en las personas con alzhéimer, por lo que su detección puede servir para ver si empiezan a acumularse, y su evolución.

Actualmente no hay una prueba que permita diagnosticar el alzhéimer por sus características físicas. Para indicarlo, se utilizan más bien parámetros de conducta. Si se quiere tener una certeza del 100%, hay que mirar dentro del cerebro mediante una necropsia (y, por tanto, después del fallecimiento).

La causa del alzhéimer no se conoce, pero sí que están muy identificadas dos proteínas asociadas: las beta-amiloides y las tau, que en ambos casos tienden a acumularse en el cerebro (unas fuera de las neuronas y otras fuera, respectivamente), aunque todavía ni siquiera está claro si son causa o efecto de la enfermedad. Hay pruebas en ensayo como medir estas proteínas en el líquido cefalorraquídeo, pero todavía no son concluyentes.
La FDA advierte que esta nueva técnica puede servir para identificar el alzhéimer y otras formas de deterioro cognitivo, pero que no es un diagnóstico 100% fiable. Otras personas sanas también pueden dar positivo, y hay otras formas de deterioro que también presentan acumulación de placas.

La sustancia la fábrica una empresa de Filadelfia, Avid Radiopharmaceuticals. Entre sus reacciones adversas están dolor de cabeza, dolores musculo esqueléticos, fatigas y náusea. Además, hay que tener en cuenta las complicaciones asociadas al manejo de productos radiactivos.

Se calcula que solo en España hay unas 800.000 personas con alzhéimer.

El diagnóstico precoz se considera clave para frenar la evolución de la enfermedad, sobre todo porque la patología, de momento, no tiene cura. [24]

- HALLAN SEÑALES DE ALZHEIMER EN CEREBROS JOVENES

Unos científicos han descubierto la evidencia más temprana conocida de Alzheimer en personas que portan una mutación genética que provoca una forma de la enfermedad que se inicia a una edad temprana.

Los hallazgos de los dos estudios podrían mejorar la comprensión sobre cómo y por qué el Alzheimer avanza, y posiblemente llevar a una detección más temprana de la enfermedad y a mejores tratamientos, según los investigadores.

En un estudio, los investigadores realizaron escáneres cerebrales y otras pruebas en 44 adultos jóvenes de 18 a 26 años de edad, en Columbia. Veinte de ellos portaban una mutación en un gen llamado presenilina 1 (PSEN1) que hace que el Alzheimer se desarrolle a una edad inusualmente temprana, y 24 no portaban la mutación. Ninguno de los participantes mostraba señales de declive mental en el momento en que se realizó el estudio.

Hubo diferencias notables en la estructura y la función cerebrales entre los adultos jóvenes con la mutación en el PSEN1 y los que no la portaban. Los participantes con la mutación PSEN1 tenían una mayor actividad en unas regiones del cerebro conocidas como hipocampo y parahipocampo, y menos materia gris en ciertas áreas del cerebro.

Además, el líquido cefalorraquídeo de los adultos jóvenes con la mutación PSEN1 tenía niveles más altos de la proteína beta amiloidea, que es un

[24] (Emilio, 2012)

componente de las placas amiloideas del cerebro que se asocian con la enfermedad de Alzheimer.

En promedio, las personas con la mutación PSEN1 comienzan a mostrar síntomas de declive mental a los 45 años. Este estudio muestra que, en estas personas, los biomarcadores son evidentes al menos veinte años antes de la aparición de los primeros síntomas. Eso es antes de lo que ha hallado cualquier otro estudio anterior.

El estudio aparece en la edición del 5 de noviembre de la revista The Lancet Neurology.

"Estos hallazgos sugieren que los cambios cerebrales podrían comenzar muchos años antes del inicio clínico de la enfermedad de Alzheimer, e incluso antes del inicio de la deposición de placas amiloideas. Plantean nuevas preguntas sobre los cambios cerebrales más precoces que tienen que ver con la predisposición al Alzheimer, y hasta qué grado podrían ser intervenidos mediante terapias preventivas futuras", comentó en un comunicado de prensa de la revista el líder del estudio, el Dr. Eric Reiman, del Instituto Banner de Alzheimer, en Arizona.

En un segundo estudio, el mismo grupo de investigadores halló que las placas amiloideas comenzaban a acumularse en los cerebros de las personas que portaban la mutación PSEN1 a finales de la veintena.

Los hallazgos "ayudarán a preparar el terreno para la evaluación de tratamientos para prevenir la enfermedad de Alzheimer familiar, y con algo de suerte ayudarán a nuestra comprensión de las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, que es más común", escribieron los investigadores en el informe.

Nick Fox, profesor del Instituto de Neurología del Colegio Universitario de

Londres, escribió un comentario en la revista que acompañó al primer estudio.

"Estos hallazgos ponen en duda varios aspectos de nuestros modelos sobre la enfermedad de Alzheimer. Sugieren que los cambios neurodegenerativos ocurren más de veinte años antes del inicio de los síntomas, y un poco antes de lo que sugerían estudios anteriores de imágenes cerebrales de individuos en riesgo de enfermedad de Alzheimer hereditaria", escribió Fox.

"Se necesita más investigación, pero una interpretación de estos resultados podría ser que añaden a la evidencia creciente de que la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por un largo periodo pre sintomático de cambios lentamente progresivos que pueden potencialmente ser rastreados, abriendo así una ventana terapéutica para una intervención temprana". [25]

[25] (Robert, 2012)

2.1.10Tratamiento

Muchas intervenciones psicosociales son apropiadas para el síndrome clínico de demencia, independientemente de su etiología. En la práctica clínica, las primeras medidas a aplicar son las intervenciones no farmacológicas, en especial si los síntomas no causan problemas ni ponen en riesgo al paciente o a otras personas. Son muy importantes las intervenciones terapéuticas adaptadas a cada paciente y lograr una buena relación con la persona con demencia y sus cuidadores.

También es importante la continuidad de la atención clínica porque permite una apreciación global de los individuos. Por ejemplo, el reconocimiento de una persona de los cambios que se producen en su función cognitiva en relación con el tratamiento instituido y luego de la rehabilitación cognitiva pero esa evaluación del paciente puede ser difícil de evaluar en una persona con EA. [18]

2.1.10.1 Farmacológico

El tratamiento farmacológico fundamental de la EA son los inhibidores de la colinesterasa, los que poseen un efecto moderado pero importante mientras que el efecto modificador de los síntomas en una minoría de pacientes con EA.

Las revisiones de Cochrane demuestran que los inhibidores de la colinesterasa tienen un efecto de modificación del síntoma moderado pero de mérito en una minoría substancial de gente con la enfermedad de Alzheimer y son generalmente bien tolerados. La diferencia entre el tratamiento activo y el placebo se evidencia en tres puntos de una escala de 70, durante 6 meses.

Esto se compara aproximadamente a la declinación esperada durante el mismo período. Un 10% más de las personas que recibieron este fármaco

activo respondieron comparadas con las del grupo placebo. La eficacia es esencialmente la misma para los fármacos y la elección depende de la preferencia del médico, su dosificación en una sola dosis diaria (los 3 inhibidores de la colinesterasa en uso están en forma de parches) y la posibilidad de manipular la dosis (rivastigmina). La memantina es un antagonista glutamatérgico parcial que algunos trabajos han hallado efectivo en personas con demencia más grave. [18]

Existen varias **drogas** que están en diferentes estadios de desarrollo diseñadas con el propósito de modificar la progresión de la enfermedad. Las siguientes son algunas de las nuevas terapias actualmente en investigación:

- **Moduladores de la formación de Beta Amiloide**. La α-secretasa es una enzima fundamental en la formación del amiloide al actuar sobre la Proteína Precursora de Amiloide. Al limitar esta enzima se disminuiría la formación de Amiloide Beta y, potencialmente, sus posibles efectos deletéreos sobre las neuronas.
- **Bloqueantes de la agregación del Beta Amiloide** para evitar la formación de las placas de amiloide. Estos agentes se unirían a los oligómeros de Amiloide Beta y prevendrían que los mismos se agrupen dañando de esta manera la sinapsis neuronal.
- **Inmunoterapia** para mejorar el clearence de Beta Amiloide. Anticuerpos específicos pueden unirse al Beta Amiloide y promover su clearence del sistema nervioso central. Esto puede ser hecho tanto por la introducción de Amiloide Beta como antígeno de tal manera que el cuerpo produzca anticuerpos contra él (inmunoterapia activa) o mediante el uso de anticuerpos ya preformados (inmunoterapia pasiva).
- **Latrepirdine** (Dimebon). Antiguamente utilizado como un antihistamínico no selectivo en Rusia. En modelos animales demostró ser beneficioso. El mecanismo de acción no está del todo

claro, quizás podría actuar mejorando la función mitocondrial. La conclusión de un estudio de 18 meses de Dimebon mostró que el fármaco mejora la memoria y la cognición en pacientes con enfermedad de Alzheimer, posiblemente mediante la estimulación de la función de la mitocondria. Sin embargo, estos datos no pudieron ser replicados en un estudio que finalizó recientemente.

- **Inhibidores de la tau quinasa** para disminuir la formación de ovillos neurofibrilares. Varios aspectos sobre la proteína Tau han sido estudiados en animales. Básicamente los estudios se focalizaron en inhibir la tau quinasa y otros se encaminaron a mejorar la estructura de ensamble de los microtúbulos para impedir la destrucción y agregación de los mismos.

  Actualmente está en estudio el efecto del azul de metileno en la agregación de la proteína tau.

Aunque pacientes, familias e investigadores tienen la esperanza de encontrar nuevos tratamientos que curen la enfermedad de Alzheimer, puede ser erróneo suponer que la desaceleración significativa de la progresión de la enfermedad es aún posible en pacientes que ya muestran síntomas moderados. Algunos cambios que parecen alterar la función sináptica (conexión entre neuronas) requieren de años o décadas antes de que los síntomas de la enfermedad de Alzheimer aparezcan. [21]

MEMANTINA

La memantina es un antagonista dependiente del voltaje, de moderada afinidad por el receptor no competitivo N-metil D aspartato (NMDA), que bloquea el efecto de los niveles patológicamente aumentados de glutamato que pueden llevar a la disfunción neuronal. Esta fue la primera droga que demostró un beneficio clínico en el tratamiento de los pacientes con EA moderada a grave La memantina es un antagonista dependiente del voltaje, de moderada afinidad por el receptor no competitivo N-metil D aspartato

(NMDA), que bloquea el efecto de los niveles patológicamente aumentados de glutamato que pueden llevar a la disfunción neuronal.

Esta fue la primera droga que demostró un beneficio clínico en el tratamiento de los pacientes con EA moderada a grave La memantina es un antagonista dependiente del voltaje, de moderada afinidad por el receptor no competitivo N-metil D aspartato (NMDA), que bloquea el efecto de los niveles patológicamente aumentados de glutamato que pueden llevar a la disfunción neuronal. Esta fue la primera droga que demostró un beneficio clínico en el tratamiento de los pacientes con EA moderada a grave. [26]

En el 2007 se realizó un estudio cuyos resultados. Respecto de los pacientes que habían recibido placebo en la fase inicial del estudio, la titulación rápida durante 8 días de la memantina se asoció con una frecuencia superior de mareos y diarrea en comparación con la titulación tradicional de 22 días de duración. En cuanto al esquema de dosificación, la administración de 1 o 2 tomas diarias resultó similar.

De acuerdo con lo observado al final de la fase de mantenimiento, los pacientes tratados con memantina desde el comienzo del estudio presentaron puntajes significativamente mejores en la *Severe Impairment Battery* SIB que los que recibieron placebo. Esto se observó en las semanas 28, 80 y 134. Respecto del resultado de la ADCS-ADL-19, los pacientes tratados con memantina también presentaron resultados significativamente superiores, que se verificaron en las semanas 80 y 134.

Según refirieron los autores, los beneficios de la administración de memantina durante 3 años no se limitan a la esfera cognitiva, también incluyen el funcionamiento de los pacientes.

[26] (Doctor B. , 2007)

En relación con la seguridad de la terapia de mantenimiento con memantina, no se identificaron riesgos inesperados durante los 3 años de tratamiento con 10 mg del fármaco. La aparición y el tipo de efectos adversos fueron similares durante los diferentes períodos de estudio. Los más frecuentes fueron las caídas, seguidas de agitación, heridas accidentales e infecciones urinarias. [32]

2.1.10.2 No farmacológico

El tratamiento no farmacológico no es efectivo para modificar la pérdida de la memoria, aunque existen técnicas para su reentrenamiento. Tanto los inhibidores de la colinesterasa como la memantina producen una mejoría leve pero identificable en las actividades de la vida diaria. Los pacientes y sus cuidadores suelen informar que esa mejoría tiene un impacto positivo en sus vidas.[18]

La prevención es uno de los desarrollos recientes más interesantes en el campo de investigación de la demencia. La protección de las neuronas intactas es más factible que la reparación de las neuronas dañadas. Retrasar la aparición de la enfermedad de Alzheimer es un paso importante en la lucha contra la enfermedad. Si se pudiera retrasar cinco años, se reduciría drásticamente el número de personas con la enfermedad.

Por ejemplo, si normalmente se desarrolla la enfermedad a los 80 años, un retraso de cinco años significaría que no se desarrollará la enfermedad de Alzheimer hasta la edad de 85. En ese momento, los primeros síntomas serán menos molestos, y en el momento de la enfermedad en su estadio avanzado los pacientes estarían alcanzando su expectativa de vida. Se ha calculado que intervenciones capaces de producir un retraso modesto en la presentación de la enfermedad, por ejemplo 1 año, reducirían la prevalencia de la demencia entre 7% en 10 años y 9% en 30 años. Retrasar 5 años la aparición los síntomas podría reducir la prevalencia 40% en 10 años y 50% en 30 años.

Más años de escolaridad y el nivel socioeconómico de los padres durante la infancia parecen proteger contra el deterioro intelectual posterior posiblemente mediante el establecimiento de una "reserva cognitiva". La denominación “reserva cognitiva” es un constructo hipotético que se utiliza para explicar cómo, ante cambios neurodegenerativos que son similares en extensión y naturaleza, los individuos varían considerablemente en la severidad del deterioro cognitivo.

Se sugiere que la inteligencia, educación, nivel ocupacional, hábitos dietéticos, actividades placenteras, estilo de vida, educación en las primeras décadas de vida y el mantener la actividad intelectual en la edad adulta son componentes activos de la reserva cognitiva. Se piensa que la estimulación cerebral con una actividad intelectual continua y, sobretodo, desafiante, podría crear nuevas conexiones entre las neuronas y disminuir la muerte neuronal.

En suma, la estimulación intelectual, una dieta saludable, actividad física y tener una vida social activa han sido identificados como factores potenciales de protección en la mediana edad que pueden ayudar a mantener la reserva cognitiva en la vida adulta.

Controles de presión arterial, colesterol y lipoproteínas, glucosa en sangre, ácido fólico, vitamina B12 y el peso son vitales además de no fumar. Beber demasiado alcohol, o no beber alcohol en absoluto, son factores de riesgo.

Aunque muchos factores, como la edad y la predisposición genética, están fuera del control médico, existen numerosas estrategias que pueden ayudar a reducir el riesgo de deterioro cognitivo. Investigaciones futuras deben conducir a un mejor conocimiento sobre los factores de riesgo y apuntar a estrategias más específicas para promover el mantenimiento de las capacidades cognitivas. [21]

5.2.11. Cuidado de los pacientes con Enfermedad de Alzheimer

Cuidar en la casa a una persona que tiene la enfermedad de Alzheimer es una tarea difícil y algunas veces puede volverse agobiante. Cada día trae nuevos desafíos porque la persona encargada de proporcionar los cuidados tiene que enfrentarse a los cambios en el nivel de capacidad y a los nuevos patrones de conducta de la persona que tiene Alzheimer. Las investigaciones han demostrado que las personas que proporcionan cuidados frecuentemente tienen ellas mismas mayor riesgo de desarrollar depresión y otras enfermedades, sobre todo si no reciben apoyo adecuado de la familia, los amigos y la comunidad.

Una de las mayores dificultades que enfrentan las personas dedicadas a estos cuidados es el comportamiento difícil de las personas que están atendiendo. Las actividades básicas de la vida diaria tales como bañarse, vestirse o comer, frecuentemente se convierten en tareas difíciles de manejar, tanto para la persona que sufre de Alzheimer como para quien la atiende. Establecer un plan para cumplir con las actividades del día puede facilitar el trabajo de los encargados de cuidar a una persona que tiene Alzheimer. Muchas de las personas que proporcionan cuidados han descubierto que es conveniente utilizar estrategias para manejar las conductas difíciles y las situaciones estresantes.

Probando y aprendiendo, usted descubrirá que algunas de las siguientes sugerencias funcionan, mientras que otras no. Toda persona con Alzheimer es única y responderá de manera diferente, y cada persona cambia con el transcurso de la enfermedad. Haga lo mejor que pueda, y acuérdese de tomar descansos. [22]

Existen programas desarrollados para mantener a la persona con demencia activa, a fin de estimular aquellas áreas que todavía están preservadas, para enlentecer el declive cognitivo. Algunos de estos programas son:

- **Terapia de Orientación de la Realidad (OR)-** Es un programa que opera mediante la presentación de información relacionada con la orientación (tiempo, espacio y persona), lo cual se considera que proporciona a la persona una mayor comprensión de aquello que le rodea y posiblemente produce un aumento de la sensación de control y en la autoestima.
- **Terapia de reminisciencia (TR)-** Consiste en traer a la conciencia las experiencias pasadas y los conflictos sin resolver.
- **Las nuevas tecnologías como instrumentos para el entrenamiento cognitivo-** Se están desarrollando nuevas técnicas de entrenamiento cognitivo mediante programas interactivos con ordenadores.
- **Rehabilitación de memoria-** Las técnicas de rehabilitación de memoria en la enfermedad de Alzheimer se basan en el principio de que la pérdida de memoria se produce de una forma gradual, y su intensidad es muy variable en los estadios tempranos de la enfermedad, afectando inicialmente a la memoria episódica y a la memoria semántica. De esa forma se deduce que durante los estadios iniciales de la enfermedad, determinadas funciones mecánicas son susceptibles de estimulación y de intervenciones rehabilitadoras.
- **Ayudas de memoria no electrónicas-** El uso de ayudas externas como libros de notas, diarios, agendas, es otra estrategia útil en la rehabilitación neuropsicológica.
- **Ayudas de memoria electrónicas-** Empleo de agendas electrónicas portátiles y fáciles de manejar, que puedan transmitir vocalmente al paciente en el momento justo la información necesaria.

Existen otros talleres de psicoestimulación cognitiva como los talleres de psicoexpresión con musicoterapia, ritmo y coordinación, los juegos de activación física y esquema corporal, y la estimulación psicosocial con animales de compañía.

Crear un ambiente agradable y seguro.- Para mantener la calidad de vida del enfermo es necesario cuidarlo correctamente. En el tratamiento de los pacientes es recomendable intentar ponerse siempre en su lugar. Los siguientes consejos ayudarán a mantener una relación relajada con los pacientes:

- **Mantenga la comunicación** mediante frases cortas y simples. Emplee un tono cuidadoso, pero al mismo tiempo claro y determinado. Las informaciones importantes deben repetirse si es necesario, incluso varias veces.
- **La seguridad es importante**, la pérdida de coordinación física y de la memoria aumentan las posibilidades de lesionarse, por eso debe mantener su domicilio lo más seguro posible. Hay que evitar caídas y quemaduras.
- **Es importante mantener la independencia** de la persona el mayor tiempo posible. Ayuda a mantener la autoestima y disminuye la carga que deberá soportar el cuidador.
- **Hay que ser comprensivo y tolerante**, no reñir ni avergonzar al enfermo ante los demás. No hacer comentarios negativos.
- **Evite las discusiones sin sentido.** Cualquier tipo de conflicto causa estrés a la persona con la enfermedad.
- **Respetar los gustos y las costumbres** del paciente. Respetar las pequeñas cosas de cada día.
- **Ser receptivos** ante cualquier intento de comunicación por parte del paciente.

- **Expresar empatía,** es decir, comprender las emociones y sentimientos del paciente, identificándose con él
- **Es necesario corregir los defectos auditivos y visuales.**
- **Mantenga una buena higiene.**
- **Mantenga un correcto estado nutricional y una correcta hidratación.**
- **Establezca rutinas pero mantenga la normalidad.** La rutina evita la toma constante de decisiones, pero debe tratar a la persona de la misma manera que lo hacía antes de la enfermedad.
- **Incorpore ejercicio dentro de la rutina diaria,** proporciona beneficios tanto a la persona que padece la enfermedad como para el cuidador.
- **Los elogios son más útiles que las críticas.** Cuando el paciente reacciona bien pueden emplearse palabras, gestos afectivos o una sonrisa.
- **Conserve el buen humor**, ríase con la persona con EA y no de ella. El humor puede aliviar el estrés. [27]

[27] (Laura, 2011)

CAPÍTULO III:

3.1 MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

3.1.1 Descripción

La Evaluación Cognitiva Montreal (Montreal cognitive Assessment / MOCA) ha sido concebida para evaluar las disfunciones cognitivas leves. Este instrumento examina las siguientes habilidades: atención, concentración, funciones ejecutivas (incluyendo la capacidad de abstracción), memoria, lenguaje, capacidades visuoconstructivas, cálculo y orientación.

El tiempo de administración requerido es de aproximadamente diez minutos. El puntaje máximo es de 30; un puntaje igual o superior a 26 se considera normal. [28]

3.1.1.1 Instrucciones, puntuación e interpretación

Dentro del test examina las siguientes habilidades:

Alternancia conceptual: El examinador da las instrucciones siguientes, indicando el lugar adecuado en la hoja: “Me gustaría que dibuje una línea alternando entre cifras y letras, respetando el orden numérico y el orden alfabético. Comience aquí (señale el 1) y dibuje una línea hacia la letra A, y a continuación hacia el 2, etc. Termine aquí (señale la E).

Puntaje: Se asigna un punto si el paciente realiza la siguiente secuencia:

1 – A – 2 – B – 3 – C – 4 – D – 5 – E

Se asigna CERO si la persona no corrige inmediatamente un error cualquiera que este sea.

[28] (Dr, 2014)

Capacidades visuoconstructivas (Cubo): El examinador da las instrucciones siguientes, señalando el cubo: “Me gustaría que copie este dibujo de la manera más precisa posible”.

Puntaje: Se asigna un punto si se realiza el dibujo correctamente.

- El dibujo debe ser tridimensional
- Todas las líneas están presentes
- No se añaden líneas
- Las líneas son relativamente paralelas y aproximadamente de la misma longitud (los prismas rectangulares son aceptables)

Se asigna CERO si no se han respetado TODOS los criterios anteriores.

Capacidades visuoconstructivas (Reloj): Señalando el espacio adecuado, el examinador da las siguientes instrucciones: “Ahora me gustaría que dibuje un reloj, que incluya todos los números, y que marque las 11 y 10”.

Puntaje: Se asigna un punto por cada uno de los tres criterios siguientes:

- Contorno (1 pt.): El contorno debe ser un círculo con poca deformación. (p.ej. una leve deformación al cerrar el círculo)
- Números (1 pt.): Todos los números deben estar presentes, sin añadir ninguno; los números deben seguir el orden correcto y estar bien colocados; se aceptarán los números romanos, así como los números colocados fuera del contorno.
- Agujas (1 pt.): Las dos agujas deben indicar la hora correcta; la aguja de las horas debe ser claramente más pequeña que la aguja de los minutos. El punto de unión de las agujas debe estar cerca del centro del reloj.
- No se asignan puntos si no se han respetado los criterios anteriores.

Denominación: el examinador pide a la persona nombre cada uno de los animales, de izquierda a derecha.

Puntaje: Se asigna un punto por la identificación correcta de cada uno de los dibujos: (1) camello o dromedario (2) león (3) rinoceronte.

Memoria: El examinador lee una lista de 5 palabras a un ritmo de una palabra por segundo, luego de haber dado las siguientes instrucciones: "Ésta es una prueba de memoria. Le voy a leer una lista de palabras que debe recordar. Escuche con atención y, cuando yo termine, me gustaría que me diga todas las palabras que pueda recordar, en el orden que desee". El examinador lee la lista de palabras una primera vez y marca con una cruz (√), en el espacio reservado a dicho efecto, todas las palabras que el paciente repita. Cuando el paciente termine (se haya acordado de todas las palabras) o cuando no pueda acordarse de más palabras, el examinador vuelve a leer la lista de palabras luego de dar las siguientes instrucciones: "Ahora le voy a leer la misma lista de palabras una vez más. Intente acordarse del mayor número posible de palabras, incluyendo las que repitió en la primera ronda". El examinador marca con una cruz (√), en el espacio reservado a dicho efecto, todas las palabras que el paciente repita la segunda vez. Al final del segundo intento, el examinador informa al paciente que deberá recordar estas palabras, ya que tendrá que repetirlas más tarde, al final de la prueba.

Puntaje: Esta sección no se coteja (no recibe puntos).

Atención:

Secuencia numérica: El examinador lee una secuencia de cinco números a un ritmo de uno por segundo, luego de haber dado las siguientes instrucciones: "Le voy a leer una serie de números, y cuando haya terminado, me gustaría que repita estos números en el mismo orden en el que yo los he dicho".

Secuencia numérica inversa: El examinador lee una secuencia de 3 cifras a un ritmo de una por segundo, luego de haber dado las siguientes instrucciones: “Le voy a leer una serie de números, y cuando haya terminado, me gustaría que repita los números en el orden inverso al que yo los he dado”.

Puntaje: Se asigna un punto por cada una de las secuencias repetidas correctamente (N.B.: el orden exacto de la secuencia numérica inversa es 2-4-7).

Concentración: El examinador lee una serie de letras a un ritmo de una por segundo, luego de haber dado las instrucciones siguientes: “Voy a leerle una serie de letras. Cada vez que diga la letra ‘A’, dé un golpecito con la mano. Cuando diga una letra que no sea la A, no dé ningún golpecito”.
Puntaje: No se asigna ningún punto si se comete más de un error (ej., la persona da el golpecito con una letra equivocada o no da el golpecito con la letra ‘A’).

Substracción en secuencia de 7: el examinador da las instrucciones siguientes: “Ahora me gustaría que calcule 100 menos 7, y así sucesivamente: continúe restando 7 a la cifra de su respuesta anterior, hasta que le pida que pare”. El examinador puede repetir las instrucciones una vez más si lo considera necesario.

Puntaje: Esta prueba obtiene tres puntos en total. No se asigna ningún punto si ninguna substracción es correcta. 1 punto por 1 substracción correcta. 2 puntos por 2 o 3 substracciones correctas. 3 puntos por 4 o 5 substracciones correctas. Cada sustracción se evalúa individualmente. Si el paciente comete un error en la substracción y da una cifra errónea, pero substrae 7 correctamente de dicha cifra errónea, se asignan puntos, por ejemplo, 100 - 7 = 92 - 85 - 78 -71 –64. “92” es incorrecto, pero todos los números

siguientes son correctos. Dado que se trata de 4 respuestas correctas, el puntaje es de tres puntos.

Repetición de frases: El examinador da las instrucciones siguientes: “Ahora le voy a leer una frase y me gustaría que la repitiera a continuación: “El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala”. Acto seguido, el examinador dice: “Ahora le voy a leer una segunda frase y usted la va a repetir a continuación: “Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida”.

Puntaje: Se asigna un punto por cada frase repetida correctamente.
La repetición debe ser exacta. El examinador debe prestar atención a los errores de omisión, sustitución o adición.

Fluidez verbal: El examinador da las instrucciones siguientes: “Me gustaría que me diga el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra que le diga. Puede decir cualquier tipo de palabra, excepto nombres propios, números, conjugaciones verbales (p. ej. ‘meto’, ‘metes’, ‘mete’) y palabras de la misma familia (p.ej. ‘manzana’, ‘manzano’). Le pediré que pare al minuto. Está preparado? Ahora, diga el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra F”.

Puntaje: Se asigna un punto si el sujeto dice 11 palabras o más en un minuto.

Similitudes: El examinador pide a la persona que le diga qué tienen en común dos objetos presentados, ilustrándolo con el ejemplo siguiente: “¿En qué se parecen una manzana y una naranja?” Si el paciente ofrece una respuesta concreta, el examinador lo repite sólo una vez más: “Dígame en qué otro aspecto se parecen una manzana y una naranja”. Si el paciente no da la respuesta adecuada, diga: “Sí, y también en que las dos son frutas”. No dé otras instrucciones o explicaciones.

Después de la prueba de ensayo, el examinador pregunta: “Ahora dígame en qué se parecen un tren y una bicicleta”. No dé instrucciones o pistas suplementarias.

Puntaje: Se asigna un punto por cada uno de los dos últimos pares contestados correctamente. Se aceptan las siguientes respuestas: para tren/bicicleta - medios de transporte, medios de locomoción, para viajar; regla/reloj – instrumentos de medición, para medir. Respuestas **no** aceptables: para tren/bicicleta – tienen ruedas, ruedan; y para regla/reloj: tienen números.

Recuerdo diferido El examinador da las siguientes instrucciones: “Antes le leí una serie de palabras y le pedí que las recordase. Dígame ahora todas las palabras de las que se acuerde”. El examinador marca las palabras que el paciente recuerde sin necesidad de pistas, por medio de una cruz (√) en el espacio reservado a dicho efecto.

Puntaje: Se asigna un punto por cada una de las palabras **recordadas espontáneamente, sin pistas**.

Orientación: El examinador da las siguientes instrucciones: “Dígame en qué día estamos hoy”. Si el paciente ofrece una respuesta incompleta, el examinador dice: “Dígame el año, el mes, el día del mes (fecha) y el día de la semana”. A continuación, el examinador pregunta: “Dígame cómo se llama el lugar donde estamos ahora y en qué localidad nos encontramos”.

Puntaje: Se asigna un punto por cada una de las respuestas correctas. El paciente debe decir la fecha exacta y el lugar exacto (hospital, clínica, oficina, etc.). No se asigna ningún punto si el paciente se equivoca por un día en el día del mes y de la semana.

TOTAL:

Sume todos los puntos obtenidos en el margen derecho de la hoja, con un máximo de 30 puntos. Añada un punto si el sujeto tiene 12 años o menos de estudios (si el MOCA es inferior a 30). Un puntaje igual o superior a 26 se considera normal.

Optativo:

Para las palabras de las que el paciente no se acuerde espontáneamente, el examinador proporciona pistas de categoría (semántica). Luego, para las palabras de las que la persona no se acuerda, a pesar de las pistas semánticas, el examinador ofrece una selección de respuestas posibles y el paciente debe identificar la palabra adecuada. A continuación se presentan las pistas para cada una de las palabras:

- ROSTRO: pista de categoría: parte del cuerpo elección múltiple: nariz, rostro, mano
- SEDA: pista de categoría: tela elección múltiple: lana, algodón, seda
- IGLESIA: pista de categoría: edificio elección múltiple: iglesia, escuela, hospital
- CLAVEL: pista de categoría: flor elección múltiple: rosa, clavel, tulipán
- ROJO: pista de categoría: color elección múltiple: rojo, azul, verde

Puntuación: **No se asignan puntos por las palabras recordadas con pistas.** Marcar con una cruz (√), en el espacio adecuado, las palabras que se hayan dado a partir de una pista (de categoría o de elección múltiple).El proporcionar pistas ofrece información clínica sobre la naturaleza de las dificultades amnésicas. Cuando se trata de dificultades de recuperación de la información, el desempeño puede mejorarse gracias a las pistas. En el caso de dificultades de codificación, las pistas no mejoran el desempeño. [34]

3.1.1.2 Utilidad de la MOCA

El MOCA es una breve prueba relativamente simple, que ayuda a los profesionales de la salud determinar rápidamente si una persona tiene la función cognitiva anormal y pueden necesitar una más completa evaluación diagnóstica para la enfermedad de Alzheimer.

Se puede predecir la demencia en personas con deterioro cognitivo leve (DCL), y debido a que las pruebas de la función ejecutiva es útil en personas con puntuaciones de 26 o superior en el MMSE. Por último, se ha mostrado para identificar los problemas cognitivos en las personas con la enfermedad de Parkinson.

3.1.1.3 Ventajas y desventajas de la MOCA

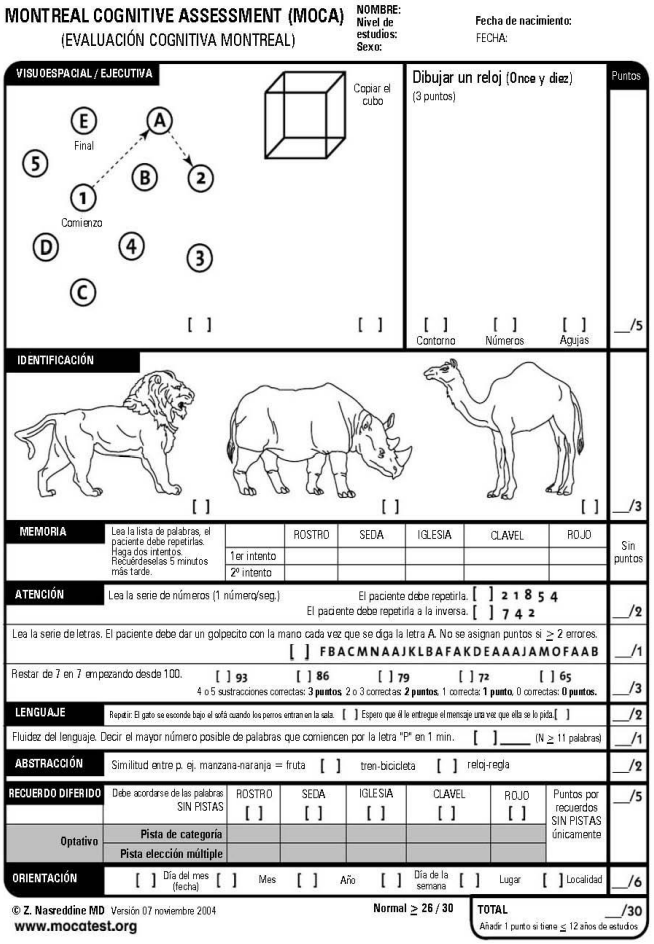
Aplicando las instrucciones para la realización del test, puede obtenerse una puntuación máxima de 30. Un punto de corte de 26 ha mostrado una sensibilidad de 100 y un 90% para el diagnóstico de síndromes de demencia y deterior cognitivo leve, respectivamente. Se ha utilizado con éxito en multitud de patologías y encuadres clínicos.

Se ha encontrado un estudio en el que la MOCA ha sido aplicada a 60 sujetos diagnosticados de algún tipo de adicción; los resultados confirmaron la validez diagnostica de la prueba y su aplicabilidad en esta población. [29]

Dentro de las ventajas del MOCA incluyen su brevedad, sencillez y fiabilidad como prueba de detección para la enfermedad de Alzheimer. Además, se mide un componente importante de la demencia que no es medido por el MMSE, a saber, la función ejecutiva. [30]

[29] (Rojo-Mota G, 2013)
[30] (Andrew, 2010)

3.1.1.4 Esquema


MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
(EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)
NOMBRE:
Nivel de estudios:
Sexo:
Fecha de nacimiento:
FECHA:

VISUOESPACIAL / EJECUTIVA — Puntos
Copiar el cubo [ ] [ ]
Dibujar un reloj (Once y diez) (3 puntos) [ ] Contorno [ ] Números [ ] Agujas __/5

IDENTIFICACIÓN [ ] [ ] [ ] __/3

MEMORIA — Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdeselas 5 minutos más tarde.

	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO
1er intento					
2º intento					

Sin puntos

ATENCIÓN — Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. [ ] 2 1 8 5 4
El paciente debe repetirla a la inversa. [ ] 7 4 2 __/2

Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores.
[ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B __/1

Restar de 7 en 7 empezando desde 100. [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65
4 o 5 sustracciones correctas: **3 puntos**, 2 o 3 correctas: **2 puntos**, 1 correcta: **1 punto**, 0 correctas: **0 puntos**. __/3

LENGUAJE — Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. [ ] Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. [ ] __/2

Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min. [ ]____ (N ≥ 11 palabras) __/1

ABSTRACCIÓN — Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta [ ] tren-bicicleta [ ] reloj-regla __/2

RECUERDO DIFERIDO — Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS

	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente
	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	
Optativo: Pista de categoría						
Optativo: Pista elección múltiple						

__/5

ORIENTACIÓN [ ] Día del mes (fecha) [ ] Mes [ ] Año [ ] Día de la semana [ ] Lugar [ ] Localidad __/6

© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004
www.mocatest.org
Normal ≥ 26 / 30
TOTAL __/30
Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios

3.1.2 INVESTIGACIONES REALIZADAS CON LA APLICACIÓN DE LA MOCA

3.1.2.1 Validación del Montreal Cognitive Assessment (MOCA): test de cribado para el deterioro cognitivo leve. Datos preliminares

En este estudio se validó la MOCA con pacientes sin deterioro cognitivo leve. Con deterior cognitivo leve y con demencia, la muestra actual es de 103 pacientes, 51 con DCL, 31 con demencia y 21 sin deterioro. No había diferencias significativas por edad y escolaridad. La puntuación media del MoCA fue de 17,00 (DE=4,79) para el grupo de DCL, 19,83 (DE=9,33) para el grupo sin deterioro y 12,35 (DE=4,13) para el de demencia. Hubo diferencia significativa en: denominación, atención, recuerdo libre de

palabras y orientación entre el grupo sin deterioro y el grupo de DCL: la consistencia interna fue de 0,76. El área bajo la curva Receiver Operating Characteristic (ROC) para DCL fue 0,891 y 0,893 para demencia. La fiabilidad inter-examinadores para el total del test fue de 0,914 (p< 0,000).

Este estudio concluye que los resultados preliminares indican que la versión castellana del MOCA resultó eficaz para la demencia, pero se mostró menos eficaz que la versión original para el DCL. [7]

5.3.2.2. Confiabilidad y validez del Test Montreal Cognitive Assessment (MOCA) en población mayor de Bogotá Colombia

Con el fin de establecer los indicadores de confiabilidad y validez en población bogotana del Montreal Cognitive Assessment, la prueba fue aplicada a una muestra por conveniencia, integrada por 226 adultos, 46% mujeres y 554% hombres, con una media de edad de 73 años (DE= 8); 82% con un nivel educativo bajo, y una distribución por estratos socioeconómicos: 48% nivel socioeconómico bajo (estrato 1), 31% a medio bajo (estrato 2 y 3) y el 18% alto (5 y 6). El puntaje promedio encontrado fue de 17 puntos.

La confiabilidad calculada para la muestra fue α Cronbach = 0,75, considerada alta. Se calculó la validez de constructo del Moca en relación con el mini Mental State Examination. Los resultados arrojaron que la correlación fue de r = 0,72 (p< 0,001) indicando una alta validez de constructo y una relación significativamente positiva entre las dos pruebas de tamizaje.

Para calcular la capacidad predictiva del MOCA respecto al mini Mental State Examination, se realizó una regresión simple. Los resultados indicaron que el MoCA es un predictor significativo del desempeño el en mini mental (t= 11,45, p<0,001) con un coeficiente de determinación del R2 41%.

Estos resultados indican una adecuada validez de criterio. Se calcularon también los niveles de sensibilidad y especificidad para los resultados de la muestra en estudio a partir de los puntos de corte propuestos por otros autores y finalmente se hacen algunas propuestas de mejoramientos y se discuten algunas ideas sobre nuevos estudios.

Los resultados obtenidos ratifican una vez más la necesidad de llevar a cabo estudios de las pruebas neuropsicológicas utilizadas como medios de tamizaje y de diagnóstico, toda vez que éstas se pueden comportar de forma diferente en poblaciones diferentes.

Variables tales como el nivel de comprensión de las instrucciones, las diferencias cualitativas en semejantes niveles educativos, las diferencias debidas a los contextos sociales y económicos, entre otras pueden tener un importante papel interviniente en el comportamiento de los resultados, especialmente en el uso de diferentes puntos de corte que definen la diferencia entre un desempeño normal y un desempeño deficitario.

El uso de MOCA como alternativa al MMSE aún no está completamente claro, para la versión del MOCA en español que se utilizó y de acuerdo con los resultados obtenidos en la población examinada. Por ejemplo, el MOCA no evidencia diferencias significativas en los puntajes por sexo, mientras que en el caso del MMSE si se observan tales diferencias, con lo cual se infiere un nivel más fino de tamizaje en el MMSE que en el MOCA.

Los resultados del presente estudio permiten afirmar que el MOCA para la población en evaluada, presentó altos niveles de confiabilidad y de validez de constructo, lo cual significa que la prueba, al ser aplicada a la población bogotana, muy probablemente resulte consistente internamente y mida lo mismo que mide el MMSE, dado que la correlación obtenida entre los puntajes de ambas pruebas fue significativamente alta y que el nivel de

predicción de los puntajes del MMSE, a partir de los resultados del MOCA, es alto.

Si bien el MMSE tiene mayor capacidad de discriminación entre sexos, el MOCA presenta, de acuerdo con lo aquí encontrado, un mejor nivel de discriminación por grupo de edad. Mientras el MMSE solo discrimina entre el “viejo joven” y el “viejo viejo”, el MOCA discrimina además el “viejo intermedio” de los otros dos niveles de edad.

La propuesta por los autores del MOCA, no parece ser apropiada para la población de Bogotá, dadas las diferencias educativas y culturales. Parece, a partir del cálculo de los niveles de sensibilidad y especificidad encontrados para la población en estudio, que los puntos de corte propuestos por Lozano-Gallego et al. (2009) son más apropiados.

No obstante lo anterior, a partir de los resultados obtenidos, es posible proponer, a manera de hipótesis, nuevos puntos de corte del MOCA para la población bogotana, que mejore los niveles de sensibilidad y especificidad de la prueba. Los puntajes propuestos, y sujetos a nuevos estudios doble ciego en poblaciones más amplias y con diagnóstico clínico previo, serían: 15 o menos presencia de síndrome demencial; 15.1 a 20.5 Deterioro cognoscitivo leve; más de 20.5 no presenta deterioro cognoscitivo.

La evidencia encontrada, apunta a la necesidad de considerar el nivel educativo como un elemento fundamental del tamizaje de pacientes con sospecha de síndrome demencial o deterioro cognoscitivo leve, en una aseveración final del MOCA, toda vez que los puntajes en las pruebas se ven modificados por esta variable; si bien en le MMSE se prevé un ajuste en el puntaje total a partir de un número determinado de años de escolaridad, en el MOCA esta previsión no está considerada y resulta muy importante.

Por otra parte, la práctica del uso del MoCA en poblaciones iletradas, parece presentar un problema de ejecución que bien podría deprimir los puntajes reales y mostrar a la población con un desempeño más bajo que el real. El problema está en el ítem correspondiente al “trail making test”, consistente en unir mediante una línea números en progresión con las letras ordenadas del alfabeto (1A, 2B, 3C…). En este ítem varios participantes con bajo o ningún nivel educativo presentaron problemas. Se hicieron intentos, en aplicaciones a participantes cuyos resultados no se consideraron en este estudio, de aplicación, cambiando las letras del orden alfabético al orden propio de las vocales (A, E, I, O, U) considerando que este orden era más conocido, incluso para quienes no tenían escolaridad alguna. Este intento no logró mejorar el desempeño en algunos participantes por lo que finalmente se decidió trabajar con la prueba en la versión original sin introducir cambio alguno. }

En un futuro estudio, se intentará cambiar el ítem del “trail making test” por una secuencia de colores en lugar de letras (amarillo, azul y rojo, en ese orden), secuencia que parece más fácilmente reconocible. Se tiene noticia de una versión del MoCA realizada en China, en la cual se utilizó una secuencia de formas geométricas y números para pacientes analfabetos, pero hasta la fecha no ha sido posible encontrarla para evaluarla o por lo menos intentar una versión de la misma que pueda ser aplicada a la población nacional.

En este mismo orden de ideas, en algunos participantes se observó cierta dificultad para identificar a los animales que aparecen dibujados en la prueba (león, rinoceronte y dromedario o camello). Como en el caso anterior, se intentó un cambio por animales más cercanos al entorno cultural del participante o de más fácil relación imagen/nombre, como por ejemplo: león, cerdo, llama. No obstante, en el grupo de prueba, este cambio no generó respuestas consistentes y se decidió, como en el caso anterior, mantener el ítem idéntico a la propuesta original de la prueba. Este aspecto también

parece ser objeto de futuros estudios, mediante un análisis más amplio de las respuestas a cada ítem y su nivel de discriminación y asociación con variables socioculturales y educativas.

Resulta claro, que la mejor conclusión de este estudio, es que nuevos estudios se hacen necesarios para confirmar, refutar o modificar lo encontrado en éste y ampliar los datos pertinentes sobre la prueba, que permite convertirla en una alternativa eficiente al MMSE. [31]

5.3.2.3 Comparación de la utilidad pronostica del Mini Mental State Examination y del Montreal Cognitive Assessment en pacientes con metástasis cerebrales

El Mini Mental State Examination (MMSE) es la prueba más comúnmente elegida para realizar un examen cognitivo en la práctica clínica y en los ensayos, aunque la Evaluación Cognitiva de Montreal (MOCA) es una prueba más sensible y que se correlaciona mejor con la calidad de vida. Los autores pretenden evaluar la utilidad pronostica de ambas pruebas. Se evaluaron con el MOCA y el MMSE a 65 pacientes con metástasis cerebrales. La edad media de los pacientes fue de 59 años.

La mediana de las puntuaciones del MOCA y el MMSE fueron 22 sobre 30 y 28 sobre 30, respectivamente. La mediana de supervivencia global resultó inversamente proporcional a las puntuaciones en ambos test; pero en el MOCA esta relación inversa fue estadísticamente significativa mientras que en el MMSE no.

Igualmente, cuando analizaron los datos ajustando por edad, sexo, uso de corticoides, origen del primario, número de metástasis y nivel educativo, o cuando se analizó las puntuaciones como variable continua, el MoCA demostró mejor capacidad pronostica que el MMSE.

[31] (Francisco, 2013)

Los autores concluyen que el MOCA debe ser preferentemente elegido tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos. [32]

5.3.1.4 Toma de decisiones, funcionamiento cognitivo y factores de riesgo cardiovascular

El objetivo de este estudio fue determinar la relación que existe entre la toma de decisiones (TD), el funcionamiento cognitivo, y factores de riesgo emocionales y cardiovasculares.

Se evaluaron tres grupos de participantes (enfermedad coronario, N=30, depresión, N=17 y controles sanos, N=17) con IOWA Gambling (IGT) and Game of Dice (GD) tasks, Montreal Cognitive Assessment (MoCA), inventario de Depresión de Beck, Escala del Estado de Salud SF-36, perímetro de la cintura, presión arterial, peso, altura, IMC, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos y glucemia.

Se observaron correlaciones positivas entre los niveles de LDL, HDL, triglicéridos y glicemia. Se observaron correlaciones positivas entre los niveles de LDL, colesterol total y síntomas depresivos (r=0,507 p<0,008; r=0,515 p<0,004). El desempeño global entre las dos pruebas de TD presentaron una alta correlación (r=0,440 p<0,017) entre los pacientes cardiacos.

En el grupo de pacientes con depresión el MOCA correlaciono con el GC (R=0,702; p<0,001) mientras que el IGT correlacionó inversamente con los niveles de glicemia en ayunas (r=0,758 p<0,011).

En los test de TD, los pacientes cardiacos tuvieron un mejor desempeño que el grupo de pacientes con depresión. El funcionamiento cognitivo general y la TD parecen tener una compleja interrelación con algunos indicadores de

[32] (Olson R, 2011)

factores de riesgo cardiovascular, y ambos impactan sobre la percepción de la calidad de vida. [33]

5.3.1.5 La Evaluación Cognitiva Montreal, MOCA : Una Herramienta de selección abreviada para el deterioro cognitivo leve

Los objetivos de este estudio es desarrollar una herramienta de evaluación cognitiva de 10 minutos (Evaluación Cognitiva Montreal, MOCA) para ayudar a los médicos de primera línea en la detección del deterioro cognitivo Leve, un estado clínico que con frecuencia progresa a demencia. Este estudio es de validación.

Se lo realizo en una clínica comunitaria y un centro académico y contó con la participación de Noventa y cuatro pacientes que cumplían los criterios clínicos deterioro cognitivo leve apoyados por medidas psicométricas, 93 pacientes con enfermedad de Alzheimer leve (AD) (Mini -Mental State Examination (MMSE) puntuación ≥ 17), y 90 controles sanos de edad avanzada (NC).

Se usaron los test de MOCA y MMSE, estos fueron administrados a todos los participantes, y la sensibilidad y especificidad de ambas medidas fueron evaluadas para la detección del Deterioro Cognitivo Leve y Enfermedad de Alzheimer.

Los resultados se refirieron con el puntaje de corte 26, el MMSE tuvo una sensibilidad del 18 % para detectar deterioro cognitivo leve mientras que el MOCA detectó 90 % de los sujetos. En el grupo de Enfermedad de Alzheimer leve, el MMSE tuvo una sensibilidad del 78 %, mientras que el MOCA detectó el 100%. La especificidad fue excelente tanto para MMSE y MOCA (100% y 87%, respectivamente).

[33] (Martina, 2010)

Este estudio concluyo, que el deterioro cognitivo mínimo como una entidad está en evolución y un tanto controversial. El MOCA es un breve instrumento de cribado cognitivo con alta sensibilidad y especificidad para la detección del deterioro cognitivo leve como conceptualizado actualmente en pacientes con un rendimiento en el rango normal en el MMSE. [34]

5.3.1.4 Actualización en el diagnóstico y manejo de las demencias

La demencia o, de forma más apropiada, el síndrome demencial, se ha convertido en un problema de salud de índole mundial que afecta alrededor de 24 millones de personas en todo el planeta, con una incidencia de 4,6 millones de casos anualmente. Afecta no sólo al enfermo, sino también a su familia y a los cuidadores generando discapacidad y mala calidad de vida en el primero y mal funcionamiento y estrés en los segundos.

La demencia puede definirse como un síndrome clínico caracterizado por una variedad de síntomas y signos manifestados por dificultades en la memoria, trastornos en el lenguaje, cambios psicológicos y psiquiátricos, sobre todo conductuales, y deterioro en las actividades de la vida diaria.

Como causa primaria de las demencias, la enfermedad de Alzheimer es una afección específica, que afecta alrededor de un 6 % de las personas mayores de 65 años, y su incidencia se incrementa con la edad, calculándose que afecta al 20 % de las personas de 80 años. En Cuba, la encuesta del Grupo 10/66 encontró una prevalencia de demencia entre un 6,4 % y un 10,8 % según diferentes criterios de clasificación.

Es una enfermedad costosa; el costo anual de su cuidado se calcula en el Reino Unido en 17 billones de libras esterlinas, más que la enfermedad cardiaca, cerebro vascular y el cáncer. El costo anual por paciente en los

[34] (MD, April 2005)

Estados Unidos se estima en 57 000 dólares, en Italia 64 000 dólares, en Suecia 24 000 dólares y en Canadá, 14 000.

La demencia es una de las principales causas de discapacidad; cada año contribuye a esta con un 11,2 % aproximadamente, más alto que el ictus (9,5 %), los trastornos músculo esqueléticos (8,9 %), la enfermedad cardiaca (5 %) y el cáncer (2,4 %).

Los pacientes con demencia no deben ser estigmatizados, ni enfrentados con pesimismo, tanto por parte del médico como por parte de sus familiares, pues si bien no existe una cura para esta afección, estas personas pueden vivir varios años (hasta 8 ó 9) lo que la hace una enfermedad crónica La demencia o, de forma más apropiada, el síndrome demencial, se ha convertido en un problema de salud de índole mundial que afecta alrededor de 24 millones de personas en todo el planeta, con una incidencia de 4,6 millones de casos anualmente.[1] Afecta no sólo al enfermo, sino también a su familia y a los cuidadores generando discapacidad y mala calidad de vida en el primero y mal funcionamiento y estrés en los segundos.[35]

5.3.1.4 Mayo Clinic descubre que deterioro cognitivo leve es común y afecta más a los hombres

Los científicos informaron que más de 6 por ciento de estadounidenses de 70 a 89 años anualmente desarrolla deterioro cognitivo leve. Además, la enfermedad parece afectar a los hombres y a las personas que solamente cuentan con educación secundaria, más que a las mujeres y a quienes recibieron algún tipo de educación superior. Las personas con deterioro cognitivo leve se ubican en una etapa intermedia entre los olvidos normales de la edad y el desarrollo de la demencia, como el provocado por la Enfermedad de Alzheimer.

[35] (Cabrera, 2012)

El estudio titulado "La incidencia del deterioro cognitivo leve difiere por subtipo y es mayor entre los hombres", publicado el 25 de enero de 2012 en la edición de Neurology, informa que 296 de los 1450 participantes en el estudio desarrollaron el deterioro cognitivo leve, con una tasa de incidencia general de 6,4 por ciento al año. Entre los hombres, la tasa de incidencia fue de 7,2 por ciento, frente a 5,7 por ciento anual entre las mujeres.

"Pese a que las tasas de incidencia del deterioro cognitivo leve ya fueron reportadas, nuestro estudio ha sido uno de los pocos creados específicamente para medir la incidencia del deterioro cognitivo leve y sus subtipos mediante criterios publicados", comenta la autora principal del estudio, Dra. Rosebud de la División de Epidemiología de Mayo Clinic. "La diferencia estadísticamente significativa entre las tasas de incidencia masculina y femenina representa un descubrimiento importante para quienes evalúan a los pacientes con deterioro cognitivo leve".

El estudio también observó más detalladamente a los pacientes con deterioro cognitivo leve, dividiéndolos según el desarrollo de deterioro cognitivo leve de tipo amnésico (la enfermedad afecta el dominio de la memoria) y deterioro cognitivo leve de tipo no amnésico.

De manera similar a los resultados generales, las tasas de incidencia del deterioro cognitivo leve de tipo amnésico y tipo no amnésico fueron más altas entre los hombres que las mujeres. Además, el estudio descubrió que las personas que solamente habían completado la educación secundaria desarrollaban el deterioro cognitivo leve de tipo amnésico y/o no amnésico a mayor velocidad que quienes contaban con educación superior.

"Es fundamental entender la distribución por edad, sexo y otras variables demográficas del incidente deterioro cognitivo leve para comprender la causa de la afección, prevenirla y evitar que avance hacia una demencia completa e irreversible", añade la Dra. Roberts. "Este estudio avanza el

entendimiento sobre el deterioro cognitivo leve, y eso ayudará a los médicos clínicos a ofrecer aún mejor atención a sus pacientes, sobre todo durante la evaluación inicial".[36]

[36] (Rosebud, 2012)

MATERIALES Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

El presente trabajo investigativo es un estudio: Descriptivo y Transversal

ÁREA DE ESTUDIO

La presente investigación se la realizó en el Hospital Regional Isidro Ayora, el mismo que está ubicado en la Ciudad de Loja, Provincia de Loja, en las calles Avda. Manuel Agustín Aguirre entre Juan José Samaniego y Manuel Ignacio Montero. La institución está distribuida en áreas de Administrativa, Hospitalización, Consulta Externa, Laboratorio e Imagen.

En la parte de hospitalización está divido en Áreas de Clínica, Cirugía, Centro Quirúrgico, Gineco-Obstetricia, Centro Obstétrico, Pediatría-Neonatología, Emergencia, Cuidados Intensivos. En miras a la ampliación de este hospital con una nueva construcción que se está terminando para brindar un mejor servicio y ampliar la capacidad de atención a los usuarios.

Esta investigación se la realizó en el área de Cirugía que consta de 50 camas distribuidas en las áreas de Traumatología, Oftalmología, Neurocirugía y Cirugía General.

El universo de estudio estuvo conformado por los pacientes hospitalizados en el Servicio de Cirugía, mayores de 65 años en quienes se les realizó una entrevista la misma que recogió información sobre su edad, género, años de escolaridad, si viven solos, con familiar o en casa hogar. Se le pregunto sus antecedentes personales en relación a la Hipertensión Arterial y la Diabetes Mellitus así como sus hábitos como alcohol, tabaco, si hacían o no ejercicio físico y si tenían algún defecto en la audición y la visión. Se los peso y midió para obtener así el Índice de Masa Corporal. Luego de esto se les aplicó el test de MOCA. Esto se lo realizó en el periodo comprendido entre Febrero y Agosto del 2014.

Dentro de los encuestados estaban los pacientes ingresados por distintas patologías para resolverlas en forma quirúrgica pero que no tengan Sepsis, o algún tipo de Traumatismo cráneo-encefálico que altere su estado de conciencia

UNIVERSO Y MUESTRA

Comprendió a todos los pacientes a quienes se les aplicó el Test de MOCA, cuyos resultados negativo se determinó si hay o no deterioro cognitivo leve.

Para obtener la muestra se usó una fórmula que se la aplico luego de revisar el libro estadístico del Servicio de Cirugía en donde se revisó el número de pacientes mayores de 65 años que ingresan al servicio durante el año 2013, luego de esto el resultado de dicha fórmula fue que a muestra sea de 91 pacientes.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	ESCALA
Deterioro Cognitivo Mínimo	Constituye un estado transicional entre el envejecimiento normal y la demencia leve. Donde hay un déficit en una o más funciones cognitivas superiores, manteniendo la independencia en las habilidades funcionales, acompañado de una preocupación por el cambio cognitivo producido por el propio paciente o por el familiar	Test de MOCA	Menor de 26 = DCM
Factores que predisponen a la enfermedad de Alzheimer	Son datos predictores de progresión clínica que están más cerca del umbral para el diagnóstico de demencia. Y que influyen en dicho proceso	Obesidad	Peso – talla Índice de Masa Corporal
		Hipertensión Arterial	Tiempo de evolución Valor de presión
		Diabetes Mellitus	Tiempo de evolución Valor de glicemia
		Tabaco	Tiempo de consumir tabaco Frecuencia
		Alcohol	Tiempo de consumir alcohol Cuantos veces al mes
		Nivel educativo	Años de estudio
		Ejercicio	Se considera actividad física cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija gasto de energía.
Adultos mayores	Es aquel individuo que se encuentra en la última etapa de la vida, la que sigue tras la adultez y que antecede al fallecimiento de la persona. Porque es precisamente durante esta fase que el cuerpo y las facultades cognitivas de las personas se van deteriorando.	Edad	Mayores de 65 años

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 65 años de género masculino y femenino que acuden al servicio de cirugía para resolución de su patología quirúrgica
- Pacientes que acepten formar parte del estudio

Criterios de exclusión

- Pacientes que no deseen formar parte del estudio
- Pacientes con Sepsis
- Pacientes con Trauma cráneo-encefálico
- Pacientes cuyas patologías sean de emergencia
- Pacientes con déficit visual y/o auditivo

MÉTODO, TÉCNICA E INSTRUMENTO

Se utilizó como instrumento para la recolección de los datos el Test de MOCA.

El método que se utilizó en esta investigación es el método científico, que nos permitió acceder a las fuentes bibliográficas como: libros, revistas científicas indexadas, etc., que sustenta este estudio y la hoja de recolección de datos que nos permitieron obtener las conclusiones de este estudio

PROCEDIMIENTO

Se procedió solicitando la autorización correspondiente a las autoridades del Hospital Regional Isidro Ayora para la recolección de datos en el área de estudio (Anexo 2), ya en el área de estudio se procedió a visitar diariamente con la finalidad de realizar la entrevista y el test de MOCA a los pacientes

mayores de 65 años que se encontraban hospitalizados y que cumplían con los criterios de inclusión antes propuestos.
Una vez identificado al paciente se procedió a realizar la entrevista y el test de MOCA (Anexo 3) en donde se registró número de historia clínica del paciente, el nombre del paciente, edad, género. Se le pregunto si había cursado algún estudio, con quien vivía si lo hacía solo, con algún familiar o vivía en casa hogar.

Luego se preguntó sobre sus antecedentes patológicos personales enfocados únicamente ha si tenían Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus cuanto tiempo la padecían y su valor actual. Para tomar la presión arterial se usó un tensiómetro Riester y a todos los pacientes se les tomo en posición decúbito dorsal y con respecto al valor de glicemia se revisó su historia clínica y se registró la glicemia basal tomada por Accu-Check.

Como consta en los criterios de inclusión, los pacientes no tenían defectos auditivos ni visuales.

Luego con la finalidad de sacar el Índice de Masa Corporal se los mido y peso a los pacientes con el uso de una balanza de pie con tallimetro, cuando por alguna patología en sus miembros inferiores no podían levantarse los pacientes se usó una cinta métrica.

Se preguntó a los pacientes si fuman, si bebían alcohol y de ser positiva su respuesta cuantos tabacos al día y con qué frecuencia así como con qué frecuencia tomaban alcohol. Y por último se les pregunto si hacían algún tipo de actividad física sea caminata, ejercicio de fin se semana, etc.

Posterior a esto se solicitó al paciente la realización del test de MOCA que es una prueba neuropsicológica que examina las siguientes habilidades: atención, concentración, funciones ejecutivas (incluyendo la capacidad de abstracción), memoria, lenguaje, capacidades visuoconstructivas, cálculo y

orientación. Para lo que toma un tiempo de diez minutos. Y cuyo puntaje igual o superior a 26 se considera normal.

Dentro del test se examinó las siguientes habilidades:

- **Alternancia conceptual,** para ello se explicó al paciente que dibuje una línea alternando entre cifras y letras, respetando el orden numérico y el orden alfabético. Asignando un punto si esta correcto o cero si no corrige inmediatamente el error.
- **Capacidades visuoconstructivas (Cubo),** se explicó que copie el dibujo de la manera más precisa posible, asignando un punto si es correcto y cero si no lo está.
- Luego se examinó las **Capacidades visuoconstructivas (Reloj),** al pedir que dibuje un reloj, que incluya todos los números, y que marque las 11 y 10", asignando un punto por el contorno, por la presencia de todos los números, las agujas, y cero puntos si no se han respetado los criterios anteriores.
- La, **denominación,** se la examinó pidiendo a la persona nombre cada uno de los animales, de izquierda a derecha, estos eran camello, león y rinoceronte asignando un punto por la identificación correcta.
- Memoria, nosotros leímos una lista de 5 palabras a un ritmo de una palabra por segundo, diciéndole al paciente que las recuerde y que esta es una prueba de memoria, que escuche con atención y cuando termine repita las palabras, y señalamos con una cruz cuando este recordando o hasta que ya no recuerde y volvemos a leerlas para que haga un segundo intento. Una vez terminado le decimos que las tenga presentes para el final de la prueba. Esta sección no se coteja (no recibe puntos).
- **Atención: Secuencia numérica:** leemos una serie de números, y cuando terminamos, le pedidos que los repita. **Secuencia numérica inversa:** leemos una serie de números, y al terminar le decimos al paciente que repita los números en el orden inverso. Se asigna un punto por cada una de las secuencias repetidas correctamente.

- Luego seguimos con la **Concentración,** para ello le explicamos que vamos a leer una serie de letras pero que cuando escuche la letra A de un golpecito caso contrario cuando no escuche la letra no haga nada. No se asigna ningún punto si se comete más de un error.
- **Substracción en secuencia de 7:** para esto solicitamos que el paciente calcule 100 menos 7 y así sucesivamente, no se asigna ningún punto si ninguna substracción es correcta. 1 punto por 1 substracción correcta. 2 puntos por 2 o 3 substracciones correctas. 3 puntos por 4 o 5 substracciones correctas. Cada sustracción se evalúa individualmente. Si el paciente comete un error en la substracción y da una cifra errónea, pero substrae 7 correctamente de dicha cifra errónea, se asignan puntos, por ejemplo, 100 - 7 = 92 - 85 - 78 -71 –64. "92" es incorrecto, pero todos los números siguientes son correctos. Dado que se trata de 4 respuestas correctas, el puntaje es de tres puntos.
- Luego de esto viene la **Repetición de frases,** y se le lee al paciente una frase y quela repita al terminarla, se asigna un punto por cada frase repetida correctamente. La repetición debe ser exacta. El examinador debe prestar atención a los errores de omisión, sustitución o adición.
- **Fluidez** verbal, para esto pedimos al paciente que nos diga el mayor número de palabras que comiencen con la letra p, como ejemplo. Asignamos un punto si nos dice 11 palabras o más en un minuto.
- Luego de esto analizamos **Similitudes,** para esto se pide a la persona que diga algún parecido entre por ejemplo: "¿En qué se parecen una manzana y una naranja?" se asigna un punto por cada respuesta correcta.
- **Recuerdo diferido**, aquí pedimos a nuestro paciente que repita las palabras que le leímos con anterioridad que se acuerde, se asigna un punto por cada una de las palabras recordadas espontáneamente, sin pistas.

- **Orientación,** para esto pedimos que nos responda a interrogantes simples como que día es hoy, año, el mes, el día del mes (fecha) y el día de la semana". Luego preguntamos que nos diga en donde esta y como se llama el lugar. Asignando un punto por cada una de las respuestas correctas. El paciente debe decir la fecha exacta y el lugar exacto (hospital, clínica, oficina, etc.). No se asigna ningún punto si el paciente se equivoca por un día en el día del mes y de la semana.

Luego de aplicar el test a nuestros pacientes sumamos los puntos obtenidos y añadimos un punto si el paciente tiene 12 años o menos de estudios (si el MOCA es inferior a 30). Un puntaje igual o superior a 26 se considera normal.

TABULACIÓN DE DATOS

Los datos recolectados se los clasifico y se los resumió utilizando técnicas estadísticas analíticas descriptivas mediante tablas y gráficos, en las cuales se conocerá si en los pacientes sometidos al test hay Deterioro Cognitivo Mínimo y si tienen factores de riesgo que los predisponga a desarrollar enfermedad de Alzheimer.

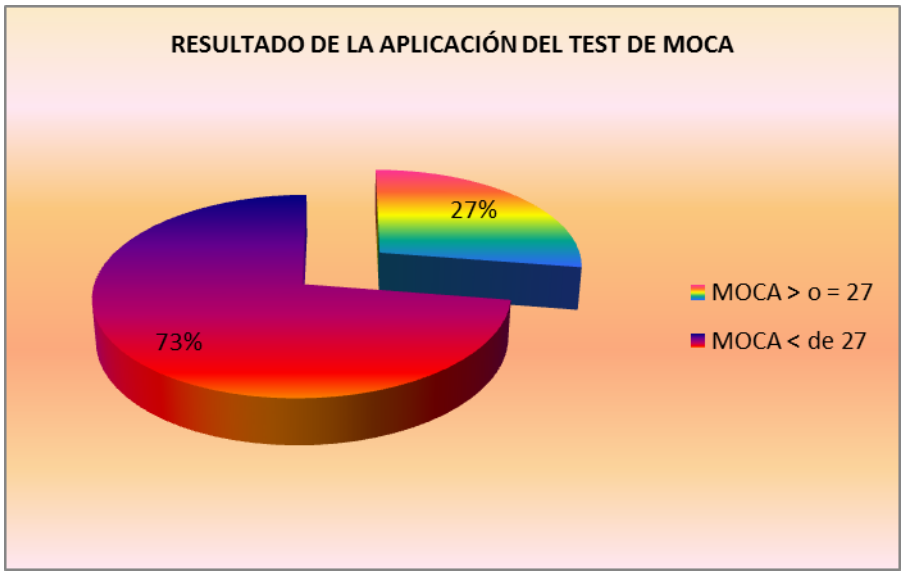
La información obtenida se la sometió a un proceso de reflexión que me permitió comparar con el marco conceptual propuesto; para finalmente elaborar las conclusiones.

Se introdujo los hallazgos encontrados en una base de datos de Excel, en base a ello se calcularon porcentajes y se expuso los datos en forma de gráficos.

Se realizó un análisis con estadístico descriptivo mediante una descripción general de las distintas variables del análisis

RESULTADOS

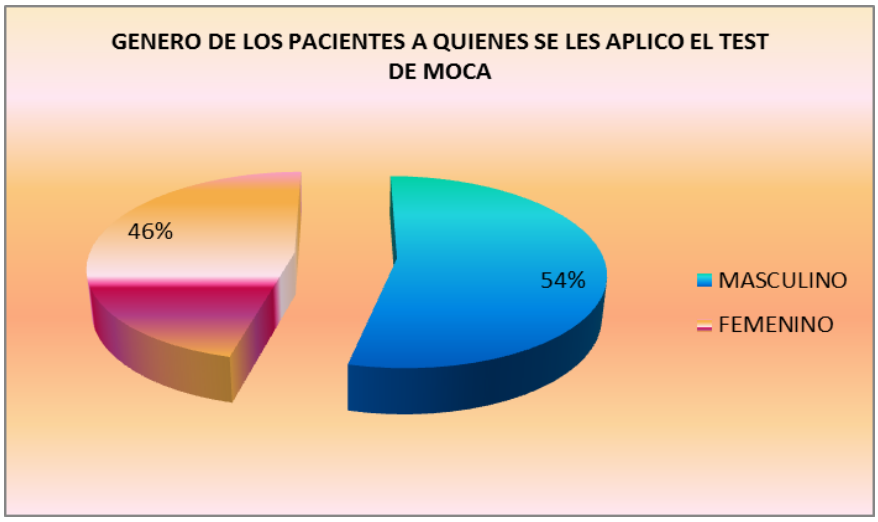
1. RESULTADO DE LA APLICACIÓN DEL TEST DE MOCA



FUENTE: Servicio de Cirugía del Hospital Regional Isidro Ayora
AUTOR: Md. Kathy V. Japón Toledo

Luego de la aplicación del Test de MOCA a los pacientes mayores de 65 años que acudieron al servicio de Cirugía, cuya muestra fue de 91 pacientes se obtuvo que 66 de ellos que corresponde al 73% tuvieron un resultado menor de 27 puntos en el test lo que nos indica que estos tienen un Deterioro Cognitivo Leve y 25 pacientes que corresponden al 27% alcanzaron un resultado igual o mayor a 27.

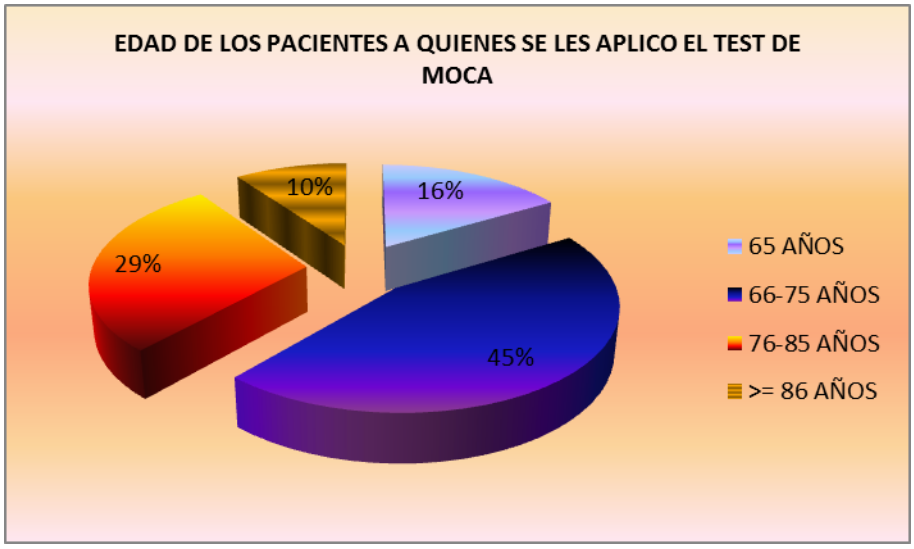
GÉNERO DE LOS PACIENTES A QUIENES SE LES APLICO EL TEST DE MOCA



FUENTE: Servicio de Cirugía del Hospital Regional Isidro Ayora
AUTOR: Md. Kathy V. Japón Toledo

Del total de pacientes a quienes se les realizó el test de MOCA en el Servicio de Cirugía del Hospital Regional Isidro Ayora en el periodo Marzo – Agosto del 2014 el 54% fueron del género masculino y el 46% del género femenino.

EDAD DE LOS PACIENTES A QUIENES SE LES APLICO EL TEST DE MOCA

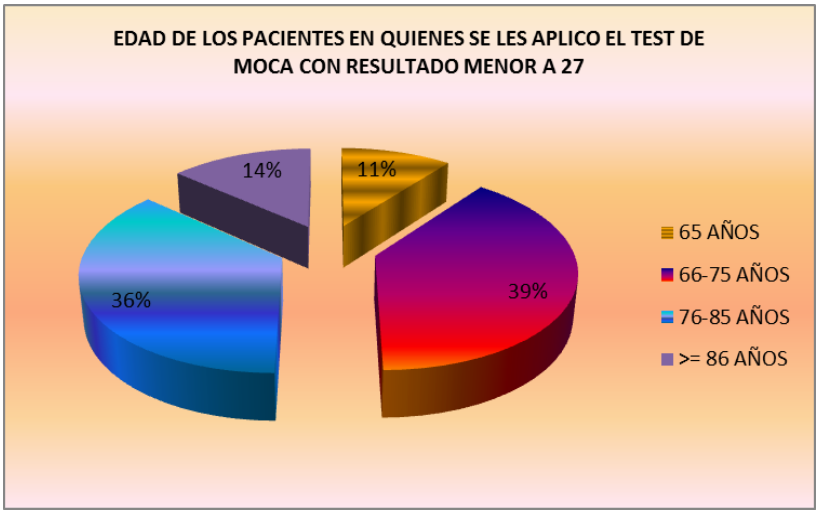


FUENTE: Servicio de Cirugía del Hospital Regional Isidro Ayora
AUTOR: Md. Kathy V. Japón Toledo

En cuanto a la edad de intervención se observó que la mayoría un rango de 45% están en las edades comprendidas entre los 66 a 75 años, un 29% tenía entre 76-85 años, un 16% tenía 65 años y un 10% tenía mayor o igual a 86 años.

2. CORRELACIÓN CON LOS FACTORES DE RIESGO A LOS QUE OBTUVIERON UN RESULTADO TEST DE MOCA MENOR A 27, TIENEN UN DETERIORO COGNITIVO MÍNIMO

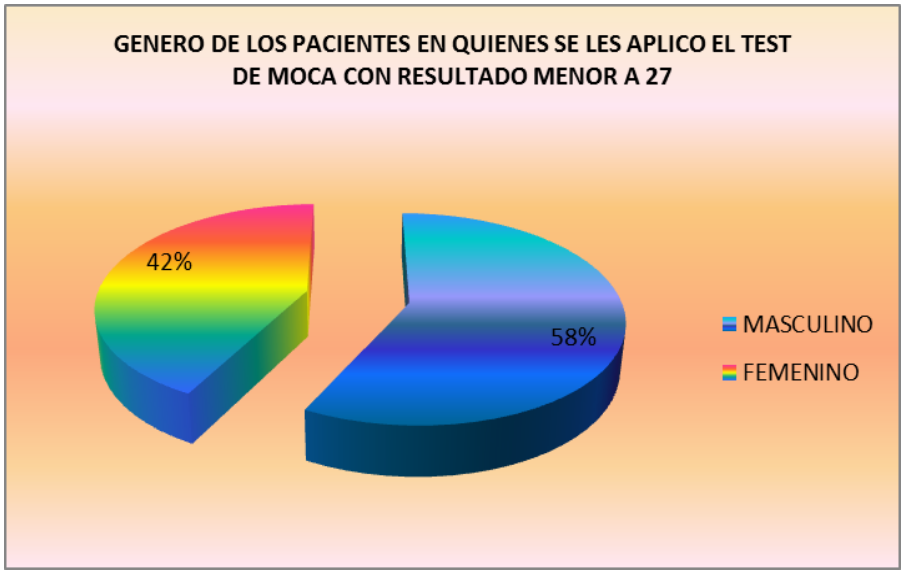
EDAD DE LOS PACIENTES A QUIENES SE LES APLICO EL TEST DE MOCA CON RESULTADO MENOR A 27



FUENTE: Servicio de Cirugía del Hospital Regional Isidro Ayora
AUTOR: Md. Kathy V. Japón Toledo

De los pacientes que obtuvieron un resultado menor de 27 en el test de MOCA el 39% están entre 66 y 75 años, un 36% están 76-85 años, un 14% en la edad mayor a 86 años y un 11% tenían 65 años.

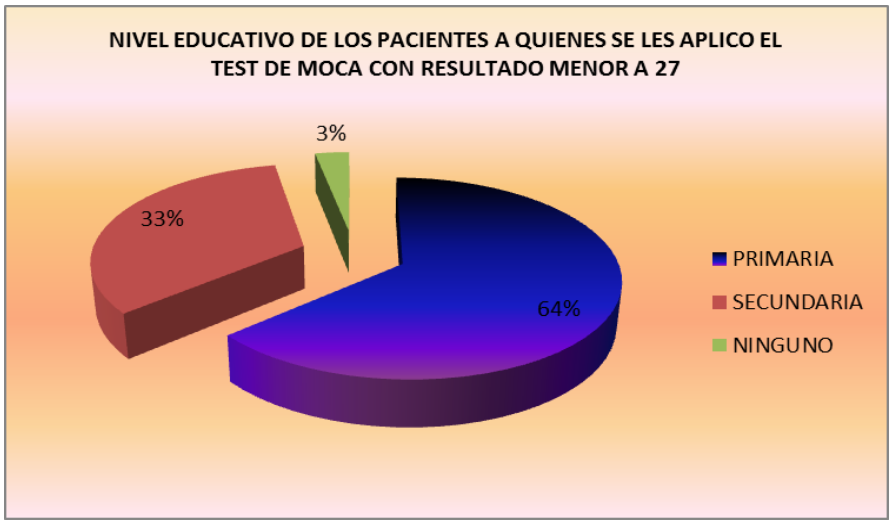
GENERO DE LOS PACIENTES A QUIENES SE LES APLICO EL TEST DE MOCA CON RESULTADO MENOR A 27



FUENTE: Servicio de Cirugía del Hospital Regional Isidro Ayora
AUTOR: Md. Kathy V. Japón Toledo

De estos pacientes con un resultado negativo en el Test de MOCA el 58% son hombres y el 42% son del género femenino.

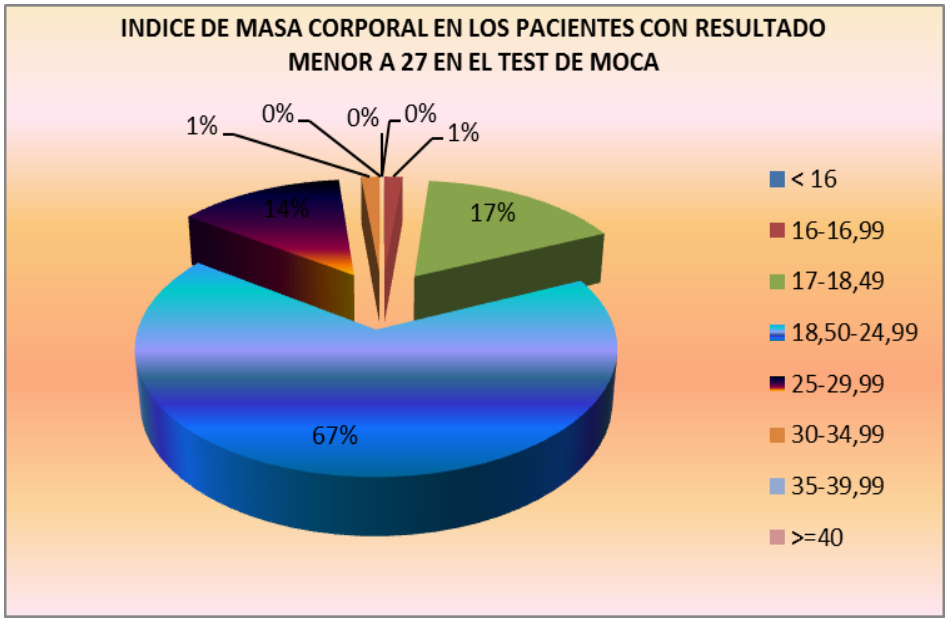
NIVEL EDUCATIVO DE LOS PACIENTES A QUIENES SE LES APLICO EL TEST DE MOCA CON RESULTADO MENOR A 27



FUENTE: Servicio de Cirugía del Hospital Regional Isidro Ayora
AUTOR: Md. Kathy V. Japón Toledo

De los pacientes que obtuvieron menos de 27 en el test de MOCA el 64% de ellos tienen educación básica: primaria, el 33% asistieron a la secundaria y un 3% no tienen ninguna educación.

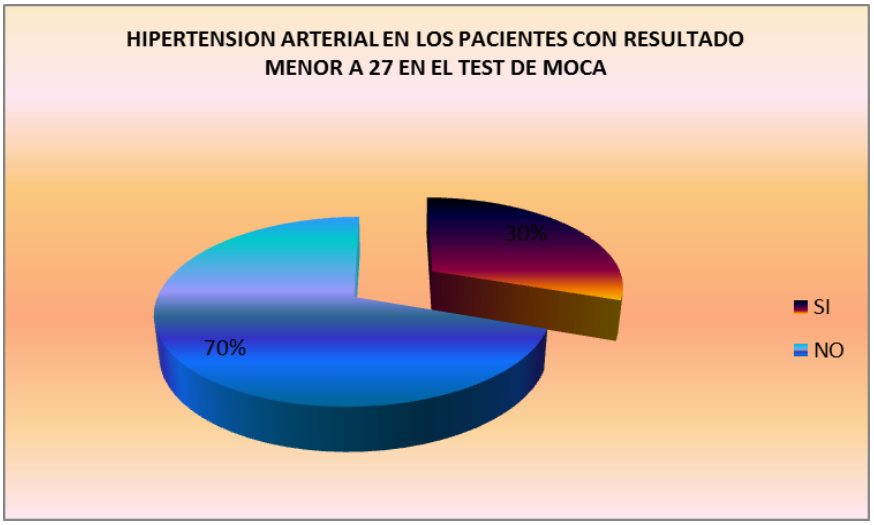
ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN LOS PACIENTES CON RESULTADO MENOR A 27 EN EL TEST DE MOCA



FUENTE: Servicio de Cirugía del Hospital Regional Isidro Ayora
AUTOR: Md. Kathy V. Japón Toledo

En cuanto al Índice de Masa Corporal (IMC) de los pacientes intervenidos, se identificó que la mayoría de los pacientes 67% presentó un Índice de Masa Corporal normal de 18,50 -24,99, seguido de un 17% con un Índice de Masa Corporal catalogado como delgadez aceptable, y un 14% dentro de la Pre-obesidad.

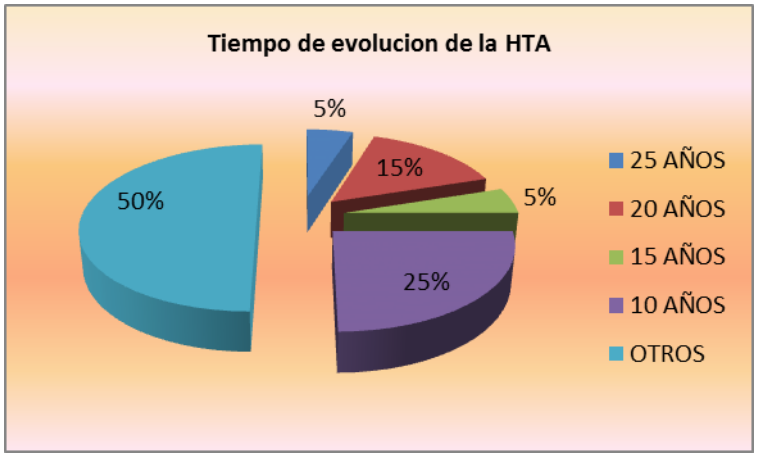
HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LOS PACIENTES CON RESULTADO MENOR A 27 EN EL TEST DE MOCA



FUENTE: Servicio de Cirugía del Hospital Regional Isidro Ayora
AUTOR: Md. Kathy V. Japón Toledo

Del total de pacientes en quienes obtuvieron menor de 27 en el test de MOCA, el 70% de ellos no tienen como antecedente Hipertensión Arterial y el 30% si padecen de esta enfermedad.

TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y VALOR DE LA TENSIÓN ARTERIAL

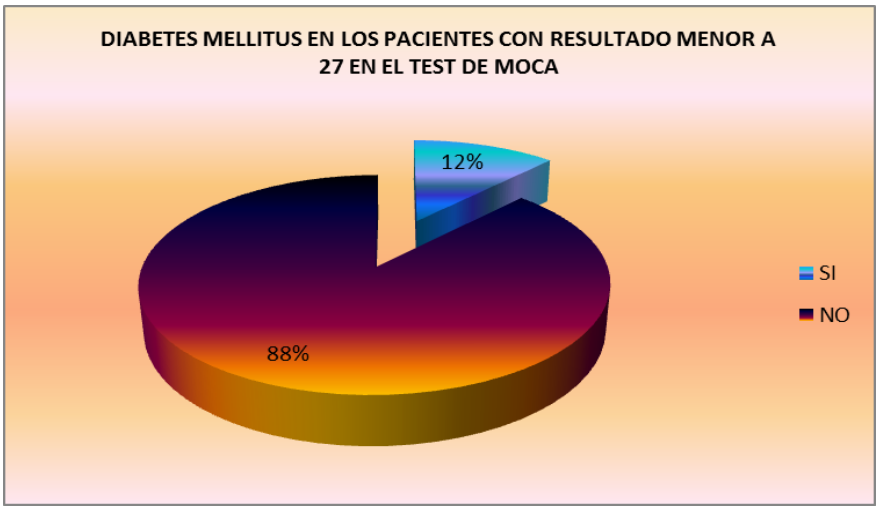


FUENTE: Servicio de Cirugía del Hospital Regional Isidro Ayora
AUTOR: Md. Kathy V. Japón Toledo

De los pacientes que fueron registrados como que tienen en sus antecedentes a la presión arterial su tiempo de evolución en la mayoría solo es de uno, dos o tres años que corresponde al 50%, seguido de 25% de estos pacientes que tienen una evolución de 10 años, 15% de tres años, y 5% de 15 y 25 años.

Así mismo de acuerdo a la evolución estos pacientes han mantenido su valor de tensión arterial dentro de límites aceptables, siendo únicamente los que tienen de evolución de un año que tengas valores de tensión arterial entre 150/90 y 160/90.

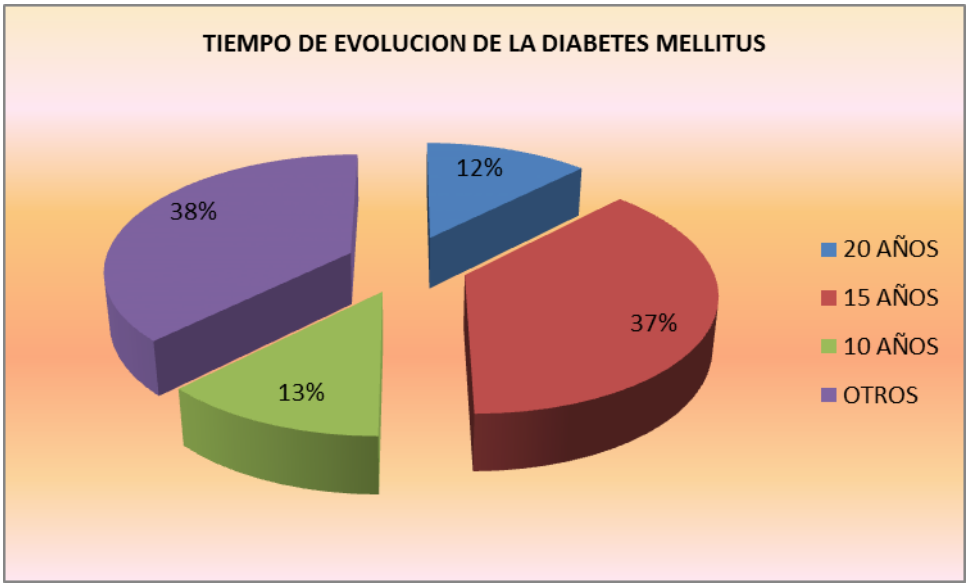
DIABETES MELLITUS EN LOS PACIENTES CON RESULTADO MENOR A 27 EN EL TEST DE MOCA



FUENTE: Servicio de Cirugía del Hospital Regional Isidro Ayora
AUTOR: Md. Kathy V. Japón Toledo

De los pacientes en quienes obtuvieron menos de 27 en el test de MOCA, el 88% de ellos no tienen como dentro de sus antecedentes personales a la Diabetes Mellitus y solo un 12% de ellos si padecen de esta enfermedad.

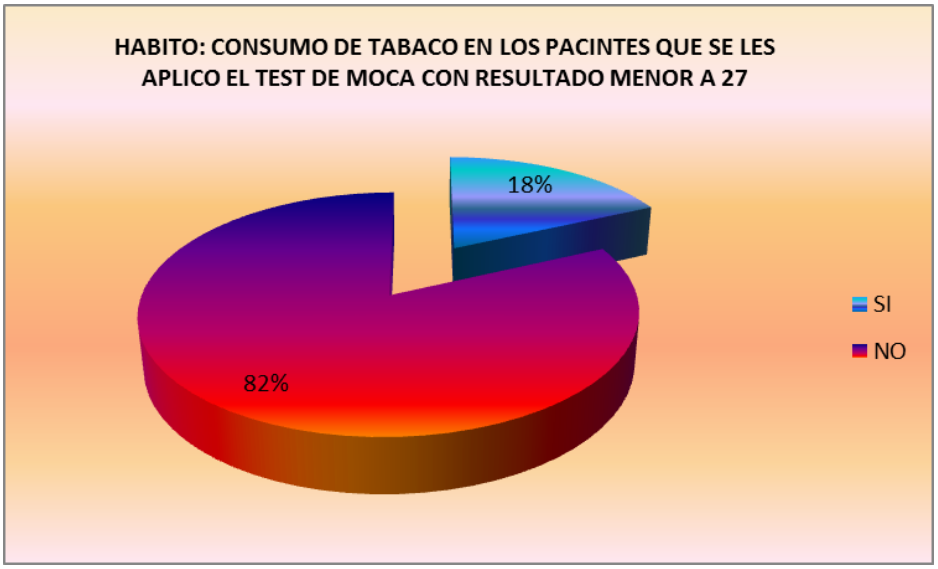
TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y VALOR DE LA DIABETES MELLITUS



FUENTE: Servicio de Cirugía del Hospital Regional Isidro Ayora
AUTOR: Md. Kathy V. Japón Toledo

De estos pacientes que tienen Diabetes Mellitus el 15% de ellos tiene 25 años de evolución de esta enfermedad seguidos del 5% con 25, 15 y 20 años. Y así mismo estos pacientes no tienen un buen control de su glicemia porque sus valores están por encima del patrón normal par aún paciente diabético teniendo como valor 152 mg/dl a los que tienen 10 años de evolución.

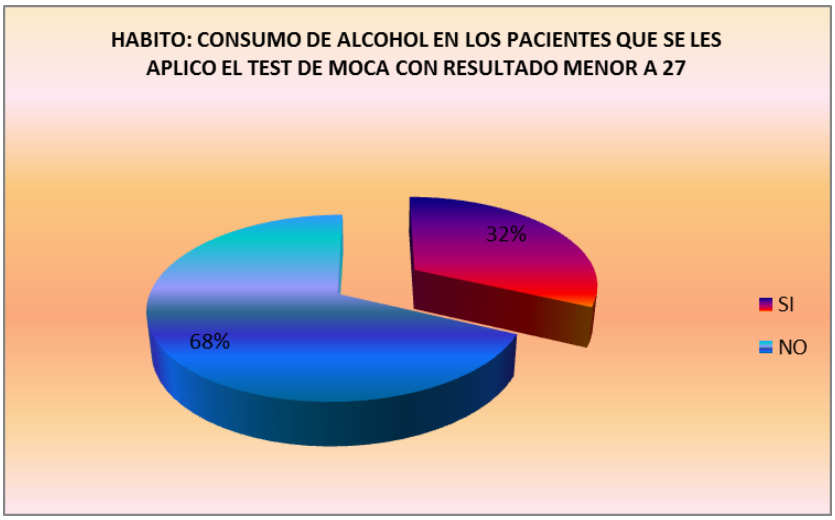
HÁBITO: CONSUMO DE TABACO EN LOS PACIENTES QUE SE LES APLICO EL TEST DE MOCA CON RESULTADO MENOR A 27



FUENTE: Servicio de Cirugía del Hospital Regional Isidro Ayora
AUTOR: Md. Kathy V. Japón Toledo

Dentro de los hábitos personales de estos pacientes el 18% de ellos tienen el hábito de fumar y el 82% no lo hacen.

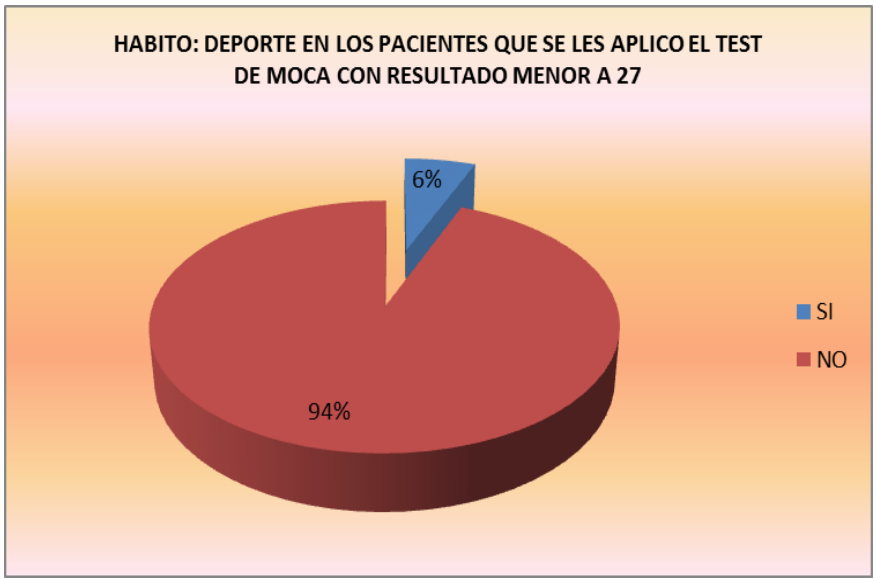
HÁBITO: CONSUMO DE ALCOHOL EN LOS PACIENTES QUE SE LES APLICO EL TEST DE MOCA CON RESULTADO MENOR A 27



FUENTE: Servicio de Cirugía del Hospital Regional Isidro Ayora
AUTOR: Md. Kathy V. Japón Toledo

En lo que refiere al consumo de alcohol 21 pacientes que corresponden al 32% consumen alcohol y 69% (45 pacientes) no lo consumen.

HÁBITO: DEPORTE EN LOS PACIENTES QUE SE LES APLICO EL TEST DE MOCA CON RESULTADO MENOR A 27



FUENTE: Servicio de Cirugía del Hospital Regional Isidro Ayora
AUTOR: Md. Kathy V. Japón Toledo

De todos los pacientes el 94% no practican ningún deporte y solo el 6% desarrollan una actividad física en forma regular

3. PROPUESTA DE INTERVENCIÓN EN LOS PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO LEVE

Como respuesta al tercer objetivo planteado en la presente investigación se elaboró una propuesta de intervención en los pacientes con Deterioro Cognitivo Leve, la misma que se encuentra en Anexo número 4.

DISCUSIÓN

El deterioro cognitivo y la demencia constituye uno de los problemas de salud pública más importantes del siglo XXI. Dada su relación con la edad, constatamos en la última década un continuo incremento tanto en su incidencia como en su prevalencia, secundariamente al aumento progresivo de la longevidad en la población.

De los 91 pacientes que constituyo la muestra de este presente trabajo investigativo, sometidos al Test de MOCA se demostró que el 73% (66 pacientes) obtuvieron menos de 27 en el resultado del test lo que significa que estos tiene Deterioro Cognitivo Leve y el 27% (25 pacientes) tuvieron más o igual que 27 como calificación en el test.

De estos pacientes el 54% fueron del género masculino y el 46% del género femenino. Así mismo la edad comprendida de estos pacientes prevaleció en un 45% entre 66-75 años, un 29% entre 76 y 85 años, un 16% tenían 65 años y un 10% tenían más o igual a 86 años. Lo que se relaciona con un estudio sobre la actualización en diagnóstico y manejo de las demencias en las que se refiere que la Enfermedad de Alzheimer afecta alrededor de un 6 % de las personas mayores de 65 años, y su incidencia se incrementa con la edad, calculándose que afecta al 20 % de las personas de 80 años.

Así mismo los científicos involucrados en el Estudio de Mayo Clinic sobre el envejecimiento en un estudio indicaron que más de 6 por ciento de estadounidenses de 70 a 89 años anualmente desarrolla deterioro cognitivo leve lo que concuerda con nuestro estudio porque en este rango de edad están la mayor incidencia de Deterioro Cognitivo Leve.

De los pacientes sometidos al test se dirigió la investigación a los 66 pacientes cuyo resultado fue menor a 27 puntos en el Test de los cuales el

39% corresponden a edades entre 66 y 75 años; 36% edades entre 76 y 85 años, un 14% mayores o iguales a 86 años y un 11% tenían 65 años.

De estos pacientes el 58% corresponden al género masculino y 41% al género femenino. Lo que es respaldado en otro estudio llamado "La incidencia del deterioro cognitivo leve difiere por subtipo y es mayor entre los hombres", publicado el 25 de enero de 2012 en la edición de Neurology (revista médica de la Academia Americana de Neurología), informa que 296 de los 1450 participantes en el estudio desarrollaron el deterioro cognitivo leve, con una tasa de incidencia general de 6,4 por ciento al año. Entre los hombres, la tasa de incidencia fue de 7,2 por ciento, frente a 5,7 por ciento anual entre las mujeres.

Con relación al nivel educativo 42 pacientes el 64% tienen como estudio básico la primaria, el 33% (22 pacientes) han cursado Secundaria y el 3% no tienen ningún estudio. Lo que también concuerda con el estudio de la Clínica Mayo que descubrió que las personas que solamente habían completado la educación secundaria desarrollaban el deterioro cognitivo leve de tipo amnésico y/o no amnésico a mayor velocidad que quienes contaban con educación superior.

Con relación al riesgo cardiovascular: el índice de masa corporal estos pacientes están dentro del peso Normal y corresponden al 67%, seguidos de un 17% que se encuentran en Delgadez Aceptable y un 14% que están dentro del rango de Preobeso.

Tenemos el 30% de estos pacientes tienen en sus antecedentes patológicos personales a la Hipertensión Arterial y el 70% de ellos no tiene HTA. De los pacientes que padecen dicha enfermedad tiene aproximadamente el 15% de ellos una evolución de 20 años y el 5% entre 15 y 10 años con valores de tensión arterial aceptable entre 120/80 y 130/80.

Con relación a la Diabetes Mellitus solamente el 8% tienen esta enfermedad en relación al 58% que no registran este antecedente. De los pacientes con este padecimientos el 38% de ellos tienen pocos años de evolución solo el 38% tiene 15 años el 13% 20 y 10 años respectivamente, pero estos pacientes no tienen valores aceptables de glicemia sino valores entre 160, 150 y 130 mg/dl.

Esto contrasta con el estudio de Toma de decisiones, funcionamiento cognitivo y factores de riesgo cardiovascular, en el que hay correlaciones positivas entre los niveles de LDL, colesterol total y síntomas depresivos ($r=0,507$ $p<0,008$; $r=0,515$ $p<0,004$). El desempeño global entre las dos pruebas de TD presentaron una alta correlación ($r=0,440$ $p<0,017$) entre los pacientes cardiacos.

De acuerdo a los hábitos de estos pacientes el 54% fuman y 12% no lo hacen y 32% ingieren alcohol, mientras que el 68% no consumen alcohol, y el 94% de estos pacientes no realizan ninguna actividad física solo el 6% practican algún deporte.

Según un estudio publicado en la revista Habanera de ciencias médicas concluye que aunque, en la actualidad, no existen criterios uniformes para definir los marcadores de evolución o factores de predicción para la conversión del daño cognitivo a demencia, podemos citar algunos que deberíamos tener en cuenta: edad avanzada, edad tardía de presentación de los síntomas cognitivos, presencia de, al menos, un alelo de APOE 4 en el *screenning* genético, disminución del área hipocampal, puntuaciones bajas en los *test* de memoria visoespacial, *test* de orientación y de lenguaje, pacientes con dificultades en la deambulación, mayor compromiso o asociación a factores de riesgo vascular, y a los hábitos de estos pacientes así como el deporte que su realización aumenta energía en los pacientes que favorece a disminuir el riesgo de progresión a EA.

CONCLUSIONES

1. En los pacientes que se les aplico el Test de MOCA en el servicio de Cirugía del Hospital Regional Isidro Ayora de la Ciudad de Loja se observó que el 73% de ellos tienen Deterioro Cognitivo Leve y de ellos predomina el género masculino con el 54%, y en las edades entre los 66-75 años con el 45%.

2. Dentro los factores de riesgo cardiovascular que pueden o no contribuir al desarrollo de enfermedad de Alzheimer dentro del grupo de estudio no es muy significativo solo el 30% de ellos tienen Hipertensión Arterial, y 12% padece de Diabetes Mellitus y el índice de masa corporal es normal. Así mismo es bajo el factor de riesgo en los hábitos personales porque solo el 12% fuman y un 32% ingieren alcohol, con la diferencia que el 94% no practican ningún deporte lo que incrementa el riesgo de progresión a Enfermedad de Alzheimer.

3. Se elaboró una propuesta de intervención para ser aplicada en los pacientes con Deterioro Cognitivo Leve, la misma que es adaptable para el Hospital Regional Isidro Ayora, la misma que se encuentra desarrollada en Anexo número 4 de este trabajo de investigación.

RECOMENDACIONES

1. A la Dirección Médica del Hospital Regional Isidro Ayora, al Líder de Medicina Interna, al Jefe de Neurología y Geriatría que se pueda instituir dentro de consulta externa el poder realizar tests neuropsicológicos como el Test de MOCA a los pacientes mayores de 65 años que tengan algún problema de memoria, tratando de aumentar el tiempo en la misma, así como incrementar puestos laborales para médicos internistas y geriatras que se encarguen de este grupo de pacientes.

2. A los Médicos en general cualquiera que sea su especialidad y con mayor razón a los Médicos Internistas para que den más validez a la información dada por sus pacientes y por sus familiares acerca de la pérdida de memoria y alteraciones en sus labores cotidianas y sean priorizadas en su historia clínica y poder evaluarlas usando el Test de MOCA para poder así detectar Deterioro Cognitivo Leve y de esta manera usar la propuesta de intervención expuesta.

3. Incentivar por parte de la Dirección médica del Hospital y del Líder de Medicina Interna, a los médicos generales para que fomenten en los pacientes mayores de 65 años hábitos de vida saludables y ejercicio físico continuo, así como el control adecuado de sus enfermedades crónicas y promover en ellos campañas para evitar el alcohol y tabaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Achiblado, D. (2011). Deterioro Cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer incial en adulto mayor . *Revista Chilena de neuro-psiquiatria*.
2. Armas, D. J. (2008). Factores de progresion del Deterioro Cognitivo Leve a enfermedad de Alzheimer. *-revista Habanera de Ciencias MEdicas*.
3. Arroyo, D. R. (17 de 09 de 2013). Alzheimer: la pagina en blanco. *EFE-SALUD*.
4. Leighton, D. O. (2005). Enfermedad de Alzheimer y diagnósticos de demencias . En *enfermedad de Alzheimer* (págs. 229-242).
5. Rodriguez Proaño Carla, M. S. (2011). *Analisis de freceuncia de los polimorfismos geneticos IIe-58Thr y Ala-9 Val en el Gen MnSOD Ala-73 Thr en el gen CST3 y Ala-224 Val en el Gen CTSD y su asociacion con la Enfermedad de Alzheimer en los pacientes del HCAM en Ecuador.* Quito.
6. Delgado, D. C. (2009). Evaluación de las alteraciones cognitivas en adultos mayores . 10.
7. Tan, D. Y. (21 de septiembre de 2013). Alzheimer problema de salud publica en Latinoamerica.
8. Custodio, N. (2007). Diagnostico y tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer en paises en vias de desarrollo. Aproximación a nuestra realidad. *Servicio de Neurologia* .
9. Lozano, M. (2009). Validación de la Montreal Cognitive Assessmet Moca. Test de Cribado para el Deterioro Cognitvo Leve. Datos preliminares. *Alzheimer- Real Invest Demec*, 43:4-11.
10. Cacabelos, R. (2002). Enfermedad de Alzheimer: retos para el futuro. *Asociación Familiares Alzheimer Asturias- AFA*.
11. Bastidas, D. (2004). Diagnostico de la Enfermedad de Alzheimer. *Neurowiki*.
12. Shand, D. B. (2003). Deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer. *Departamento de Neurología. Pontificia Universidad de Chile*.

13. Mora Simón, G. G.-B. (2012). Deterioro cognitivo Leve: detección temprana y nuevas perspectivas. *Revista de Neurologia*, 514:303-10.

14. De la Vega, R. y. (Septiembre de 2008). *Deterioro cognitivo Leve, cincunvulucion del hipocampo*. Obtenido de http://www.hipocampo.org/mci.asp

15. El tabaco está detrás del 14% de casos de Alzheimer. (10 de Julio de 2014). *EL MUNDO*.

16. Petersen, D. R. (2011). Deterioro cognitivo Leve. *New England*.

17. Petersen, D. R. (2011). Enfermedad de Alzheimer. *New England J. Med*, 264: 2227-34.

18. Anor Maria Solange, A. M. (2004). *Deterioro cognitvo Leve.*

19. Rodriguez Jose Maria, G. V. (2010). *Atención primaria de Calidad: Guia de Buena Práctica Clínica en Alzheimer y otras demencias 2da Edicion.* España.

20. Aldo, G. (11 de Mayo de 2011). Enfermedad de Alzheimer: larga, cruel y devastadora. *El Telegrafo*

21. BIBLIOGRAPHY \l 2058 Alistar, B. (2009). Enfermedad de Alzheimer. *Intramed*.

22. Jon, T. A. (2011). Epidemiología descriptiva y analitica de la Enfermedad de Alzheimer. *Alzheimer Real Invest Demenc*, 47; 16-23

23. Henry, Q. (2010). Enfermedad de Alzheimer: La enfermedad de Alzheimer puede considerarse principalmente un trastorno originado en una falla sináptica pero también es posible que los disparadores de la enfermedad sean algunos procesos del envejecimiento. *Intramed*, 362; 329-44.

24. Facundo, M. (2011). Enfermedad de Alzheimer. *Intramed*.

25. Spring, S. (2008). *Alzheimer Disease Education and Referrul (ADEAR) Center*. Obtenido de www.nia.nih.gov/espeña

26. Blennowk, L. (2006). La Enfermedad de Alzheimer como causa de Demencia. *Intramed*, 368.

27. Martin, C. (2002). Tratamientos Psicofarmacologicos y conductales de las demencias. *Boletin de informacion terapeutica de Navarra volumen 10*.

28. Guy, M. (2011). Cambios en el concepto de la Enfermedad de Alzheimer. *Intramed*, volumen 305 numero 23.
29. Harrison. (2008). *Principios de Medicina Interna.* Mcgraw-Hill Interamericana. 17º Edición.
30. Cristian, M. (2008). Deteccion precoz, diagnostico por imagen de la Enfermedad de Alzheimer. *El mundo es Salud*.
31. Doctor, C. (2008). La Enfermedad de Alzheimer la causa mas frecuente de Demencia. *Sociedad Iberoamericana de Informacion Cientifica*
32. Michael, H. (2012). Confirman la relación entre una proteina preinflamatoria y el Alzheimer. *Intramed*.
33. Emilio, B. (2012). EEUU aprueban un reactivo para diagnostico de Alzehimer. *Intramed*.
34. Robert, P. (2012). Hallan señales de Alzehimer en los cerebros de adultos jovenes. *The Lancet Neurology*.
35. Doctor, B. (2007). Memantina para el tratamiento de Alzheimer. *Intramed*.
36. Laura, T. V. (2011). Guia de Seguimiento farmacoterapeutico de los pacientes de Alzheimer.
37. Dr, Z. N. (2014). *The Montreal Cognitive Assessment*. Obtenido de http://www.mocatest.org/
38. Rojo-Mota G, P.-P. (2013). Cribado neurocognitivo de Montreal. *Revista de Neurologia*, 56: 129-36.
39. Andrew, R. (2010). La evaluación cognitiva Montreal y su uso como prueba de deteccion del Alzheimer.
40. Francisco, P. (2013). Confiabildiad y validez de la Montreal Cognitive Assessment MoCA en la poblacion mayor de Bogota- Colombia. *Revista de neuropsicologia, neuropsiquiatria, neurociencias*, Vol 13, N 2, pag 39-61. ISSN: 0124-1265.
41. Olson R, T. S. (2011). Prospective comparison of the prognostic utility of the Mini Mental State Examination and the Montreal Cognitive Assessment in patients with brain metastases. *Support Care Cancer*, 19:1849-1855

42. Martina, M. (2010). Toma de decisiones, funcionanmiento cognitivo, y factores de riesgo cardiovascular. *ARCH, NEUROL; NEUROC; NEUROPSIQUIATRIA*, 34-40.

43. BIBLIOGRAPHY \l 2058 MD, Z. S. (April 2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, Volume 53, Issue 4, pages 695–699.

44. BIBLIOGRAPHY \l 2058 Cabrera, A. J. (2012). Actualización en el Diagnóstico de las Demencias. *Finlay revista de enfermedades no transmisibles*.

45. Rosebud, D. (2012). Mayo Clinic descubre que deterioro cognitivo leve es común y afecta más a los hombres. *Mayo Clinic*.

ANEXO 1

OBJETIVO GENERAL

- Determinar en forma precoz el Deterioro Cognitivo Mínimo (MCI) con LA MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA), como riesgo para desarrollar Enfermedad de Alzheimer, en los pacientes mayores de 65 años que acuden al Servicio de Cirugía del Hospital Regional "Isidro Ayora" en el periodo Febrero – Agosto 2014, y con ello elaborar una propuesta de intervención en estos pacientes.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Identificar de acuerdo con la MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA), si existe Deterioro Cognitivo Mínimo en los pacientes mayores de 65 años que acuden al Servicio de Cirugía General.

- Correlacionar en los pacientes mayores de 65 años con sus factores predisponentes para determinar si estos desarrollaran Deterioro Cognitivo Mínimo como riesgo para presentar Enfermedad de Alzheimer.

- Elaborar una propuesta de intervención en los pacientes que se determine con Deterioro cognitivo Mínimo.

ANEXO 2

Loja 05 de marzo de 2014

Dr.

Jorge Guapulema

DIRECTOR ASISTENCIAL DEL HOSPITAL REGIONAL ISIDRO AYORA

Ciudad

De mis consideraciones

Por medio de la presente permítame expresarle un cordial saludo y desearle éxitos en las funciones a ud, encomendadas.

La presente tiene como finalidad solicitarle de la manera más comedida, se me autorice la obtención de datos en el Servicio de Cirugía de la institución bajo su dirección: consiste en aplicación de un test a los pacientes mayores de 65 años que ingresan a ese servicio, con la finalidad de obtener datos necesarios para la realización de mi tesis de grado previo a obtener el título de Médico Internista.

Tema de Tesis: "DETERMINACION PRECOZ DEL DETERIORO COGNITIVO MINIMO (MCI) CON LA MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA), COMO RIESGO PARA DESARROLLAR ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, EN ADULTOS MAYORES DE 65 AÑOS QUE ACUDEN AL SERVICIO DE CIRUGIA DEL HOSPITAL REGIONAL "ISIDRO AYORA" EN EL PERIODO FEBRERO – AGOSTO 2014"

Para esto autorizo la copia de aceptación del tema de tesis, y el oficio de que el proyecto del mismo está presentado y en proceso de revisión.

Por la atención que sirva dar a la presente le anticipo mis más sinceros agradecimientos

Atentamente,

Kathy V. Japón Toledo
MEDIDO POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA

cc: Dr. Daniel Reyes. LIDER DEL SERVICIO DE CIRUGIA DEL HOSPITAL ISIDRO AYORA

Ministerio de Salud Pública
HOSPITAL GENERAL
ISIDRO AYORA
SECRETARIA DE DIRECCIÓN
2014-03-05
11:00
A.C.

Ministerio de Salud Pública

HOSPITAL GENERAL "ISIDRO AYORA"

LOJA - ECUADOR

Of. N° 0143-03-2014-SDG-HIAL.
Loja, 11 de marzo de 2014

Doctor.
Daniel Reyes.
RESPONSABLE DEL SERVICIO DE CIRUGÍA
Ciudad.

De mi consideración:

La presente tiene la finalidad de expresarle un cordial saludo y a la vez comunicarle que se autoriza al Médico Postgradista de Medicina Interna. Kathy Japón Toledo, para que proceda con la recolección de datos, referentes al tema que consta e el documento adjunto.

Sin otro particular por el momento se despide de usted.

Atentamente,

Ministerio de Salud Pública
PITAL GENERAL
RO AYORA
A DE DIRECCIÓN

Dr. Daniel A. Pacheco M.
RESPONSABLE DE DOCENCIA E INVESIGACIÓN DEL HIAL

Recibido: 12-03-2014
14:20

Ministerio de Salud Pública
HOSPITAL GENERAL ISIDRO AYORA
Cirugia
LOJA - ECUADOR

Av. Iberoamérica y Juan José Samaniego
Teléfono: 2570 540
Telefax: 2573 282 / 2564 117 / 2564 116 / 2570 644
Casilla 143 • Email: hialcofin@yahoo.es / hialoja@yahoo.es

ANEXO 3

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA

HOSPITAL REGIONAL ISIDRO AYORA

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOSPITALIZACIÓN

NUMERO DE HCL:……

NOMBRE DEL PACIENTE:……

EDAD:……

GÉNERO:……

AÑOS DE ESCOLARIDAD:……

CON QUIEN VIVE: SOLO FAMILIAR:

DOMICILIO CASA HOGAR

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS:

Hipertensión arterial: tiempo de evolución…….. Valor……..

Diabetes Mellitus: tiempo de evolución…….. Valor de glicemia……..

Otro dato:

……

……

DÉFICIT VISUAL: SI NO

DÉFICIT AUDITIVO: SI NO

TALLA: ……. PESO:…… IMC:……

TABACO:…….. NUMERO DE TABACOS……

ALCOHOL:…… FRECUENCIA:……

EJERCICIO FÍSICO: …… TIPO DE DEPORTE……..…

……

OBSERVACIÓN:……

……

……

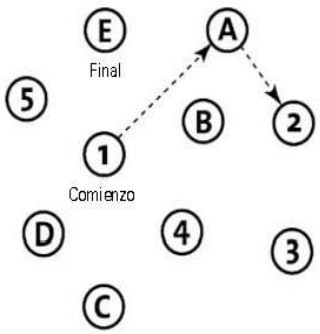
MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

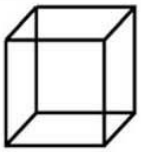
(EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

NOMBRE:
Nivel de estudios:
Sexo:

Fecha de nacimiento:
FECHA:

VISUOESPACIAL / EJECUTIVA





Copiar el cubo

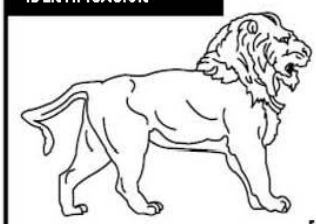
[ ] [ ]

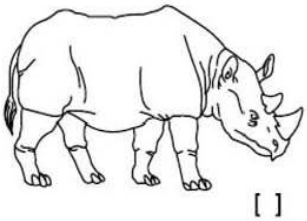
Dibujar un reloj (Once y diez)
(3 puntos)

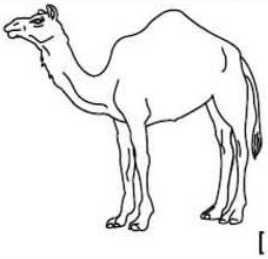
[ ] Contorno [ ] Números [ ] Agujas

Puntos __/5

IDENTIFICACIÓN







[ ] [ ] [ ] __/3

MEMORIA

Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdeselas 5 minutos más tarde.

	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO
1er intento					
2º intento					

Sin puntos

ATENCIÓN

Lea la serie de números (1 número/seg.)

El paciente debe repetirla. [ ] 2 1 8 5 4

El paciente debe repetirla a la inversa. [ ] 7 4 2

__/2

Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores.

[ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B

__/1

Restar de 7 en 7 empezando desde 100. [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65

4 o 5 sustracciones correctas: **3 puntos**, 2 o 3 correctas: **2 puntos**, 1 correcta: **1 punto**, 0 correctas: **0 puntos.**

__/3

LENGUAJE

Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. [ ] Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. [ ]

__/2

Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min. [ ]____ (N ≥ 11 palabras)

__/1

ABSTRACCIÓN

Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta [ ] tren-bicicleta [ ] reloj-regla

__/2

RECUERDO DIFERIDO

Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS	ROSTRO [ ]	SEDA [ ]	IGLESIA [ ]	CLAVEL [ ]	ROJO [ ]	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente
Optativo — **Pista de categoría**						
Optativo — **Pista elección múltiple**						

__/5

ORIENTACIÓN

[ ] Día del mes (fecha) [ ] Mes [ ] Año [ ] Día de la semana [ ] Lugar [ ] Localidad

__/6

© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004
www.mocatest.org

Normal ≥ 26 / 30

TOTAL __/30

Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios

ANEXO 4

PROPUESTA DE INTERVENCION EN LAS PERSONAS CON DETERIORO COGNITIVO LEVE

Introducción

En relación con el envejecimiento de la población, ha aumentado significativamente la preocupación sobre las enfermedades neurodegenerativas. Entre éstas la enfermedad de Alzheimer tanto por su elevada prevalencia, como por su costo social y personal ha sido objeto de grandes y novedosas investigaciones en los últimos años.

En la presente investigación hemos aplicado una prueba neuropsicológica llamada el Test de MOCA Montreal Cognitive Assessment en los pacientes mayores de 65 años que acuden al servicio de Cirugía del Hospital Regional Isidro Ayora, en donde hemos encontrado que de una muestra de 91 pacientes 66 de ellos que corresponde al 73% obtuvieron un resultado menor de 27 puntos en el test lo que nos indica que estos tienen un Deterioro Cognitivo Leve y 25 pacientes que corresponden al 27% alcanzaron un resultado igual o mayor a 27. Por esta razón hemos realizado una propuesta de intervención en estos pacientes.

Objetivo

- El objetivo principal de esta propuesta de intervencion como Médico Internista es que dentro de nuestra historia clinica no pasemos por alto inquietudes de nuestros pacientes como olvidos con la finalidad de indagar mas en ello e introducir pruebas neuropsicologicas practicas que nos ayuden a determinar el Deterioro Cognitivo Leve en este caso a perfeccionar el uso del Test de MOCA.

- Identificar factores de riesgo modificables que puedan reducir la aparicion de Enfermedad de Alzheimer.

- Formar un equipo multidisciplinario que conste de Medicina Interna, Neurología, Geriatría, Radiología, Psicología y Trabajo social, para ayudar a estos pacientes

Metodología

Se planteara esta propuesta de intervencion a las autoridades del hospital en este caso al Hospital Regional Isidro Ayora, luego se conversara con el Líder de Medicina Interna para hacer una reunion en la que se exprondra los resultados de esta investigación.

A continuacion se hara una socialización con todos los Médicos Internistas, Médico de Neurología, Geriatría, Radiología, Psicología y Trabajo social, para darles a conocer la propuesta y empezar a poner en práctica.

Como se tiene un registro de los pacientes se tratará de hacer un seguimiento con ellos y sus familias para exponer ideas y consejos útiles para disminuir la progresión de este proceso.

Desarrollo de la propuesta

Como nos hemos dado cuenta en la presente investigación el 73% de los pacientes estudiados tienen Deterioro Cognitivo Leve, y debemos como médicos Internistas no pasar por alto estos datos así como en la consulta tomar en cuenta inquietudes de nuestros pacientes como olvidos frecuentes, alteraciones de la memoria y no solo asociarlo a la edad sino como signo de alarma que puede o no progresar a una demencia.

Una vez identificados a estos pacientes hay que ser más cautelosos en dirigirlos tanto al que lo padece como a sus familiares ya que ellos se plantean interrogantes y demandan una orientación profesional, teniendo en cuenta que en la actualidad aún se desconoce un tratamiento farmacológico efectivo que cure o detenga las enfermedades demenciales.

Luego podemos establecer un equipo multidisciplinario integrado por especialistas de Medicina Interna, Neurología, Geriatría, Psicología y Trabajo social, donde los pacientes acudirían remitidos, sacar un representante de cada área e implementar el programa.

Luego de la evaluación clínica por los especialistas, se les realizaría la evaluación neuropsicológica, en este caso el Test de MOCA o alguna otra que nos ayude para hacer el diagnóstico positivo y diferencial. Se le realizarán exámenes complementarios básicos y pruebas de imágenes.

El Médico Internista se hará cargo de los factores de riesgo modificables: como controlar la presión arterial, diabetes mellitus; tratar de instituir buenos hábitos a nuestros pacientes como no fumar, no ingerir alcohol y realizar deporte, así mismo cuando respondamos a una interconsulta o en la consulta externa preguntar a nuestros pacientes si tiene algún tipo de olvidos o si su familiares han notado algún problema de memoria o alteración en sus actividades diarias y evaluar si se puede realizar el test de MOCA para identificar si existe o no Deterioro Cognitivo Leve.

El Médico Neurólogo se encargara de tratar con medidas farmacológicas antes indicadas tratar de disminuir la progresión de las demencias.

El médico Geriatra supervisara todo este trabajo dando su aporte con los pacientes, y a sus familiares, con consejos y con medidas que traten de disminuir el avance del deterioro cognitivo leve.

Por parte de psicología y trabajo social velaran por dar garantizar un buen medio ambiente para el paciente en el ámbito familiar como hospitalario.

En el seguimiento de los pacientes de nuestro estudio podríamos reunirlos y darles algún consejo con relación a su deterioro, y así mismo en la consulta externa cuando identifiquemos a estos pacientes:

- Factores de resigo modificables cono la Hipertensión-arterial y Diabetes Mellitus, hacer un buen control de estas patologías así como la medicación adecuada para ellas.
- Fomentar hábitos saludables en nuestros pacientes no fumar, no tomar alcohol, realizar algún tipo de deporte.
- Hacer ejercicios de memoria, pedir que diga palabras de una determinada categoría como por ejemplo nombre de animales, de profesiones, de ciudades…. (esto lo puede hacer tanto oralmente como escribiéndolo)
- Practiquen cantando (o tarareando) canciones que conozca, rezos, o recuerden las estaciones del año, días de la semana, o cualquier otra secuencia que conozca.
- Con revistas o periódicos practique la lectura de textos sencillos, o que describa las fotos que aparecen (comente sobre las personas, colores, estados de ánimo…)
- Praxias (control / coordinación de movimientos)
- Practique el dibujo de figuras u objetos sencillos (figuras geométricas, paisajes simples) al copiado o de su expresión.
- Si puede, que colabore en partes de la preparación de comidas (siempre supervisado)
- Gnosias (Reconocimiento de objetos, caras, etc.)
- Enseñar fotos de personajes famosos y que identifique sus caras, o comente sobre estado de ánimo. Igualmente (incluso mejor) se puede hacer con fotos familiares.
- Practique si puede con juegos de encontrar diferencias y parecidos de los que aparecen en las secciones de pasatiempos de periódicos o juegos de salón como cartas, ajedrez.

Evaluacion de la propuesta

Como hemos establecido un equipo interdisciplinario de trabajo, en un tiempo determinado podria ser como primera evaluacion a los seis meses de implementar el programa hacer una reunión y establecer la frecuencia del

hallazgo de esta patologia, asi como elaborar un informe del avance con las terapias tanto farmacologicas, de control y regularizacion de hábitos.

Luego de esto se puede ampliar el programa y hacerlo en forma anual asi elaboraremos el perfil epidemiologico de esta patologia, asi como hacer una autoevaluacion de el control de nuestros pacientes.