

01985



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**DETERIORO COGNOSCITIVO LEVE: UN
ESTUDIO LONGITUDINAL DEL PERFIL
NEUROPSICOLÓGICO, FACTORES
ASOCIADOS E IMÁGENES CEREBRALES**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTOR EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:

SILVIA MEJÍA ARANGO

DIRECTORA DE TESIS:

Dra. FEGGY OSTROSKY-SOLIS

COMITÉ TUTORIAL:

Dr. GERMÁN PALAFOX
Dra. LAURA HERNÁNDEZ
Dr. JAVIER AGUILAR
Dr. ALFONSO SUASTEGUI

COMITÉ SUPLENTE:

Dra. VERÓNICA MEDINA
Dra. MATILDE VALENCIA



**FACULTAD
DE PSICOLOGÍA**

MÉXICO, D.F.

2005

m345317



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A Miguel, Miky y María

Agradecimientos

A mi directora de tesis, Dra. Feggy Ostrosky-Solis por el espacio que me abrió en un momento definitivo de mi carrera profesional, por la confianza que me brindó al permitirme desarrollar un proyecto de vanguardia y por la guía constante que sólo ella, con su brillante visión de futuro y gran capacidad de planear la investigación, puede ofrecer a un estudiante. Por su comprensión y apoyo permanente como mujer y amiga, muchas gracias.

Al Dr. Germán Palafox quien, a lo largo de las asesorías me mostró con sus críticas y observaciones, la oportunidad de crecer en mi papel como investigadora. A los demás integrantes del comité tutorial, por su tiempo y guía.

Al Dr. Luis Miguel Gutiérrez, quien me dio la oportunidad de realizar el trabajo clínico en el Servicio de Geriatría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán brindándome toda la confianza y el apoyo necesarios.

Al Dr. Juan Carlos García Luna quien se mostró siempre dispuesto a apoyar en forma amable y eficaz el proceso de evaluación de los pacientes en el Instituto Nacional de Psiquiatría

Al Dr. Ariel Graff porque sin su eficiente y generosa ayuda no hubiera sido posible el análisis estadístico de las imágenes cerebrales.

Al Dr. Antonio Villa, por su disposición permanente e incondicional a aclarar mis dudas y por sus invaluable sugerencias en el análisis de los datos.

A mis amigos: Claudia, Liliana y Alejandro quienes acudieron siempre en mi auxilio en momentos difíciles y quienes ocupan un lugar muy especial en mis afectos.

INDICE

RESUMEN	1
1. ANTECEDENTES	3
A. Introducción	3
B. Definición y Diagnóstico del Deterioro Cognoscitivo Leve	4
C. Prevalencia	9
D. Heterogeneidad Clínica	10
E. Evaluación Neuropsicológica	16
F. Factores Socio-Demográficos	18
G. Factores Genéticos	21
H. Neuroimágenes	24
I. SPECT Cerebral	27
2. PREGUNTAS DE INVESTIGACION	34
3. METODOLOGÍA	
A. Sujetos	35
B. Hipótesis	37
C. Variables	38
D. Diseño	40
E. Instrumentos	40
F. Procedimiento	42
G. Análisis De Resultados	44
4. RESULTADOS	46
5. DISCUSIÓN	63
6. CONCLUSIONES	69
7. REFERENCIAS	72
8. APENDICE # 1: Estudio de Ampliación de la muestra de estandarización del NEUROPSI en sujetos mayores de 65 años	88

DETERIORO COGNOSCITIVO LEVE: UN ESTUDIO LONGITUDINAL DEL PERFIL NEUROPSICOLOGICO, FACTORES ASOCIADOS E IMÁGENES CEREBRALES

RESUMEN

El Deterioro Cognoscitivo Leve (DCL) es una entidad diagnóstica con un riesgo clínico evidente debido a la alta tasa de conversión a demencia. Con el fin de analizar las características del Deterioro Cognoscitivo Leve en la población mexicana se realizó una investigación longitudinal del perfil neuropsicológico, factores asociados y las imágenes cerebrales. Se llevaron a cabo tres estudios: un estudio transversal en la comunidad en el que se identificaron las características del perfil cognoscitivo y los factores sociodemográficos y de salud asociados; un estudio longitudinal donde se analizó la estabilidad del diagnóstico y la asociación con los factores sociodemográficos y de salud; y finalmente se realizó un estudio transversal donde se llevó a cabo la medición del flujo sanguíneo cerebral para determinar los cambios en el metabolismo cerebral de los sujetos. Los sujetos con DCL se caracterizan por tener mayor edad, baja escolaridad y presentar diabetes en su historia médica. Su perfil cognoscitivo es heterogéneo con tres subtipos: Mixto, Amnésico Verbal y Disejecutivo. Después de 3 años de seguimiento se encontró que el 46.4% de los sujetos convirtieron a demencia, el 43.9% mantuvieron el diagnóstico de y el 10.7% revirtieron a la normalidad. La medición del flujo sanguíneo cerebral mostró que los sujetos con DCL tienen patrones de hipoperfusión y de hiperperfusión que los diferencian de un grupo control. En conclusión, el DCL es un trastorno cuyo perfil cognoscitivo es heterogéneo y que se asocia a diferentes factores sociodemográficos y de salud, su evolución es variable y posee un metabolismo cerebral característico.

Esta investigación recibió apoyo parcial de Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACYT Proyecto No.38750-H y del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica DGAPA Proyecto IN 308500

MILD COGNITIVE IMPAIRMENT: A LONGITUDINAL STUDY OF COGNITIVE PROFILE, ASSOCIATED FACTORS AND CEREBRAL IMAGES

ABSTRACT

Mild Cognitive Impairment (MCI) is a high risk clinical entity because of the increased progression rate to dementia. In order to study MCI characteristics in Mexican population a longitudinal study on the cognitive profile, associated factors and cerebral images was conducted. Three studies were carried out: a transactional study in the community to identify cognitive profiles and sociodemographic and health factors, a longitudinal study to analyze diagnostic stability and associated factors, and a second transactional study to compare perfusion patterns between MCI and control groups. MCI subjects were older, had low educational level and reported diabetes in their medical history. Three different cognitive profiles were found: amnesic, multiple and disexecutive. After three years 46.4 % of the subjects converted to dementia, 43.9% remained with MCI and 10.7% went back to a normal stage. Cerebral blood flow showed hypo and hyper perfusion patterns that differ among MCI and control groups. In conclusion, MCI is a disorder characterized by cognitive heterogeneity, which has different sociodemographic and health associated factors, with a mixed evolution and a different cerebral perfusion pattern.

1. ANTECEDENTES

A. INTRODUCCION

El aumento en la expectativa de vida ha tenido implicaciones importantes para los sistemas de salud a nivel mundial. Las proyecciones señalan que entre 1980 y el año 2050 la expectativa de vida para las personas mayores de 60 años aumentará un 77% (Banco Mundial (1994). Con ello se incrementarán las enfermedades asociadas a la edad entre las cuales la demencia representa una condición que afectan de manera directa la calidad de vida de la población adulta mayor y determina un incremento en el uso de los servicios de salud.

En la población Mexicana se espera un crecimiento explosivo de la población geriátrica y, en consecuencia, un aumento significativo de casos de demencia. Actualmente se cuenta con algunos reportes clínicos sobre la presencia de 500 mil a 700 mil personas con demencia, de las cuales se estima que sólo el 25% de ellos están diagnosticadas (Navarrete, 2003). Son pocos los reportes científicos sobre la prevalencia de la demencia en la población Mexicana. En un estudio realizado en la Ciudad de México (Gutiérrez et al., 2001) se encontró una prevalencia del 4.7%, mientras que otros (Cruz-Alcalá, 2002) reportan una prevalencia para demencia del 3.3 por mil habitantes en una comunidad de Jalisco.

La necesidad de identificar a los sujetos en riesgo de desarrollar demencia se ha convertido en una tarea fundamental para el clínico que se encarga del diagnóstico y de la planeación del tratamiento de estos pacientes. Para el cumplimiento de este objetivo, los investigadores se ha centrado en estudiar las etapas previas a la aparición de la demencia y específicamente el deterioro cognoscitivo sin demencia, considerada una etapa transicional entre el envejecimiento normal y el envejecimiento patológico. La probabilidad que tiene un individuo en esta etapa de desarrollar demencia es del 10 a 15% anual en comparación con sujetos controles sanos quienes presentan una tasa de conversión a demencia entre el 1% y el 2% anual (Petersen y cols., 2001). Uno de los aspectos fundamentales de la investigación sobre el deterioro

cognoscitivo sin demencia esta dirigido a diferenciar a los sujetos que van a convertir a demencia de los que no van a convertir. Lo anterior constituye un objetivo complejo si se tiene en cuenta que el trastorno se caracteriza por una alta heterogeneidad en su presentación clínica. Es necesario considerar los diferentes aspectos que hacen heterogéneo el cuadro para el diseño de las investigaciones en el tema.

B. DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO

El proceso de envejecimiento cognoscitivo representa un continuo que va desde una disminución normal de las funciones cognoscitivas hasta la pérdida progresiva y patológica de ellas, denominada Demencia. Los límites que dividen las etapas del proceso son difíciles de definir, particularmente aquellos que señalan la transición del estado normal al patológico. Esta etapa de transición ha recibido especial atención por el riesgo que representa para la aparición de la demencia. De manera general ha sido llamado: trastorno cognoscitivo sin demencia ya que los pacientes presentan un cuadro de disminución de sus funciones cognoscitivas sin que cumplan criterios diagnósticos para demencia.

Existen dos formas de conceptualizar el trastorno cognoscitivo sin demencia: como consecuencia natural del envejecimiento cerebral que afecta levemente el desempeño en las actividades de la vida diaria pero que se encuentra dentro de los límites del envejecimiento normal (Crook et al., 1986; Levy, 1994) y como un estado patológico que representa una desviación del proceso normal de envejecimiento cognoscitivo y que puede evolucionar hacia un estado demencial (Petersen et al., 2001; APA, 1994).

Dentro del primer grupo e definiciones se encuentra la propuesta del Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos. En 1986, el grupo de trabajo sobre envejecimiento y memoria propuso el término de "Trastorno de Memoria asociado a la Edad" [Age-associated memory impairment AAMI] (Crook y cols., 1986) para referirse a los cambios de la memoria con la edad de acuerdo a los siguientes criterios:

- Personas mayores de 50 años
- Presencia de quejas de memoria en la vida cotidiana
- Alteración objetiva de la memoria evidente en una puntuación que esté al menos una desviación standard por debajo del promedio esperado en el adulto joven
- Ausencia de demencia
- Inteligencia promedio o superior al promedio

Sin embargo, estos criterios han recibido diversas críticas por considerarlos muy amplios en su contenido y por establecer un punto de corte a los 50 años lo que hace que la entidad sea demasiado amplia (O'Brien & Levy, 1992). Por otra parte, la comparación con el grupo de adultos jóvenes como punto de referencia para definir si existe o no alteración objetiva de la memoria ha llevado a la sobre inclusión de sujetos. Un 90% de la población de ancianos normales cumplen los criterios propuestos (Smith et al., 1991). Finalmente, según Petersen (2000) esta definición tiene la debilidad de que se refiere a una forma condición de envejecimiento normal y no a un estado anormal que pone en riesgo a los pacientes.

Otro de los términos propuestos dentro del grupo de trastornos normales ha sido el de "Deterioro Cognoscitivo Asociado a la Edad" [Age-associated cognitive decline AACD] (Levy, 1994), el cual abarca alteraciones leves en múltiples dominios cognoscitivos que no son de severidad suficiente para constituir el diagnóstico de demencia.

La normalidad del estado cognoscitivo subclínico ha sido cuestionada ya que se ha visto que los sujetos con alteraciones objetivamente demostradas tienen un mayor riesgo para enfermedades degenerativas, presentan diferencias cuantitativas y cualitativas en las imágenes cerebrales y comparten factores de riesgo ambientales y biológicos comunes (Ritchie & Touchon, 2000).

Dentro del grupo de definiciones que relacionan al déficit cognoscitivo subclínico con un estado patológico, se encuentra la definición propuesta por la Asociación Psiquiátrica Americana, (1994) en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM IV). En el apartado de criterios y ejes para la investigación utilizan el término: "Desorden Neurocognoscitivo Leve [Mild Neurocognitive disorder] para referirse al desarrollo de un trastorno en el funcionamiento neurocognoscitivo debido a una condición médica general. Los criterios propuestos para investigación incluyen: Presencia de dos o más de los siguientes trastornos en el funcionamiento cognoscitivo presentes por al menos dos semanas, según lo reporta el sujeto o un informante confiable

- Trastorno de memoria identificado por una reducción en la capacidad para aprender o evocar información, desorden en la función ejecutiva (Ej. Planeación, organización, secuenciación y abstracción), desorden en la atención o en la velocidad de procesamiento de la información, trastorno de las habilidades perceptuales-motoras, alteración en el lenguaje (Ej. Comprensión y encontrar palabras)
- Evidencia objetiva a partir de la exploración física y de los exámenes de laboratorio (incluyendo técnicas de neuroimágenes) de una condición médica o neurológica que se considere que está etiológicamente relacionada con el desorden cognoscitivo.
- Evidencia a partir de la evaluación neuropsicológica o de la evaluación cognoscitiva cuantificada de una anomalía o deterioro en la ejecución.
- Los déficit cognoscitivos causan un trastorno marcado en áreas sociales, ocupacionales o en otras áreas importantes de funcionamiento lo que representa un deterioro en comparación con el nivel de funcionamiento previo.
- El desorden cognoscitivo no cumple criterios para delirio, demencia o desorden Amnésico y no se explica por otro desorden mental (Ej. Desorden relacionado a sustancias, desorden depresivo mayor).

Finalmente, el grupo de la Clínica Mayo en Rochester dirigido por el Dr. Ronald Petersen, ha propuesto el termino de Deterioro Cognoscitivo Leve (DCL) [Mild Cognitive Impairment MCI] para describir a los sujetos con un trastorno cognoscitivo que no es suficientemente severo como para recibir el diagnostico de demencia (Petersen et al., 1999) y que incluye los siguientes criterios diagnósticos:

- Queja de memoria corroborada por un informante
- Trastorno objetivo de la memoria
- Funcionamiento cognoscitivo general normal
- Actividades de la vida diaria intactas
- Ausencia de demencia

Este grupo considera al Deterioro Cognoscitivo Leve (DCL) como un etapa dentro de un continuo entre el envejecimiento normal y la demencia, donde es posible que el desempeño refleje el período final del funcionamiento cognoscitivo o constituya una indicación temprana de un proceso patológico en curso (Petersen, 2003).

Este término y sus criterios han sido aplicados por diferentes grupos de investigación, inclusive fueron incluidos como una de las guías que la Academia Americana de Neurología recomienda para la detección de sujetos con DCL en estudios poblacionales (Petersen et al., 2001). Sin embargo, la definición operacional de cada uno de los criterios ha sido motivo de alta controversia tanto a nivel clínico como investigativo (Ritchie, Artero, & Touchon, 2001) y muy probablemente sea esta la fuente de los diversos resultados sobre la prevalencia o la tasa de conversión a demencia del DCL. Para el Dr. Petersen y su equipo de la Clínica Mayo, los criterios son clínicos, lo que supone que su aplicación la deba hacer un consenso de neurólogos, neuropsicólogos, geriatras y enfermeras que han evaluado al paciente. A continuación se detalla la manera como se define cada uno de ellos:

1. La queja subjetiva de memoria debe obtenerse en forma directa del paciente y de su cuidador.

2. El trastorno objetivo de la memoria debe evaluarse a través de pruebas que midan el recuerdo diferido de una lista de palabras o de una figura (memoria libre). La decisión sobre si hay o no una alteración debe hacerse observando el perfil cognoscitivo en donde la función de memoria debe estar por fuera del rango en el que se encuentran las demás funciones. El análisis grupal de todos los sujetos clasificados con trastorno objetivo de la memoria ha demostrado que en promedio, los individuos se encuentran 1.5 desviaciones estándar por debajo del nivel normal.
3. El funcionamiento cognoscitivo general normal se define también de manera clínica. No puede haber una alteración en otras funciones cognoscitivas que le haga pensar al clínico en un déficit significativo, Al igual que con la memoria, del análisis grupal se desprende que estas funciones pueden estar levemente por debajo del nivel normal lo cual equivale a 0.5 ds por debajo del nivel normativo.
4. Las actividades de la vida diaria se consideran intactas a partir de la información de la historia clínica reportada por el paciente y un cuidador. El clínico debe juzgar si el cambio que se informa sobre el estilo de vida se debe a una alteración cognoscitiva o a problemas físicos y si estos son de suficiente magnitud como para representar un estado patológico.
5. El sujeto no debe cumplir criterios diagnósticos para demencia, lo cual se decide en forma posterior a la evaluación de la memoria, de la cognición general y de las actividades de la vida diaria. Se pueden emplear los criterios del DSM IV para demencia (APA, 1994) o los del NINCDS-ADRD para Enfermedad de Alzheimer (McKhann et al., 1984).

Como se mencionaba anteriormente, la aplicación de los criterios propuestos por el grupo de la Clínica Mayo en investigaciones realizadas por otros grupos ha sido variable e inclusive con modificaciones sustanciales. En general, se observa un patrón común en el cual la mayor parte de las diferencias se deben al uso variado de instrumentos para evaluar cada uno de

los aspectos incluidos en los criterios: memoria, estado cognoscitivo general y actividades de la vida diaria. Mientras algunos como Morris y cols. en la Universidad de Washington y Albert y cols. del Hospital General de Massachussets emplean índices clínicos como la Escala de Severidad de Demencia (CDR) {Clinical Dementia Rating} o versiones modificadas de la misma (Morris et al., 2001; Daly et al., 2000); otros emplean diferentes pruebas para evaluar la cognición y la funcionalidad como el MMSE, el WAIS, la Escala Wechsler de Memoria; la Escala de Demencia de Blessed, El Cuestionario de Actividades Funcionales de Pfeffer, entre otras (Palmer et al., 2003, Ratcliff et al., 2003; Tang et al., 2003; Tabert et al., 2002). Particularmente se emplean criterios cuantitativos o clinimétricos en estudios poblacionales o en estudios retrospectivos donde la información ya fue recogida previamente y a partir de su análisis se pretende identificar a grupos de sujetos con algunas características.

C. PREVALENCIA DEL DCL

Los reportes sobre prevalencia de DCL son escasos debido a la relativa reciente caracterización del cuadro. Los diferentes centros de investigación en el mundo que han reportado cifras de prevalencia de DCL llevan a cabo diferentes procedimientos de muestreo y aplican metodologías de evaluación y diagnóstico claramente diferentes lo que determina que las cifras varíen. En general, se observan variaciones de las tasas de prevalencia que van entre el 3% y el 26%. Una de las cifras más baja reportada inicialmente fue en Segovia, España donde se encontró que la prevalencia era del 3.6% en sujetos mayores de 40 años y del 7.1% en sujetos mayores de 65. (Coria et al., 1993). Aun más baja, en Francia se reportó una prevalencia del 3% en sujetos mayores de 60 años al aplicar los criterios de DCL de Petersen y del 20.9% al aplicar los criterios de AACD de Levy (Ritchie, Artero, & Touchon, 2001). Una prevalencia similar a esta última, reportan en 1995 Barker y cols., del Hospital de San Martín al aplicar los criterios del Trastorno de Memoria asociado a la Edad {AAMI}: 18.5%. En estudios posteriores, siguen observándose variaciones importantes: en Finlandia, 26.6% (Hanninen et al., 1996); en Canada, 16.8% (Graham et al., 1997); en Alemania, 23.5% (Schroeder et al.,

1998); en Italia 10.7% (Di Carlo et al., 2000), y en el estudio de Indianápolis, 23.4% (Unverzagt et al., 2001). Recientemente, Busse y cols (2003) del Estudio de Envejecimiento de Leipzig (LEILA75+) aplicaron al igual que Ritchie y cols, tanto los criterios para DCL de Petersen como los del Trastorno Cognoscitivo Asociado a la edad (AACD) de Levy y cols., (1994) y encontraron que las prevalencias variaban notablemente. En sujetos mayores de 75 años la prevalencia, aplicando los criterios de DCL era del 3.1% mientras que al aplicar los criterios de AACD fué del 8.8%.

Recientemente, López y cols., (2003) reportaron diferentes prevalencias dependiendo del subtipo de DCL. El subtipo amnésico tiene una prevalencia del 6% y el subtipo de múltiples dominios cognoscitivos 16%.

D. HETEROGENEIDAD DEL DCL

En una conferencia sobre Aspectos Actuales del Deterioro Cognoscitivo Leve celebrada en Chicago en el año 1999, un grupo de expertos de diferentes lugares (Minnesota, Texas, Nueva York, Missouri, San Diego Francia, Alemania y Suecia) llegaron a un acuerdo sobre la falta de uniformidad del concepto de DCL y sobre la existencia de diferentes tipos de DCL (Petersen et al., 2001). Lo anterior, obedeció a las observaciones hechas por los diferentes grupos sobre la evolución de los sujetos clasificados con deterioro cognoscitivo sin demencia según los distintos tipos de clasificaciones: DCL, AAMI, AACD, etc.

De esta reunión y de otras investigaciones realizadas se desprende el concepto de heterogeneidad del DCL el cual ha sido descrito desde diferentes perspectivas que pueden clasificarse a su vez en diferentes tipos de heterogeneidad: 1) según la estabilidad del diagnóstico; 2) según la presentación clínica, 3) según la evolución y 4) según la etiología.

- **Heterogeneidad en la Estabilidad del Diagnóstico:**

El seguimiento de los sujetos clasificados con DCL ha dado como resultado tres grupos: aquellos que progresan hacia un estado de demencia, aquellos

que mantienen el diagnóstico de DCL y un grupo particular de sujetos que vuelven a un estado normal de funcionamiento cognoscitivo.

En el estudio de Indianápolis (Unvergast et al., 2001) se reportan las siguientes cifras después de 18 meses de seguimiento: 26% se convirtieron a demencia, 50% mantienen el diagnóstico de DCL, y 24% reciben el diagnóstico de normalidad.

Daly y cols (2000) del Hospital General de Massachussets planteó una clasificación mas detallada después de realizar un seguimiento de 3 años a un grupo de sujetos normales que tenía un CDR de 0 y a un grupo con DCL que tenían un CDR de 0.5. Encontraron 5 grupos: 1) Grupo Normal: convirtieron a DCL el 23.8%; 2) Grupo Dudoso: 73% de sujetos que mantenían el diagnóstico de DCL ; 3) Grupo Convertidor: 19% de los sujetos cumplieron criterios del NINCDS/ADRDA para Enfermedad de Alzheimer (EA); 4) Grupo No EA: 2.4% de los convirtieron a algún tipo de demencia diferente de la EA y 5) Grupo Fluctuante: 4.9% de los sujetos cumplieron criterios de normalidad.

La probabilidad que tiene un individuo con DCL de desarrollar demencia es del 10% a 15% anual en comparación con sujetos controles sanos en donde la conversión a demencia es de 1 a 2% anual (Petersen et al., 2001). De la misma manera que sucede con las cifras de prevalencia, se observan variaciones en las tasas de conversión de DCL a Demencia (6% al 26%) reportadas por los diferentes estudios El estudio de Indianápolis reporta la mayor tasa de conversión anual de 26% (Unverzagt y col., 2001); en Toronto se reporta el 13.5% (Tierney y cols, 1996); en la Universidad de Columbia el 12.3% (Devanand y cols.,1997;2000); en Seattle, el 12% (Bowen y cols., 1997) en Bordeaux, Francia el 8.3% (Larrieu y cols., 2003) en la Universidad de Washington reportan el 7% (Morris y cols., 1996;2001) en el Hospital General de Massachetts el 6% (Daly y cols., 2000) en Montpellier, France el 6% (Ritchie y cols., 2000) y en la Clínica Mayo en Rochester el 12% (Petersen y cols., 1999; 2000; 2003).

El origen clínico o poblacional que tengan los sujetos analizados es una de las variables que claramente se asocia con resultados diferentes. Las tasas de conversión a demencia son mayores en sujetos que atienden a servicios clínicos que en sujetos que fueron evaluados en la comunidad (Bruscoli & Lovestone, 2004).

El mantenimiento del diagnóstico de DCL ha sido considerado como una evidencia del bajo funcionamiento cognoscitivo que tienen algunos sujetos a lo largo de la vida. Al ser evaluados, estas personas con perfil cognoscitivo bajo cumplen los criterios para DCL sin que realmente estén mostrando una disminución con respecto a un estado previo, desconocido en el estudio (Daly y cols., 2000; Petersen y cols., 1999; 2000; 2003).

Sobre los sujetos que revierten a la normalidad después de haber sido clasificados con DCL, hay estudios, uno en comunidad (O'Connor et al., 1990) y otro con una muestra clínica (Wolf et al., 1998) que también reportan cifras cercanas al 24%. Una posible explicación que se ha informado es la presencia de depresión al momento de la primera evaluación. Tanto la depresión como el deterioro cognoscitivo inducido por ella pueden haber remitido en la segunda evaluación, lo que daría como resultado un diagnóstico de normalidad cognoscitiva. La asociación con otras enfermedades médicas que luego remitieron es en el estudio de Indianápolis una de las hipótesis más fuertes si se considera que la tasa de reversión a la normalidad fue menor en sujetos con el subtipo de enfermedades médicas. Una tercera posibilidad es que la reversión a la normalidad sea un artefacto del error en la medición. La regresión a la media o la falta de familiaridad con las pruebas aplicadas son un ejemplo. Sin embargo, en la mayoría de los estudios, el puntaje en las pruebas neuropsicológicas es solo una parte de los datos empleados para el diagnóstico. Además la falta de familiaridad con las pruebas debería reducirse con las evaluaciones siguientes y en algunos estudios sigue observándose la conversión a la normalidad después de 18 y de 48 meses de seguimiento (Unvergazt et al., 2001).

- **Heterogeneidad en la Presentación Clínica**

Después de haber recibido fuertes críticas a la definición del DCL sobre la base únicamente de la alteración en la memoria y de realizar el seguimiento durante 15 años de una muestra de 270 sujetos, Petersen (2001 y 2003) presentó una clasificación del DCL apoyada en los diferentes subtipos de perfil cognoscitivos. En primer lugar está el subtipo Amnésico que corresponde a la presentación inicialmente considerada y donde se presenta un déficit predominante de la memoria sin alteración en otras funciones cognoscitivas. En segundo lugar está el subtipo de Múltiples Dominios que se caracteriza por presentar una alteración leve en la memoria y en otras funciones cognoscitivas como pueden ser el lenguaje y la función ejecutiva. En tercer lugar propone un subtipo caracterizado por presentar un déficit predominante en alguna función diferente de la memoria, mientras esta se encuentra conservada (Petersen, 2003)

Los sujetos con DCL aunque tienen primariamente quejas de memoria, también muestran déficit en lenguaje (Kluger et al., 1997), en orientación (Wolf et al., 1998) y en las praxias (Kluger et al., 1997). Aunque existe alguna evidencia de que el síndrome Amnésico puro puede existir en el contexto clínico (Petersen et al., 1999) esto ocurre rara vez si se evalúa un amplio rango de otros dominios cognoscitivos. El aislamiento de un síndrome Amnésico puro basado en métodos de evaluación neuropsicológicas es por sí mismo altamente cuestionable ya que las pruebas de memoria implican otras funciones además de la memoria.

- **Heterogeneidad en la Evolución**

De la consideración del DCL como estado preclínico de la demencia, se desprende que no es un cuadro homogéneo en función de los diferentes tipos de demencia a los que puede evolucionar. Algunos sujetos convertirán a una demencia tipo Alzheimer, otros a una demencia Vascular, otros a una demencia Fronto-Temporal, etc. Petersen (2003), establece una relación entre los distintos subtipos de perfil cognoscitivo y la probabilidad de presentación de las diferentes formas de demencia. El subtipo amnésico puede progresar hacia

una EA, el subtipo de Múltiples dominios puede progresar hacia una EA o a una demencia de tipo Vascular y el subtipo No Amnésico probablemente evolucionará dependiendo de la función cognoscitiva predominantemente afectada: el déficit en función ejecutiva puede evolucionar hacia una demencia Fronto-Temporal, el déficit viso-espacial hacia una demencia por Cuerpos de Lewy, o la anomia puede ser el factor básico que precede a una afasia progresiva primaria.

- **Heterogeneidad en la Etiología.**

También es posible hablar de diferentes tipos de DCL dependiendo de la etiología. En el estudio de salud y envejecimiento de Indianápolis (Unverzagt et al., 2001) se consideraron diferentes subtipos según la etiología: pérdida de la memoria sin causa médica, infarto/enfermedad cerebro vascular, abuso de alcohol, enfermedad médica y otras/indeterminadas. Las tasas de prevalencia de DCL para los diferentes subtipos fueron: 12.5% pérdida de la memoria sin causa médica, 3.6% infarto/enfermedad cerebro vascular, 1.5% abuso de alcohol, 4% enfermedad médica y 2% otras/indeterminadas.

Se encontró que la distribución por género en los distintos subtipos era similar, excepto para el abuso de alcohol donde 13 de 14 sujetos eran de sexo masculino. La edad solo fue diferente entre el subtipo de pérdida de memoria sin causa médica (80.6 años) y el subtipo de abuso de alcohol (74.3 años). Igualmente sólo se encontró que este último grupo tenía un nivel educacional (5.2 años) significativamente menor que el grupo de infarto/enfermedad cerebro vascular (8.9 años). Las tasas de conversión a demencia variaron según el subtipo de Deterioro Cognoscitivo sin Demencia: 43% infarto/enfermedad cerebro vascular, 34% pérdida de la memoria sin causa médica, 29% enfermedad médica, 10% otras/indeterminadas

Así mismo, la reversión a la normalidad también mostró variaciones de acuerdo al subtipo: 40% otras/indeterminadas, 33% abuso de alcohol, 25% pérdida de la memoria sin causa médica, 14% enfermedad médica, 14%

infarto/enfermedad cerebro vascular. El subtipo más común, pérdida de memoria sin causa médica, incluye un porcentaje alto de sujetos que convierten a Enfermedad de Alzheimer, lo que plantea que es una etapa preclínica de la enfermedad. (Unverzagt et al., 2001).

En un estudio realizado por Meyer y cols., (2000) se encontró que en el grupo de sujetos que convirtió a demencia habían un mayor porcentaje de sujetos con: hipertensión (35%-78%), enfermedad cardíaca (24.5% – 56.1%), diabetes mellitus (4.4% -17%) y mayor edad (55.2 ± 14.9 - 68.9 ± 13.6). El análisis de regresión logística mostró que la hipertensión fue el principal factor predictor de deterioro cognoscitivo. Los ataques isquémicos transitorios, la hiperlipidemia, la enfermedad cardíaca y la diabetes no predecían de manera independiente el deterioro cognoscitivo.

Ritchie, Ledesrt y Touchon (2000) realizaron un estudio longitudinal a 3 años en el cual siguieron a 833 sujetos de los cuales 397 habían presentado deterioro cognoscitivo subclínico al inicio del estudio. Con el fin de identificar si existían características diferentes entre los sujetos realizaron un análisis de conglomerados y encontraron 5 grupos con perfiles cognoscitivos claramente diferenciados. Analizaron también las variables sociodemográficas, la presencia y antecedentes de enfermedad y el genotipo ApoE. Aunque hubo diferencias en edad y escolaridad, estas variables no explicaron la pertenencia a los grupos, los perfiles cognoscitivos mostraron patrones claramente diferentes de debilidades y fortalezas que no eran el reflejo de diferentes grados de alteración. En el grupo de sujetos que convirtió a demencia se encontró un subtipo de perfil amnésico asociado con una mayor frecuencia del genotipo ApoE 4 y un subtipo de perfil con un déficit predominante de lenguaje que no presentaba asociación con el genotipo Apoe4. Los demás subtipos mostraron asociación con sintomatología depresiva o con el inicio de enfermedad cardiovascular.

Como se hace evidente, el DCL es un cuadro altamente heterogéneo. La aplicación de cualquiera de las clasificaciones propuestas de manera independiente (Busse et al., 2003). puede dar como resultado el no considerar

algunos aspectos fundamentales que pueden ser básicos en la aparición y evolución del trastorno. Lo anterior hace necesario que antes de asumir como predeterminadas las clasificaciones propuestas, sea recomendable identificar las características que están presentes en sujetos cuyas funciones cognitivas están disminuidas y que por lo tanto se encuentran en riesgo de presentar una demencia.

E. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DEL DCL

La evaluación neuropsicológica necesaria para el diagnóstico del estado cognoscitivo en sujetos adultos mayores debe ser una evaluación que explore múltiples dominios cognoscitivos. La memoria verbal es el dominio que mayor énfasis ha recibido, sin embargo deben considerarse igualmente la atención, el lenguaje, las habilidades viso-construccionales y la función ejecutiva. La evaluación de múltiples dominios ayudará al clínico a identificar en el perfil cognoscitivo el patrón de alteración y por lo tanto a acercarse al diagnóstico del posible subtipo de DCL que presenta el sujeto.

La definición de parámetros de referencia con los cuales se va a comparar el desempeño de los sujetos en los diferentes dominios es fundamental para establecer si existe o no un deterioro cognoscitivo. Uno de los métodos más utilizado ha sido el de los puntos de corte derivados de la población normal a la que pertenece el sujeto que se pretende clasificar. Estos puntos de corte deben ser variables dependiendo de factores como la edad y la escolaridad, los cuales modifican sustancialmente el desempeño en las pruebas neuropsicológicas. Se considera que una puntuación es indicativa de un desempeño inferior, cuando esta se encuentra por debajo de la puntuación media normal.

El grupo de la clínica Mayo (Petersen et al., 1995) aplica el criterio de 1.5 desviaciones estándar (DS) por debajo de la media que corresponde en forma aproximada al criterio empleado en el estudio de Indianápolis (Unvergtz et al., 2001) de puntuaciones por debajo del percentil ⁷. El punto de corte para el diagnóstico del "Deterioro Cognoscitivo Asociado a la Edad" (AACD) propuesto

por Levy (1994) es el de 1 desviación estándar por debajo de la media que corresponde el percentil ¹⁶. El grupo del Instituto Nacional de Salud Mental, quienes propusieron el término de Alteración de Memoria asociada a la Edad (AAMI) utiliza el criterio de una DS por debajo de la media en alguna prueba de memoria (Crook et al., 1986).

Cuando se dispone de una evaluación premórbida, esta constituye el mejor parámetro de comparación para establecer la magnitud del cambio en el desempeño del sujeto. La Asociación Psicológica Americana quienes propusieron el término de Declinamiento Cognoscitivo asociado a la Edad (ARCD), plantean que el diagnóstico clínico debe hacerse comparando el nivel de funcionamiento actual con el nivel de funcionamiento premórbido (American Psychological Association, 1998). Sin embargo, a nivel clínico, no es común contar con evaluaciones repetidas de un mismo sujeto que permitan este abordaje más confiable.

Finalmente, existen algunas escalas de severidad de demencia que clasifican el grado de deterioro del sujeto según el compromiso de diferentes áreas de funcionamiento en la vida cotidiana (memoria, orientación, toma de decisiones, actividad social, actividad en el hogar, etc). Hughes y cols., (1982) propusieron el término de Demencia Cuestionable (QD) para identificar un puntaje de 0.5 en la Escala de Registro de Demencia (CDR).

Específicamente relacionado con las características neuropsicológicas de los sujetos con DCL algunos que convierten a demencia se han realizado diversos estudios los cuales asumen a priori que los déficit prodrómicos son manifestaciones menos severas de los déficit observados en EA. Sin embargo recientemente se ha visto que esto puede ser correcto para las pruebas de aprendizaje y de memoria verbal episódica (evocación de cuentos, aprendizaje de listas de palabras y pares asociados), pero no para otros dominios que están alterados en EA y no en la etapa prodrómica (Collie & Maruff, 2000).

Se ha observado que en etapas preclínicas de la EA aparece un déficit de memoria episódica, seguido de un déficit en memoria visual que a su vez antecede a un deterioro cognoscitivo global según lo indica una prueba del estado mental. Muchos estudios indican que en etapas tempranas de la demencia la memoria semántica esta conservada, incluyendo la fluidez verbal y la denominación. Se concluye que los déficit preclínicos son cualitativamente similares pero cuantitativamente menos severos que las fallas cognoscitivas observadas en la EA (Collie & Maruff, 2000).

Existe un consenso sobre el peso alto que tienen las pruebas que evalúan memoria episódica como predictores de la conversión a demencia. El recuerdo diferido de párrafos ha demostrado tener mayor peso en los estudios de la Universidad de Washington (Morris y cols., 2001) de la Universidad de Nueva York (Kluger et al., 1999) y del Instituto Karolinska en Suecia (Arnáiz et al., 2004). En la mayoría de los casos se reporta el peso de las pruebas de memoria de tipo verbal, aunque también se ha encontrado que el recuerdo diferido de figuras o de dibujos previamente copiados son sensibles para predecir la conversión a demencia (Lopez et al., 2003). En el estudio longitudinal de la Universidad de Pittsburg, Chen y cols., (2001) encontraron que las pruebas de mayor peso eran en primer lugar la prueba TMT A y B (Trail Making Test) seguido del recuerdo por reconocimiento de una lista de palabras y del recuerdo libre de la misma lista, posteriormente estaban las pruebas de praxias construccionales, la denominación y la orientación.

F. FACTORES SOCIO-DEMOGRÁFICOS

Gran parte de la investigación sobre factores cognoscitivos durante el envejecimiento se ha orientado a identificar los aspectos que pueden relacionarse causalmente con los cambios cognoscitivos. Algunos estudios han demostrado que existen algunas diferencias individuales en el funcionamiento cognoscitivo asociadas al nivel educacional (Stern et al., 1994; Ott, et al, 1995; Glatt et al., 1996; Evans, et al., 1997); al nivel de actividad (Luszcz, Brian & Kent, 1997; Christensen et al., 1996); a la salud (Hiltch, Hammer & Small,

1993; Christensen et al., 1994) y a la presencia de algunos alelos de la ApoE (Bazin & Fremont, 2000).

Tanto la prevalencia como la incidencia de EA parece ser mayor en sujetos con bajo logro educacional y ocupacional (Dartigues et al., 1991; Bonaiuto, et al., 1995). Algunas posibles explicaciones para estos resultados son: El bajo nivel educacional y ocupacional puede estar influenciando un factor causal (Friedland 1993). Estos factores pueden contribuir a una mala ejecución en las pruebas neuropsicológicas empleadas para diagnosticar la demencia (Ardila et al., 2000) o pueden proporcionar protección o un reserva en contra de las manifestaciones de la enfermedad.

La hipótesis de la reserva cerebral funcional (Katzman, 1993) donde se plantea que las personas con mayor reserva cognitiva (mayor número de años de estudio) pueden tener daño cerebral antes de que los síntomas se manifiesten; mientras que aquellos con baja reserva cognitiva presentan síntomas con un daño cerebral más restringido. Según Katzman, la educación incrementa la densidad sináptica en áreas neocorticales. Aquellos con más conexiones sinápticas pueden soportar una mayor disfunción neuronal antes de que aparezcan los síntomas. En las enfermedades degenerativas esto se traduciría en una menor prevalencia de la enfermedad a una determinada edad o en una disminución en la severidad de la enfermedad para una determinada duración (Cummings et al., 1998)

En la reserva cognitiva participan factores genéticos que determinan una mayor o menor densidad sináptica y también participan factores ambientales que modifican la reserva cognitiva como son el nivel educacional, la edad y la historia de trauma craneal, los cuales actúan igualmente, sobre la densidad sináptica (Cummings et al., 1998).

En un estudio realizado por Evans y cols. (1997) el riesgo de Enfermedad de Alzheimer disminuyó un 17% por cada año de estudio. En el estudio de Letteneur y cols. (1999) el riesgo de Enfermedad de Alzheimer se asoció con un menor logro educacional en mujeres pero no en hombres

mayores de 65 años (Lettenneur, et al., 1999). Las mujeres con nivel medio (8-11 años) y nivel bajo (menos de 7 años) de escolaridad presentaron un riesgo 4.3 y 2.6 veces mayor que las mujeres con alto (más de 12 años) nivel de escolaridad (Lettenneur et al., 2000).

Caramelli et al., 1997 reportan que el patrón de deterioro es homogéneo en sujetos con bajo nivel de escolaridad (menos de 8 años); mientras que en los sujetos con alto nivel de escolaridad (mas de 8 años) el patrón de alteración es heterogéneo con un área cognoscitiva relativamente preservada. Los autores consideran que este resultado es evidencia de una mayor capacidad para compensar el daño neuronal en sujetos con alto nivel educacional.

A pesar de la amplia aceptación y validación que ha recibido la hipótesis de la reserva cerebral funcional existen algunos estudios en los que se encuentran resultados que no la apoyan o que hacen suponer que la relación no es tan clara. Harwood y cols. (1999) analizando las diferencias étnicas en los factores de riesgo para EA encontraron en sujetos blancos no hispanos que el bajo nivel educacional es un factor de riesgo, mientras que en sujetos blancos hispanos no lo es.

En un estudio de Cobb y cols. (1995) se encontró que el bajo logro educacional no era un factor de riesgo para EA pero si para otras demencias no Alzheimer. Consideran que la asociación entre bajo nivel educacional y riesgo para otras demencias puede deberse a la presencia de hábitos nocivos y a otros factores de riesgo para infarto en los sujetos menos educados. Ninguno de los sujetos analizados en el presente estudio era analfabeta, lo que hace pensar a los autores que probablemente haya un umbral por debajo del cual la educación si sea un factor de riesgo para EA.

Las actividades de tiempo libre han sido consideradas como factores que contribuyen a la reserva en contra de la demencia preservando un grupo de habilidades que le permiten al individuo tener un afrontamiento por más tiempo antes de que las manifestaciones clínicas de la enfermedad surjan. Se han realizado algunos estudios longitudinales prospectivos para evaluar el

papel de las actividades de tiempo libre. En el estudio de Bickel & Cooper (1994), se reportaron resultados negativos. En el estudio de los franceses (Fabrigoule et al., 1995) Se encontró un efecto protector de algunas actividades: viajar, realizar trabajos diferentes y tejer. Recientemente (Scarmeas et al., 2001) encontraron que el grupo de sujetos con un nivel alto de actividades de tiempo libre, tenía 38% menos riesgo de desarrollar demencia controlando el efecto de la educación y la ocupación, que el grupo con bajo nivel de actividades de tiempo libre. Dentro de las actividades de tiempo libre que mostraron mayor asociación con un riesgo reducido de demencia estaban: la lectura, visitar a los amigos y a los familiares, ir al cine o a los restaurantes y salir a caminar por placer o ir de excursión. Se encontró un efecto acumulativo del número de actividades de tiempo libre realizadas. Al agrupar las actividades en físicas, sociales e intelectuales, los tres factores fueron significativos, aunque el factor intelectual estuvo asociado con el menor riesgo de demencia.

Freidland y cols (2000) trataron de determinar si la participación en 26 actividades no ocupacionales predecía el desarrollo de EA. Encontraron que el incremento en la actividad intelectual estaba asociada con una reducción significativa en el deterioro cognoscitivo o de EA. Concluyeron que la inactividad puede ser un factor de riesgo para la enfermedad pero también puede reflejar efectos subclínicos tempranos de la enfermedad o ambos.

Winblad y cols. (2000) también encontraron que independientemente de la edad y de otros factores de riesgo, la incidencia de demencia era 40% menor en aquellos sujetos que participaban en actividades de tiempo libre productivas y que el riesgo de demencia disminuía 31% en ancianos con buenas redes sociales.

G. FACTORES GENETICOS

Desde 1991 se descubrió que algunas forma familiares de Enfermedad de Alzheimer (EA) presentaban características genéticas específicas y que algunas de estas se asociaban con un mayor riesgo de desarrollar EA

(López de Munain, 1998). Los conocimientos actuales señalan la participación de por lo menos 4 cromosomas. En el cromosoma 21 se encuentra el gen autosómico dominante para la proteína precursora del amiloide con 4 mutaciones identificadas; en el cromosoma 14 el gen autosómico para la presenilina-1 con 28 mutaciones identificadas; en el cromosoma 1 un gen autosómico dominante para la presenilina-2 con dos mutaciones identificadas y en el cromosoma 19 el gen autosómico dominante para la apolipoproteína E (ApoE) (Di Carlo, Baldereschi y Amaducci, 1997).

La ApoE es una proteína plasmática importante en el transporte del colesterol y de otros lípidos en los diferentes tejidos. Es la más importante apolipoproteína en el cerebro, principalmente en el tejido glial y no en las neuronas. Interviene en el crecimiento y regeneración del tejido nervioso durante el desarrollo y la lesión, y en el metabolismo del beta-amiloide cerebral (López de Munain, 1998).

La formación de depósitos amiloides en la corteza cerebral es la primera evidencia anatómo-patológica observable en la EA (Coria, Rubi & Bayon, 1994). Estos depósitos están formados por el péptido beta-amiloide que se sitúan en el espacio extracelular del neurópilo cortical donde ejercen efectos tóxicos sobre las neuronas. Se altera el cito esqueleto neuronal, se forman ovillos neurofibrilares y se produce la muerte neuronal por apoptosis (Coria, 1998).

El gen que codifica la ApoE tiene tres formas: ApoE-2, ApoE-3 y ApoE-4. Su presencia en la población general es de 8%, 78% y 14% respectivamente (Wilson et al., 1991). Las 3 formas difieren en la sustitución de aminoácidos y su combinación de lugar a 6 posibles genotipos: 2-2, 2-3, 2-4, 3-3, 3-4 y 4-4. El alelo ApoE 4 se encuentra tres veces más frecuentemente en pacientes con EA. La presencia de dos alelos 4-4 aumenta el riesgo aún más. El alelo ApoE-2 tiene una presencia menor en la EA por lo que se le ha asignado un papel protector para el riesgo de EA (Lippa et al., 1997). Aunque la presencia del genotipo ApoE-4 esta asociada

a un mayor riesgo de desarrollar EA, su presencia no es ni necesaria, ni suficiente para desarrollar la enfermedad (Hyman et al., 1996). Los portadores de dos alelos E4 tienen entre 30 y 45% de probabilidades de desarrollar una demencia a lo largo de su vida. En los portadores de un solo alelo E4 el poder predictivo es aún más bajo (Lopez de Munai. 1998).

Algunos estudios neuropsicológicos han mostrado que la presencia del genotipo ApoE-4 en sujetos sin demencia se asocia con menor desempeño en pruebas (Bondi et al., 1999; Caselli et al., 1999; Flory et al., 2000). En dos estudios con Resonancia Magnética Funcional se encontraron resultados que señalan patrones de activación diferentes en sujetos con ApoE-4 sin demencia. Smith y cols (2000) encontraron que durante una tarea de reconocimiento de objetos y rostros, los sujetos mostraban una menor activación en las áreas temporales inferiores que sirven al procesamiento visual de objetos y Bookheimer y cols (2000) encontraron que durante la realización de tareas de memoria, los sujetos con el alelo 4 mostraban un aumento de la activación en el hemisferio izquierdo, específicamente en las regiones prefrontales, parietales y en el hipocampo. Estos resultados han sido observados en pacientes con EA (Grady et al., 1993). La mayor activación en la corteza prefrontal ha sido interpretada (Parasuraman, Greenwood & Sunderlan, 2002) como evidencia de un mecanismo compensatorio en el que se reclutan regiones cerebrales adicionales para realizar una tarea cognoscitiva.

Acerca de la relación entre el genotipo ApoE y e DCL se ha visto que durante el seguimiento de sujetos portadores de ApoE4-4 hay una disminución del metabolismo en regiones parieto-temporales, en el cíngulo posterior y en la corteza prefrontal que precede el inicio de los déficit de memoria y la atrofia en el hipocampo (Reiman et al., 1996). En sujetos con el genotipo ApoE 3-4 también se encontraron cambios metabólicos similares pero con menor hipo metabolismo prefrontal y temporal que los sujetos con ApoE 4-4 (Reiman et al., 1998).

En los estudios de la Clínica Mayo se ha encontrado que del 15% de los sujetos con DCL que convierten a demencia, el mayor factor de riesgo fue la presencia de al menos un alelo E4 (Petersen et al., 1996).

H. NEUROIMÁGENES

Los estudios de imágenes sugieren que las personas adultas mayores utilizan diferentes áreas cerebrales que los adultos jóvenes, aun cuando realizan la misma actividad y con el mismo nivel de eficiencia. Esto sugiere un cierto grado de plasticidad y reorganización funcional (Grady, 2000). A continuación se hace un resumen de diferentes trabajos que comparan el desempeño de sujetos adultos jóvenes y adultos mayores en diversas pruebas cognoscitivas, además de comparar las áreas cerebrales de activación y las interacciones de las diferentes áreas implicadas.

En un estudio que evaluó la percepción visual de rostros y de lugares (Grady et al., 1994 y 1998) se encontró que tanto los adultos jóvenes como los adultos mayores mostraban activación en las regiones temporal inferior y occipital. Sin embargo, los adultos jóvenes presentaron una mayor activación en la corteza estriada y pre-estriada mientras que los adultos mayores la presentaron en la corteza prefrontal y temporal lateral. Al analizar las interacciones de las diferentes áreas a través del "path análisis" se encontró que ambos grupos mostraban relaciones positivas desde la corteza occipito-temporal ventral hacia las regiones temporales anteriores y de ahí hacia la corteza frontal inferior. Sin embargo en el grupo de adultos mayores se observó una fuerte retroalimentación de la corteza frontal hacia la corteza occipital que no se observó en los jóvenes. Este resultado se interpreta considerando que el aumento en la retroalimentación desde las áreas frontales es indicador de que estos sujetos pueden requerir un monitoreo adicional de los componentes preceptuales de la tarea.

En un experimento (Madden et al., 1997) para medir la activación asociada a la atención selectiva y dividida se encontró que los adultos jóvenes y los

mayores tenían la misma eficiencia en tareas de atención selectiva, mientras que en las tareas de atención dividida los adultos mayores mostraron menor precisión y mayor lenificación. En la atención dividida los jóvenes presentaron mayor activación en la corteza visual y los adultos mayores en la corteza prefrontal bilateral. Los tiempos de reacción se correlacionaron con la actividad en la corteza visual en los jóvenes y con la actividad frontal en los mayores. Estos resultados se interpretan como indicadores de que los jóvenes se apoyan más en los procesos de identificación visual de letras para realizar la tarea de atención dividida, mientras que los adultos mayores utilizan procesos adicionales que aportan los lóbulos frontales.

En una investigación donde se evaluó la memoria episódica a través de la prueba de pares asociados Cabeza y cols., (1997) encontraron que durante la fase de codificación de la prueba, los adultos mayores mostraron menor activación en la corteza prefrontal y temporal izquierda que fueron las áreas que se activaron en los adultos jóvenes. Durante la fase de evocación con clave los adultos jóvenes mostraron activación en la corteza prefrontal derecha mientras que los adultos mayores mostraron activación prefrontal bilateral. Analizando las interacciones entre las áreas de activación se encontró que durante la codificación ambos grupos mostraron interacciones positivas de la corteza prefrontal izquierda con otras áreas. En la condición de evocación los adultos jóvenes mostraron interacciones con la corteza prefrontal derecha, mientras que los adultos mostraron interacciones positivas frontales bilaterales.

Al analizar la relación entre los tiempos de reacción y la actividad cerebral en tareas de memoria Haxby y cols., (1995) también encontraron resultados diferenciales. En los adultos jóvenes con menores tiempos de reacción había mayor actividad prefrontal derecha y en los adultos mayores con mayores tiempos de reacción había una mayor actividad prefrontal izquierda adicional. Los autores interpretaron este aumento en el tiempo de reacción de los adultos mayores considerando que el uso de estrategias y procesos que se apoyan en la actividad frontal requiere más tiempo para llevarse a cabo.

En otro experimento del grupo de Cabeza (Cabeza et al., 2000) sobre memoria de palabras y del orden temporal de las palabras se encontró que los adultos mayores tuvieron un desempeño igual al de los adultos menores en la memoria de palabras pero más bajo en el orden temporal de la memoria. Los adultos jóvenes mostraron mayor activación en la corteza prefrontal derecha durante la condición de memoria temporal y los mayores mostraron mayor actividad que los jóvenes en la corteza prefrontal izquierda durante la memoria de palabras. Lo anterior indica que los adultos mayores, los cuales tienen bajo desempeño en la memoria temporal, no muestran el patrón "normal" de activación prefrontal bilateral. En la memoria de palabras activan las áreas prefrontales a diferencia de los jóvenes que muestran activación en la corteza temporal. La corteza prefrontal izquierda está más activada en los adultos mayores bajo ciertas circunstancias y esta actividad adicional frecuentemente ocurre en tareas que los sujetos pueden realizar correctamente.

En resumen puede concluirse que existen áreas de activación diferencial entre jóvenes y adultos mayores en tareas de memoria.

1. Durante la fase de codificación no hay áreas en las que los adultos mayores tengan mayor activación que los jóvenes, sin embargo, estos últimos sí muestran mayor número de áreas activadas en la corteza prefrontal izquierda.
2. Durante la fase de evocación los adultos mayores tienen mayor activación prefrontal izquierda y los adultos jóvenes mayor activación prefrontal derecha.

Los adultos mayores no utilizan las regiones prefrontales en mayor medida que los jóvenes para codificar, pero reclutan áreas prefrontales izquierdas para evocar. Este cambio con la edad en la forma como se usan las áreas frontales izquierdas para tareas de memoria: menos para codificar, y más para recuperar, es consistente con la teoría de que los problemas de memoria de los adultos mayores se deben a las dificultades en la codificación y no en la recuperación.

Como puede observarse de los estudios anteriores, los cambios con la edad en la función cerebral durante la actividad cognitiva son complejos. El cerebro es capaz de reorganizarse funcionalmente en el adulto mayor: se activan áreas diferentes y las interacciones entre ellas cambian. En algunos casos, particularmente en aquellos en que el adulto mayor muestra un desempeño correcto, esta reorganización puede funcionar como un mecanismo compensatorio. El reclutamiento de la corteza prefrontal es común en el adulto mayor y puede ser el reflejo de la necesidad de utilizar procesos cognoscitivos mediados frontalmente. Sin embargo, la participación de las áreas frontales no siempre beneficia el desempeño. El aumento en la activación frontal puede estar asociado con un aumento en los tiempos de reacción lo que sugiere que el reclutamiento de esta área ayuda a mantener la precisión pero a costa de una mayor lentificación (Grady, 2000).

Los experimentos revisados son una fuerte evidencia de que los sujetos adultos mayores utilizan áreas cerebrales diferentes durante la actividad cognoscitiva si se comparan con sujetos adultos jóvenes. En muchos experimentos se encontró que estas diferencias se observan cuando el nivel de desempeño es similar o equivalente. Esto sugiere que la conservación de los procesos cognoscitivos puede estar relacionada con la habilidad de los adultos mayores para reclutar nuevas áreas a la red cognoscitiva específica.

I. SPECT CEREBRAL

La Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT) del cerebro proporciona información tridimensional sobre la perfusión y el estado metabólico del tejido cerebral a diferencia del TAC y la RM que dan información sobre aspectos anatómicos. Tiene un alto valor clínico puesto que una gran parte de los cambios estructurales en el cerebro son precedidos por alteraciones funcionales. Estos cambios menos dinámicos ocurren en la fase preclínica de la demencia (Forstl & Hentschel, 2000). El SPECT es una técnica valiosa para la investigación debido a su fácil acceso y a la característica no invasiva del procedimiento para estudiar la función cerebral. La evaluación

visual de las imágenes del SPECT no aporta información suficiente sobre las variaciones sutiles en la fijación del radiotrazador por lo que para su aplicación en la investigación se requiere de la cuantificación con programas como el {Statistical Parametric Mapping (SPM) (Catalfau, 2000).

El cerebro es el único órgano del cuerpo sin una reserva energética. Toda la actividad neuronal depende del flujo continuo de oxígeno y glucosa que proporciona el flujo sanguíneo cerebral (FSC). Esta dependencia hace que el cerebro sea el órgano más sensible y vulnerable a las variaciones en el FSC. La falta de flujo sanguíneo por solo unos segundos puede producir daño metabólico y por más de 5 minutos lesión neuronal irreversible. La cantidad de oxígeno y de glucosa que llega a cada región cerebral depende de las necesidades metabólicas de cada región lo que a su vez está determinado por la intensidad de la actividad neuronal. Por lo tanto el FSC (perfusión) esta unido a la actividad neuronal (metabolismo) (Catalfau, 2000).

Los estudios de SPECT en Enfermedad de Alzheimer (EA) han mostrado hipoperfusión temporo-parietal bilateral (Jagust et al., 2001) que correlaciona con atrofia del hipocampo (Lavenu et al., 1997). En otras demencias, los patrones de SPECT varían: en la demencia frontal generalmente hay hipoperfusión frontal sin cambios en las regiones temporo-mediales y posteriores. En la demencia vascular hay áreas de hipoperfusión en diferentes regiones. También es importante considerar que a la EA y otras demencias normalmente le subyace una demencia vascular. Una sexta parte de los pacientes que han sufrido algún accidente vascular isquémico han presentado demencia previa (Henon et al., 1997) y aquellos que desarrollan demencia después de un accidente vascular muestran una tendencia a presentar atrofia temporo-medial preexistente. Los cambios funcionales de las lesiones vasculares no son decisivos, los accidentes lacunares subcorticales en la sustancia blanca, los ganglios basales y el tálamo son los más críticos (Kwan et al., 1999). La demencia por cuerpos de Lewy el patrón es similar al de la EA pero difiere en la baja perfusión occipital (Lobotesis et al., 2001). En este tipo de demencia el diagnóstico implica la de exclusión de los accidentes isquémicos (Enfermedad Cerebro Vascular) y debe haber atrofia cortical

generalizada con cambios importantes a nivel frontal. La atrofia temporal media es en comparación menos severa que la de la EA (Barber et al., 1999).

En la depresión los datos de SPECT y de PET demuestran hipoperfusión en las áreas prefrontales y paralímbicas. El grado de hipoperfusión se correlaciona con la edad y con la severidad de la depresión. La mejoría del estado afectivo se produce una normalización de la perfusión cerebral (Lidaka et al., 1997; Passero, Nardini & Batisttini, 1995).

En un estudio con PET en pacientes con EA que presentaban síntomas psiquiátricos como el delirio paranoide se encontró un bajo flujo sanguíneo en la corteza prefrontal y en la corteza temporal medial del hemisferio izquierdo. Los pacientes que presentaban adicionalmente alucinaciones visuales mostraban también bajo flujo en la corteza parietal derecha (López et al., 2001). En otro estudio con SPECT en pacientes con EA que solo presentaban delirio de robo, se observó hipoperfusión en la región parietal medial posterior derecha (Fukuhara et al., 2001).

Ha sido demostrado por diferentes grupos que los cambios importantes en la atrofia cerebral aceleran las manifestaciones clínicas de los déficit cognoscitivos (Fox et al., 2001), aunque también se ha observado que los cambios menos dinámicos ocurren en la fase preclínica de la EA (Forstl, 2000). Los estudios morfológicos y funcionales no siempre muestran concordancia entre la atrofia cerebral y la reducción en el flujo sanguíneo cerebral en pacientes con EA. Durante el seguimiento de un grupo de sujetos con EA, Matsuda y cols., 2002 encontraron que las áreas temporo-mediales mostraban una reducción más rápida y extensa de la sustancia gris que la disminución en el flujo sanguíneo. En comparación con la línea de base, el flujo sanguíneo en el giro del cíngulo posterior, en el precúneo y en la corteza parietal posterior disminuyó significativamente, aunque el grado de reducción en la sustancia gris fue menor. En las áreas frontales, incluyendo el giro del cíngulo anterior y las áreas orbitofrontales mostraron una reducción progresiva tanto en el volumen de sustancia gris como en el flujo sanguíneo. La disminución en el flujo sanguíneo en la parte posterior de la corteza temporal

fue mayor que la reducción en la sustancia gris. Estos resultados indican que hay discordancia entre los cambios morfológicos y funcionales en la EA. Los cambios funcionales pueden ser causados en parte por efectos remotos de áreas morfológicas con baja conectividad y en parte como una respuesta compensatoria a la plasticidad neuronal.

Los cambios en el flujo sanguíneo cerebral y en el metabolismo en las etapas tempranas de la Enfermedad de Alzheimer, constituyen una fuente de información fundamental para el diagnóstico. En las etapas tempranas de la EA el flujo sanguíneo se reduce inicialmente en el giro del cíngulo y en el precúneo. Esta reducción es el resultado de la deafferentación causada por la degeneración neural primaria en la corteza entorrinal que es la primera área en afectarse patológicamente. Posteriormente, las estructuras temporo-mediales y parieto-temporales de asociación disminuyen su metabolismo a medida que la enfermedad progresa. El retraso en la disminución del flujo sanguíneo cerebral en las estructuras mediales ha sido motivo de análisis. Matsuda (2001) plantea que es probable que el giro del cíngulo anterior este implicado funcionalmente puesto que la atención es el primer dominio cognoscitivo diferente de la memoria que se afecta antes de los déficit viso-espaciales y del lenguaje.

Los estudios sobre la fase prodrómica de la EA se han realizado en dos grupos de pacientes:

- Sujetos con problemas de memoria que posteriormente progresan a un punto en el que cumplen criterios para EA
- Sujetos sin ninguna disfunción cognoscitiva pero que tienen una mutación genética que causa la EA

En un estudio longitudinal de 3 años realizado por Johnson y cols. (1998) se analizaron las medidas del SPECT que podían diferenciar a los sujetos con problemas de memoria que habían progresado hacia la EA de los sujetos sanos y de aquellos cuyos problemas de memoria continuaban pero que seguían sin cumplir criterios para EA. Se encontraron 4 áreas de baja perfusión cerebral que diferenciaban a los grupos con una precisión total del 83%:

- El complejo hipocampo-amígdala

- El cíngulo posterior
- El tálamo anterior
- Porción caudal del cíngulo anterior

Estas áreas también mostraron la más baja perfusión en pacientes con EA establecida, aunque la corteza temporo-parietal fue el área más importante.

En sujetos en la fase prodrómica de la EA por la presencia de una mutación genética se han realizado algunos estudios. Se ha comparado tres grupos: sujetos asintomático con la mutación, sujetos con la mutación y con el diagnóstico de EA y sujetos control sin la mutación y cognitivamente sanos. (Jonson et al 1998 2001). Se encontró que los sujetos sintomáticos con la mutación se diferenciaban de los sujetos control en las siguientes áreas de hipo perfusión:

- Complejo hipocámpico
- Cíngulo anterior y posterior
- Lóbulo parietal posterior
- Lóbulo frontal anterior

Usando estas medidas del SPECT se alcanzaba una precisión total del 86% en la diferenciación de los grupos.

Los resultados de estudios sobre imágenes funcionales sugieren que existe un grupo de áreas cerebrales afectadas en la etapa prodrómica de la EA: el complejo hipocampo, el cíngulo anterior y posterior, la corteza parietal inferior y el precúneo.

- **Formación Hipocámpica**

La baja perfusión en el complejo hipocámpico en las etapas prodrómicas de la EA es consistente con los datos que indican que esta región está implicada en las etapas iniciales de la enfermedad. Algunos estudios neuropatológicos han mostrado que los ovillos neurofibrilares y las placas neuríticas características de la EA se presentan inicialmente en la corteza

entorrinal lo que es consistente con la presencia de dificultades progresivas en la memoria como el primer problema cognoscitivo (Gómez-Isla et al., 1996). La corteza entorrinal es una porción del giro para hipocámpico anterior de donde surge la vía perforante una de las conexiones aferentes excitatorias hacia el hipocampo y la cual recibe proyecciones de muchas áreas límbicas.

- **Cíngulo Anterior y Posterior**

La hipoperfusión en el cíngulo posterior y en el tálamo anterior en la etapa prodrómica de la EA también es consistente con la alteración de memoria observada en las primeras etapas (Albert et al., 2001). Según estudios en roedores, la formación hipocámpica y el cíngulo posterior, junto con el tálamo anterior, forman un sistema de memoria que es crítico para el aprendizaje de las relaciones entre claves, tal como las características temporales y espaciales del ambiente que no estaban previamente relacionadas (Sutherland and Rudy, 1991).

La baja perfusión encontrada en la porción caudal del cíngulo anterior y en la corteza prefrontal durante la etapa prodrómica de la EA es consistente con el déficit en función ejecutiva en pacientes con EA leve (Albert et al., 2001). La porción caudal del cíngulo anterior tiene fuertes conexiones recíprocas con la corteza frontal y con estructuras relacionadas con la memoria como lo es la corteza entorrinal. Por lo tanto se ha pensado que la porción caudal del cíngulo anterior juega un papel principal en la función ejecutiva principalmente a través de sus conexiones recíprocas con la corteza prefrontal (Lafleche & Albert, 1995).

- **Corteza Parietal Inferior**

La baja perfusión en la corteza parietal inferior en sujetos en riesgo de EA es consistente con los defectos en la perfusión temporoparietal en sujetos con EA establecida. Sin embargo su relación con los síntomas de sujetos en fase prodrómica es menos clara puesto que los defectos en la corteza temporo-parietal no se han asociado con déficit en la memoria ni en la función ejecutiva. Así mismo, los cambios neuropatológicos asociados con

la EA no se ha reportado que afecten esta área cortical en las etapas tempranas de la EA. Se ha planteado por lo tanto, que las anomalías en la perfusión son evidentes en las regiones tempor-parietales porque contienen proyecciones distales de campos dendríticos ubicados en el complejo hipocámpico (Meguro et al., 1999).

- **Precúneo**

El precúneo es un región del lóbulo parietal medial que incorpora a las áreas 7 y 31 de Broadman, es estructuralmente similar al cíngulo posterior y tiene conexiones con la corteza prefrontal, los lóbulos temporales, occipitales y con el tálamo.

Clásicamente, a corteza parietal se ha relacionado con la atención espacial y la intención motora. Sin embargo, estudios de imágenes cerebrales de la memoria a largo plazo han demostrado que la corteza parietal se activa en tareas de evocación. Específicamente, Shannon & Buckner (2004) encontraron que en tareas de memoria que no requerían de atención viso-espacial, el precúneo y el cíngulo posterior mostraban activación, lo que ha llevado a reconocer el papel de la corteza parietal en la memoria quizás por las interacciones con la corteza temporo-medial.

Específicamente se ha reportado que la activación del precúneo refleja el uso de imaginación durante la memoria episódica (Fletcher et al., 1995). Su participación se ha relacionado con el uso de estrategias mnésicas principalmente en el proceso de evocación más no de codificación. En un estudio con resonancia magnética funcional, Kondo y cols., 2005 encontraron que el uso de estrategias durante la fase de codificación se asociaba al incremento de la actividad en las áreas prefrontales bilaterales mientras que en la fase de evocación, el uso de estrategias producía una mayor activación de la parte posterior del giro parahipocámpico izquierdo, de la corteza retrosplenial y del precúneo izquierdo. Addis y cols (2004) encontraron que la evocación de eventos específicos se asocia con la activación del precúneo izquierdo, el lóbulo parietal superior izquierdo y el cuneus derecho, mientras que la evocación de eventos generales y

repetitivos se asocia con la activación del giro temporal inferior derecho, de la corteza frontal medial derecha y con el tálamo izquierdo.

En un estudio reciente, Brugnolo y cols (2005) encontraron en pacientes con EA inicial una mayor disfunción en áreas posteriores de asociación, siendo el precúneo, la región de correlación común con el bajo desempeño en pruebas de memoria verbal, praxias constructivas y atención visual. Esta región, junto con el cíngulo posterior y la corteza temporo-parietal muestran mayor afectación debido a la desconexión con regiones temporo- mediales, además de alterarse directamente por el estrés oxidativo y la atrofia de la EA. La alteración de estas áreas se considera que contribuye al deterioro cognoscitivo en la memoria verbal, en las praxias constructivas y en la atención sostenida que son de los primeros déficit de alteración cognoscitiva en la EA.

En general, los resultados imagenológicos indican que en la etapa prodrómica de la EA existen redes cerebrales alteradas, las cuales pueden ser evaluadas a través de neuroimágenes funcionales. Muestran la presencia de cambios selectivos en un grupo de estructuras cerebrales antes de que los sujetos cumplan criterios diagnósticos para EA

2. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. El DCL constituye un estado patológico o es una consecuencia normal del envejecimiento? Existen factores sociodemográficos, médicos y cognoscitivos que lo caracterizan y diferencian de un grupo de sujetos control?
2. El perfil cognoscitivo del DCL es heterogéneo?
3. La evolución del diagnóstico de DCL es variable y depende de factores sociodemográficos, médicos y cognoscitivos?
4. La conversión a demencia va a ser variable dependiendo de los diferentes perfiles cognoscitivos?
5. Existen patrones de perfusión cerebral característicos del DCL que los diferencien de sujetos control?

repetitivos se asocia con la activación del giro temporal inferior derecho, de la corteza frontal medial derecha y con el tálamo izquierdo.

En un estudio reciente, Brugnolo y cols (2005) encontraron en pacientes con EA inicial una mayor disfunción en áreas posteriores de asociación, siendo el precúneo, la región de correlación común con el bajo desempeño en pruebas de memoria verbal, praxias constructivas y atención visual. Esta región, junto con el cíngulo posterior y la corteza temporo-parietal muestran mayor afectación debido a la desconexión con regiones temporo- mediales, además de alterarse directamente por el estrés oxidativo y la atrofia de la EA. La alteración de estas áreas se considera que contribuye al deterioro cognoscitivo en la memoria verbal, en las praxias constructivas y en la atención sostenida que son de los primeros déficit de alteración cognoscitiva en la EA.

En general, los resultados imagenológicos indican que en la etapa prodrómica de la EA existen redes cerebrales alteradas, las cuales pueden ser evaluadas a través de neuroimágenes funcionales. Muestran la presencia de cambios selectivos en un grupo de estructuras cerebrales antes de que los sujetos cumplan criterios diagnósticos para EA

2. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. El DCL constituye un estado patológico o es una consecuencia normal del envejecimiento? Existen factores sociodemográficos, médicos y cognoscitivos que lo caracterizan y diferencian de un grupo de sujetos control?
2. El perfil cognoscitivo del DCL es heterogéneo?
3. La evolución del diagnóstico de DCL es variable y depende de factores sociodemográficos, médicos y cognoscitivos?
4. La conversión a demencia va a ser variable dependiendo de los diferentes perfiles cognoscitivos?
5. Existen patrones de perfusión cerebral característicos del DCL que los diferencien de sujetos control?

3. METODOLOGÍA

A. SUJETOS

- **Población**

La población se derivó del estudio de Prevalencia de Demencia en la Ciudad de México (Gutiérrez et al., 2001) realizado en una muestra representativa de 3943 sujetos adultos mayores de 65 años. Todas las personas detectadas como casos probables de demencia y un grupo control que cumplieran los criterios de inclusión (ver abajo), fueron referidas al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición *Salvador Zubirán* con el fin de confirmar el diagnóstico. Un total de 167 casos posibles de demencia y 240 sujetos control asistieron a la evaluación clínica. La evaluación clínica se llevó a cabo a través de la aplicación del CERAD [Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease] y de la Batería Neuropsicológica Breve (NEUROPSI) por parte de un grupo de geriatras y neuropsicólogos. Después de la evaluación clínica los sujetos se clasificaron en dos grupos: 276 sujetos control y 67 sujetos con demencia según la ausencia o presencia de los criterios para el diagnóstico de Demencia del DSM IV (APA, 1994). Toda la información recogida en el estudio se registró en una base de datos en SPSS versión 10 [Statistical Package for Social Sciences].

Criterios de Inclusión Estudio de Prevalencia de Demencia:

- 65 años o más
 - sin enfermedad terminal o condición física que requiriera apoyo permanente
 - sin incapacidad para realizar las pruebas de evaluación por enfermedad o retardo mental
-
- **Muestra Estudio Transversal #1: Identificación y Caracterización del DCL**

Estuvo conformada por los 343 sujetos que participaron en la fase clínica descrita anteriormente. La información de la base de datos fue analizada según los criterios siguientes y todos los sujetos inicialmente clasificados como controles, se dividieron en dos grupos: sujetos con Deterioro Cognoscitivo Leve y sujetos Control.

Criterios para el Deterioro Cognoscitivo Leve

1. Funcionamiento Cognoscitivo General Normal: Puntuación total en el NEUROPSI dentro del rango normal para la edad y escolaridad del sujeto.
2. Desempeño Funcional Intacto: Puntuación por debajo de 1.5 en la Escala Blessed de Demencia.
3. Ausencia de Síntomas Depresivos: Puntuación por debajo de 9 en la Escala Geriátrica de Depresión.
4. Alteración Objetiva de la Memoria y/o de dos o mas funciones cognoscitivas diferentes a la memoria: Puntuación 1.5 DS por debajo de la media en al menos una de las pruebas de memoria secundaria y/o en dos o más de las siguientes funciones cognoscitivas: orientación, atención, lenguaje, proceso viso-espacial, función ejecutiva conceptual, función ejecutiva motora.

Criterios de para el grupo Control

1. Funcionamiento Cognoscitivo General Normal: Puntuación total en el NEUROPSI dentro del rango normal para la edad y escolaridad del sujeto.
2. Desempeño Funcional Intacto: Puntuación por debajo de 1.5 en la Escala Blessed de Demencia.
3. Ausencia de Síntomas Depresivos: Puntuación por debajo de 9 en la Escala Geriátrica de Depresión.
4. Sin Alteración Objetiva de la Memoria o en dos o mas funciones cognoscitivas diferentes a la memoria: Puntuación dentro del rango normal en las pruebas de memoria secundaria y puntuación por debajo de 1.5 ds en sólo una siguientes funciones cognoscitivas: orientación, atención, lenguaje, proceso viso-espacial, función ejecutiva conceptual, función ejecutiva motora.

Los 343 sujetos se clasificaron en tres grupos:

- 182 Control
- 94 Deterioro Cognoscitivo Leve
- 67 Demencia

Muestra Del Estudio Longitudinal: Seguimiento de un Grupo con DCL y un Grupo Control

Todos los 94 sujetos con Deterioro Cognoscitivo Leve fueron identificados en la base de datos con el fin de establecer contacto telefónico e invitarlos a participar en el estudio de seguimiento. No fue posible establecer contacto con el 25% de los sujetos debido a cambio de domicilio, 6% habían fallecido, 14% tenían alguna incapacidad física que no les permitía asistir a la evaluación y 25% no quisieron cooperar. 28 sujetos que equivalen al 30% de los sujetos asistieron a la evaluación y conformaron el grupo con Deterioro Cognoscitivo Leve de la muestra del estudio longitudinal. Así mismo, se seleccionaron de la base de datos 94 sujetos control pareados por edad, género y escolaridad con los sujetos con Deterioro Cognoscitivo Leve. 20% de los sujetos habían cambiado de domicilio, 5% habían fallecido, 10% tenían alguna incapacidad física que no les permitía asistir a la evaluación y 20% no quisieron cooperar. 41 sujetos control, es decir el 45% del grupo, asistieron a la evaluación longitudinal.

Muestra Del Estudio Transversal #2. SPECT Cerebral en sujetos con DCL

Los 69 sujetos de la muestra del estudio longitudinal fueron invitados a participar en el estudio de SPECT cerebral (Tomografía por Emisión de Fotón Único). Aceptaron participar 56 sujetos, quienes después de haber sido evaluados fueron clasificados de acuerdo con su evolución en: control, DCL o demencia. La muestra final estuvo conformada por 21 sujetos control, 26 sujetos con Deterioro Cognoscitivo Leve y 6 sujetos con Demencia. 3 de los estudios de SPECT (dos sujetos con DCL y 1 Control) presentaron movimiento y no pudieron ser analizados.

B. HIPOTESIS

1. Los sujetos con DCL presentan un menor logro educacional y presencia de enfermedades en la historia médica que los sujetos control
2. El perfil cognoscitivo de un grupo de sujetos con DCL es superior al de sujetos con demencia en todas las funciones cognoscitivas y más bajo que

el perfil de los sujetos control en las funciones de memoria, praxias constructivas y función ejecutiva.

3. Existen diferentes subtipos dentro del perfil cognoscitivo de sujetos con Deterioro Cognoscitivo Leve
4. La evolución de un grupo de sujetos con DCL después de 3 años de seguimiento es heterogénea: algunos sujetos mantienen el diagnóstico, otros convierten a Demencia y otros revierten a la normalidad.
5. Los sujetos con DCL que tengan menor logro educacional, menores actividades de tiempo libre y mayores antecedentes de enfermedad médica mostrarán una mayor tasa de conversión a demencia.
6. La evolución después de tres años de seguimiento de un grupo con DCL es diferente de acuerdo a los distintos subtipos cognoscitivos que hayan presentado previamente.
7. Los distintos subtipos de DCL tienen características sociodemográficas y antecedentes médicos diferentes
8. El metabolismo cerebral de un grupo de sujetos con DCL difiere del de un grupo control en algunas áreas de la corteza prefrontal, temporal y parietal
9. Existe una correlación entre el metabolismo cerebral y el desempeño en el NEUROPSI en un grupo de sujetos con DCL y un grupo control.

C. VARIABLES

1. **Sociodemográficas:** Se consideraron tres variables: Sexo, Edad y Escolaridad. La edad se registró en forma continua: años cumplidos al momento de la evaluación. La escolaridad: se registró en forma continua como el número de años de estudio y en forma categórica clasificando a los

sujetos en cuatro rangos como los empleados en el NEUROPSI: analfabetas, 1 a 4 años, 5 a 9 años y 10 o más.

2. **Actividades de Tiempo Libre:** Se define como la realización de alguna actividad de tiempo libre por más de 5 horas a la semana: lectura, actividad manual, ejercicio físico. Esta variable sólo se registró en la segunda evaluación de los sujetos.

5. **Antecedentes de Enfermedad Médica y Psiquiátrica:** Presencia de alguna de las siguientes enfermedades diagnosticada por un médico: Enfermedad Cardíaca, Hipertensión, Diabetes, Trauma de Cráneo, Enfermedad Cerebro Vascular, Enfermedad Pulmonar Obstructiva y Depresión.

6. **Antecedentes de Alcoholismo o Tabaquismo:** Alcohol: ha tomado más de 3 copas durante 4 a 6 días a la semana por más de 10 años
Tabaquismo: 10 o más cigarrillos diarios por más de 10 años

7. **Factor Genético:** Se consideran los distintos tipos de alelos de la apolipoproteína E (ApoE) presentes en el la muestra analizada: 3-3, 3-4, y 4-4

8. **Desempeño Cognoscitivo:** puntuación directa y/o puntuación Z en las distintas subpruebas del NEUROPSI

9. **Subtipos de Perfil Cognoscitivo:** corresponden a los grupos resultantes del análisis de conglomerados con las subpruebas del NEUROPSI durante la primera evaluación tanto en el grupo con DCL como en el grupo control.

10. **Flujo Sanguíneo Regional Cerebral:** se define como el porcentaje de perfusión cerebral basal en las regiones de la sustancia gris (actividad mayor al 80% de la actividad media) con una p-correctada < 0.005 y con al menos 10 voxeles por grupo (clusters).

D. DISEÑO

La presente es una *investigación no experimental* ya que el fenómeno que se pretende estudiar, el Deterioro Cognoscitivo Leve, es una condición de los sujetos que ya ha ocurrido y que no se puede manipular al igual que su perfil cognoscitivo, los antecedentes de la historia de cada sujeto y las relaciones entre estas variables.

La investigación incluye dos tipos de diseño:

- Diseño Transversal ya que pretende comparar diferentes variables como el desempeño cognoscitivo y la historia del sujeto en tres grupos de sujetos (DCL, con Demencia y Control) en un momento en el tiempo:
- Diseño Longitudinal de panel ya que se realizará una evaluación de seguimiento al mismo grupo de sujetos con Deterioro Cognoscitivo sin Demencia en dos momentos diferentes y se recogerá información sobre el cambio en las variables estudiadas.

E. INSTRUMENTOS

1. NEUROPSI (Batería Neuropsicológica Breve -Ostrosky et al., 1999)

Es una batería neuropsicológica breve que evalúa un amplio espectro de funciones cognoscitivas incluyendo orientación, atención, memoria, lenguaje, habilidades viso-perceptuales y funciones ejecutivas. Contiene reactivos que son sensibles y relevantes para la población hispana y que pueden utilizarse en sujetos analfabetos. Tiene puntuaciones normales obtenidas en población mexicana considerando 4 niveles de edad (16-30, 31-50, 51-65 y 66-85 años) y dentro de cada rango 4 niveles de escolaridad: 0 años, 1-4 años, 5 a 9 años y más de 10 años de escolaridad. El NEUROPSI es sensible a las alteraciones cognitivas asociadas a diferentes grupos clínicos. Se ha reportado un índice del 83.53% de sensibilidad y de 82.07% de especificidad en pacientes con demencia leve a moderada (Ostrosky-Solís et al., 1997).

2. Escala de Demencia de Blessed:

Es una versión modificada de la escala original desarrollada por Blessed y cols. en 1968. Fue modificada por el grupo de Morris (1989) para formar parte del protocolo de evaluación clínica del CERAD. La escala mide cambios en las actividades de la vida diaria. Su puntuación va desde 0 hasta 17 donde los puntajes más altos son indicativos de mayor deterioro. La puntuación promedio para la demencia leve es 3.7 ± 1.9 (Morris et al., 1989).

3. Escala Geriátrica de Depresión:

Es una escala diseñada (Yesavage, 1991) para la evaluación de síntomas depresivos en el anciano. Consta de 30 ítems. Se considera que el paciente tiene síntomas depresivos cuando puntúa 11 o más. El paciente sin síntomas depresivos es aquel con 10 o menos puntos en la escala. Ha mostrado una sensibilidad de 84% y una especificidad del 95%.

4. Entrevista semiestructurada: Se aplicó un cuestionario al paciente y al familiar donde se registró la información acerca de los siguientes aspectos de la historia del sujeto:

- Antecedentes Médicos y Psiquiátricos: Diagnóstico por parte de un médico de alguna de las siguientes enfermedades:
Enfermedad Cardíaca, Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, Traumatismo de Cráneo, Enfermedad Cerebro Vascular, Enfermedad Pulmonar Obstructiva y Depresión.
- Logro educacional: se preguntó el número de años estudiados
- Actividades de tiempo libre: presencia de alguna de las siguientes actividades: lectura, actividad manual y actividad física durante 5 horas o mas a la semana.

5. Spect Basal

La tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) es una técnica de carácter funcional que permite obtener imágenes topográficas de

la distribución tridimensional de un radiofármaco, cuya captación por el tejido cerebral aporta información cualitativa y semicualitativa del flujo sanguíneo regional cerebral (Castañeda et al., 2000).

F. PROCEDIMIENTO

El procedimiento de la presente investigación consta de diferentes fases:

Fase de Estandarización

Con el fin de contar con una muestra de sujetos normales de 65 años o más que fuera mayor a la incluida en el NEUROPSI (N=277), se agregó a la muestra original un grupo de 264 sujetos normales evaluados en el laboratorio de psicofisiología de la Facultad de Psicología (UNAM). Se realizó la estandarización de las puntuaciones de cada una de las subpruebas del NEUROPSI para cada uno de los cuatro rangos de escolaridad (0 años, 1 a 4 años, 5 a 9 años y 10 o más años) y se construyeron los perfiles correspondientes (ver anexo 1). Las tablas de estandarización fueron empleadas para convertir las puntuaciones directas de los sujetos de la presente investigación en el NEUROPSI, en puntuaciones Z que permitieran su comparación.

Fase de Diagnóstico

Se realizó un análisis de la base de datos que contenía la información sobre 343 sujetos que participaron en la fase clínica del estudio de Prevalencia de Demencia en la Ciudad de México. Se consideraron las variables de la base de datos que permitían aplicar los criterios de inclusión para el grupo con DCL y el grupo Control. Estas variables fueron: la puntuación total en el NEUROPSI, puntuación Z de las subpruebas del NEUROPSI, puntuación en la Escala de Demencia de Blessed y puntuación en la Escala Geriátrica de Depresión. Se aplicaron los criterios mencionados y a partir de esta información se construyó una nueva variable que contenía a los sujetos originalmente clasificados con Demencia (67) y que dividía a todos los sujetos inicialmente clasificados como control, en dos grupos: con deterioro cognoscitivo leve (94) y controles (182).

Fase de Seguimiento

Para la fase de seguimiento se identificó el teléfono de los 94 sujetos clasificados con Deterioro Cognoscitivo Leve en la base de datos y de 94 sujetos control pareados por edad, género y escolaridad. Se intentó establecer el contacto telefónico con todos los sujetos seleccionados. A todos los sujetos que fue posible contactar se les invitó a participar en el estudio de seguimiento de su estado cognoscitivo para lo cual se les ofrecía el pago de taxi de ida y regreso al hospital. Participaron en la fase de seguimiento 28 sujetos con DCL y 41 sujetos control. El procedimiento de evaluación consistió en: a) explicación por parte de la investigadora principal de la naturaleza del estudio y firma del consentimiento informado por parte del paciente b) aplicación del NEUROPSI por parte de una Neuropsicóloga y c) aplicación de la Escala de Demencia de Blessed, Escala Geriátrica de Depresión y entrevista semi-estructurada sobre la historia del sujeto por parte de un médico Geriatra. Al final de la evaluación de seguimiento se invitó a participar a todos los sujetos en el estudio de SPECT cerebral. Con base en las puntuaciones de las escalas y siguiendo los criterios diagnóstico, todos los sujetos fueron clasificados en tres grupos: control, DCI y Demencia.

Fase de Evaluación del Flujo Sanguíneo Cerebral Regional (SPECT)

A todos los sujetos que aceptaron participar en la evaluación del Flujo Sanguíneo Cerebral se les realizó el estudio el mismo día y posteriormente a la evaluación de seguimiento. El flujo sanguíneo cerebral se midió a través del SPECT empleando el dímero de Tc-99m-dímero de etil-cisteinato (99m-Tc-ECD) como radiotrazador, preparado de acuerdo a las especificaciones sugeridas por AccesoFarma S.A. El SPECT cerebral se llevó a cabo en el área de Imágenes Cerebrales del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente". Posterior a la firma del consentimiento informado a cada uno de los sujetos se les insertó un catéter en la vena del antebrazo izquierdo, posteriormente entraba a una habitación aislada de estímulos visuales y sonoros donde permanecían por 15 minutos después de lo cual se le administraba una dosis del radiotrazador de 740-925 MBq

(20-25 mCi), debía permanecer 15 minutos más en la habitación y después pasar al equipo para la realización del estudio el cual tenía una duración entre 25 a 30 minutos

G. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Todos los resultados, a excepción de los del SPECT cerebral, se analizaron mediante el programa SPSS versión 10.0. Se realizarán los siguientes análisis estadísticos.

- Estandarización de las puntuaciones normales en las diferentes subpruebas del NEUROPSI
- Análisis de Varianza para la comparación de los grupos evaluados en las variables numéricas continuas.
- Análisis de chi cuadrada para la descripción y comparación de los grupos evaluados en las variables categóricas.
- Análisis de Conglomerados para definir los diferentes subtipos de perfil cognoscitivo en los sujetos antes de su evolución.
- Análisis de Regresión Logística para medir la asociación de cada una de las variables sociodemográficas y de la historia del sujeto con los grupos definidos: DCL, conversión a Demencia y conversión a DCL. La colinearidad de las variables independientes fue analizada previamente

- **Análisis Paramétrico de la Imagen.**

El análisis se realizó con el programa SPM2 [Statistical Parametric Mapping] (SPM2, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) y MRICro (por Chris Rorden. Versión 1.36).

Las imágenes fueron revisadas visualmente para verificar su calidad. Las imágenes fueron transformadas al sistema de coordenadas de Talairach y Tournoux (1988) para su registro. Posteriormente, las imágenes se normalizaron espacialmente utilizando una imagen promedio del total de imágenes para la determinación de parámetros, se utilizó como plantilla la imagen de SPECT del Instituto Neurológico de Montreal (MNI). La plantilla del MNI utilizada por el SPM2 esta en el mismo espacio que el atlas de Talairach and Tournoux (1988). La mayor diferencia entre éstas se encuentra en la

porción inferior de los lóbulos temporales Brett et al., 2002). La interpolación se hizo mediante el método bilinear y el tamaño del elemento de volumen (voxel) se fijó en 2x2x2 mm. Las imágenes fueron suavizadas con un valor FWHM de 6x6x6 mm.

Las imágenes fueron analizadas voxel a voxel mediante un análisis de covarianza (ANCOVA) y de correlación provisto en el programa SPM2. Se generó un mapa paramétrico T para cada comparación, considerando como significativas aquellas regiones de la sustancia gris (actividad mayor al 80% de la actividad media) con una p-correctada < 0.005 y con al menos 10 voxeles por grupo (clusters). Por la pérdida de volumen que resulta del proceso normal de envejecimiento, el cálculo del promedio del volumen parcial en un cerebro con atrofia, da como resultado valores subestimados, por esta razón se realizó en todas las regiones resultantes una corrección del volumen. Los resultados se presentan en el sistema de coordenadas de Talairach y Tournoux sobrepuestos en la plantilla promedio de RMN en T1 del Instituto Neurológico de Montreal.

4. RESULTADOS

ESTUDIO TRANSVERSAL #1: Identificación y Caracterización del DCL

En la tabla 1. puede observarse la distribución de las variables sociodemográficas, los antecedentes médicos y psiquiátricos, el tabaquismo, y alcoholismo y los factores genéticos en los tres grupos de sujetos: Control, DCL y Demencia. Características Sociodemográficas: *Edad:* hay una diferencia significativa entre los tres grupos. El grupo control es menor que el grupo DCL y este a su vez es menor que el grupo con Demencia. *Sexo:* la distribución por sexo es similar en los tres grupos. *Escolaridad:* El grupo control tiene una escolaridad promedio mayor que los sujetos DCL y que los sujetos con demencia, aunque sólo es significativamente mayor que la de los sujetos con DCL. Esta diferencia se refleja principalmente en la mayor proporción de sujetos con más de 10 años de escolaridad en el grupo control. Antecedentes Médicos y Psiquiátricos: El análisis de la distribución de las enfermedades en cada uno de los grupos solo muestra diferencias en los antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva y de enfermedad cerebro vascular, con una proporción mayor en el grupo con demencia. El porcentaje de sujetos con depresión en cada uno de los grupos es similar. Antecedentes de Tabaquismo y Alcohol: En la tabla 1 se observa que el porcentaje de sujetos con antecedentes de consumo de alcohol es mayor en el grupo con demencia, disminuye en el grupo DCL y es más bajo en el grupo control. Acerca del tabaquismo, se observa una tendencia diferente, siendo mayor la proporción de sujetos sanos con antecedentes de tabaquismo, seguidos de los sujetos con demencia y en último lugar por los sujetos con DCL. Factores Genéticos La medición de ApoE se realizó en 212 sujetos, lo que equivale al 62% de la muestra total. La presencia del genotipo 4-4 sólo se encontró en un sujeto, el genotipo 3-3 en 164 sujetos (77.4%) y el genotipo 3-4 en 47 sujetos (22.2%). No se encontraron diferencias significativas en la distribución de los genotipos en los tres grupos. Se observa una tendencia a que en el grupo con Demencia haya una menor proporción de sujetos con genotipo 3-3 y una mayor proporción con el genotipo 3-4.

Tabla 1. Características socio-demográficas, antecedentes médicos y psiquiátricos, tabaquismo, alcoholismo y factores genéticos de los grupos Control, DCL y Demencia.

	CONTROL N=182	DCL N=94	DEMENCIA N=67	P
N	182	94	67	
EDAD	72.5 ± 6	75.6 ± 7	78.6 ± 8	0.01
SEXO (F)	70%	74%	73%	NS
ESCOLARIDAD	4.6 ± 4.4	3.1 ± 3.3	3.4 ± 3.7	0.02
RANGO DE ESCOL.				
• Analfabetas	23.1%	27.7%	28.4%	0.03
• 1 a 4 años	31.9%	45.7%	38.8%	
• 5 a 9 años	33%	24.5%	26.9%	
• 10 o más	12.1%	2.1%	6%	
ANTECEDENTES MEDICOS Y PSIQUIATRICOS				
• Enfermedad Cardiaca	17.6%	19.1%	19.4%	NS
• Hipertensión	41.2%	42.6%	34.3%	NS
• Diabetes	19.2%	29.8%	17.9%	NS
• Trauma Encéfalo Craneal	14.8%	23.4%	22.4%	NS
• Enfermedad Pulmonar	9.3%	9.6%	19.4%	0.05
• Enfermedad Cerebro-Vascular	5 %	4.3%	13.4%	0.04
• Depresión	4.5%	39.4%	40.3%	NS
ANTECEDENTES DE TABAQUISMO Y ALCOHOLISMO				
• Alcoholismo	11%	14.9%	19.4%	NS
• Tabaquismo	54.5%	39.3%	50%	NS
FACTORES GENETICOS (ApoE)				
• 3-3	78%	80.9%	66.7%	NS
• 3-4	22%	17.1%	33.3%	
• 4-4	0	2.1%	0	

P*=valor de significancia según chi cuadrada para variables categóricas y análisis de varianza para variables continuas. NS: no significativo

En la tabla 2 se observan las variables que mostraron una asociación significativa con la presencia de DCL al compararlo con el grupo control. La edad se asocia con una mayor probabilidad de presentar DCL: a mayor edad mayor probabilidad de DCL. Así mismo, la probabilidad de DCL es significativamente mayor en sujetos analfabetas y con baja escolaridad (1 a 4 años) y en sujetos con historia de diabetes. Las demás variables analizadas no mostraron una asociación significativa con la presencia de DCL.

Tabla 2. Factores asociados al DCL vs Control

	OR	95%CI	P
Edad	1.07	1.03-1.11	0.0001
Rango de Escolaridad			
• Analfabetas	6.80	1.47-31.38	0.014
• 1 a 4 años	8.15	1.82-36.55	0.006
• 5 a 9 años	4.22	0.92-19.38	0.064
• 10 o más	1*		
Antecedentes Médicos			
Diabetes	1.85	1.01-3.39	0.046

1*: es la categoría de referencia

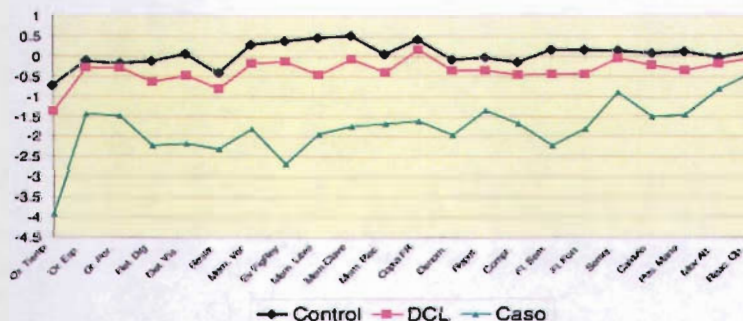
Desempeño Cognoscitivo:

En la tabla 3. puede observarse el desempeño promedio de los tres grupos de sujetos en cada una de las subpruebas del NEUROPSI. En todas las subpruebas se observan diferencias significativas entre los tres grupos. Hay un patrón general de mayor desempeño en los sujetos control que va disminuyendo en los sujetos con DCL y que baja aún más en los sujetos con demencia. Lo anterior se puede ver en forma grafica en los perfiles cognoscitivos de los tres grupos (gráfico 1)

Tabla 3. Medias, DS y ANOVA del desempeño en el NEUROPSI (total y subpruebas) entre los grupos Control, DCL y Demencia

	CONTROL N=182	DCL N=94	DEMENCIA N=67	F	P
Puntuación Total	95 ± 14.8	73.9 ± 14.3	46.1 ± 16	270.6	0.0001
Orientación Tiempo	2.9 ± 0.3	2.5 ± 0.7	1.0 ± 1	171.6	0.0001
Orientación Espacio	1.9 ± 0.07	1.9 ± 0.2	1.5 ± 0.7	51.3	0.0001
Orientación Persona	0.9 ± 0.07	0.9 ± 0.2	0.6 ± 0.5	65.1	0.0001
Orientación Total	5.8 ± 0.3	5.3 ± 0.9	3.16 ± 1.7	192.1	0.0001
Dígitos Regresión	3.1 ± 0.9	2.5 ± 1	1.5 ± 1.2	57.9	0.0001
Detección Visual	8.2 ± 3.7	5.3 ± 3.6	1.6 ± 2.4	93.2	0.0001
Resta Serial	4.4 ± 1.2	3.7 ± 1.7	2.2 ± 2.1	51.0	0.0001
Copia Fig. Sem. Rey	10.2 ± 1.5	8.6 ± 2.5	5.7 ± 3.6	88.7	0.0001
Memoria Codificación	4.9 ± 0.8	4.1 ± 0.8	2.8 ± 1.2	122.4	0.0001
Memoria Libre	4.3 ± 1.7	1.5 ± 1.8	0.5 ± 0.9	167.8	0.0001
Memoria Claves	4.9 ± 1.2	2.8 ± 1.7	1.1 ± 1	217.6	0.0001
Memoria Reconocimiento	5.6 ± 0.9	5.1 ± 1.4	3.7 ± 3.5	44.9	0.0001
Evoc. Fig. Sem. Rey	8.5 ± 2.1	5.9 ± 2.9	1.3 ± 1.7	233.2	0.0001
Denominación	7.9 ± 0.2	7.7 ± 0.9	6.3 ± 1.9	64.4	0.0001
Repetición	3.9 ± 0.1	3.8 ± 0.3	3.5 ± 0.9	27.7	0.0001
Comprensión	4.7 ± 0.9	4.2 ± 1	3.2 ± 1.5	45.8	0.0001
Fluidez Semántica	16.4 ± 4.4	12.6 ± 3.6	7.8 ± 3.8	109.2	0.0001
Fluidez Fonológica	9.1 ± 4.4	5.4 ± 3.5	2.6 ± 2.6	53.7	0.0001
Lectura	2.4 ± 0.8	1.5 ± 1	0.7 ± 0.8	36.2	0.0001
Escritura	1.9 ± 0.4	1.7 ± 0.5	1.2 ± 0.8	12.2	0.0001
Semejanzas	4.2 ± 1.2	3.3 ± 1.5	2.3 ± 1.4	50.9	0.0001
Cálculo	2.6 ± 0.6	2.2 ± 0.8	1.3 ± 1.1	51.4	0.0001
Secuenciación	0.4 ± 0.5	0.2 ± 0.4	0	10.2	0.0001
Posición Mano	2.9 ± 0.8	2.2 ± 0.9	1.5 ± 1.2	58.2	0.0001
Movimientos Alternos	1.4 ± 0.5	1.2 ± 0.5	0.9 ± 0.6	20.8	0.0001
Reacciones Opuestas	1.6 ± 0.5	1.3 ± 0.5	1.1 ± 0.6	20.2	0.0001

Gráfico 1. Perfil Cognoscitivo en Sujetos Control, DCL y con Demencia (puntuaciones estandarizadas)



Con el fin de establecer cuales subpruebas diferencian al grupo con DCL del grupo control se realizó un análisis de regresión logística con todas las subpruebas del NEUROPSI. En la tabla 4 se ven las subpruebas que conforman el modelo de regresión. El modelo lo constituyen todas las subpruebas de memoria secundaria verbal (memoria libre, con clave y por reconocimiento), la orientación, una prueba de praxias viso-construccionales (copia de la figura semicompleja de Rey), dos pruebas de lenguaje (denominación y comprensión) y dos pruebas de función ejecutiva motora (cambio en la posición de la mano y reacciones opuestas). A medida que disminuyen las puntuaciones en las subpruebas ($OR < 1$) aumenta la probabilidad de DCL. En la subprueba de Evocación por Reconocimiento la relación es inversa ($OR > 1$) a medida que aumentan los falsos reconocimientos, aumenta la probabilidad de DCL.

Tabla 4. Modelo de Regresión Logística de las Subpruebas del NEUROPSI con los grupos DCL vs. Control controlando el efecto de la edad, la escolaridad.

Subpruebas del NEUROPSI	OR	95%CI	P*
Evocación Libre	0.13	0.06-0.26	0.0001
Orientación	0.23	0.12-0.42	0.0001
Posición de la Mano	0.34	0.18-0.64	0.001
Praxias Viso-Construccionales	0.27	0.17-0.44	0.0001
Evocación por Reconocimiento	3.09	1.56-6.13	0.001
Reacciones Opuestas	0.39	0.17-0.91	0.03
Comprensión	0.56	0.32-0.98	0.04
Denominación	0.36	0.17-0.76	0.008
Evocación con Clave	0.69	0.51-0.93	0.015

Subtipos de Perfil Cognoscitivo: Al realizar un análisis de conglomerados con todas las subpruebas del NEUROPSI en el grupo DCL se identificaron tres subgrupos de sujetos cuyas variaciones en el desempeño cognoscitivo evidencian tres subtipos de perfil cognoscitivo (ver tabla 5): En el primer grupo hay 37 sujetos con un desempeño por debajo de la puntuación normal ($Pz=0$) en todas las subpruebas y particularmente bajo en las subpruebas de detección visual, resta

serial, copia de la figura semicompleja de Rey, evocación de la figura semicompleja de Rey, comprensión y cambio en la posición de la mano (ver gráfico 2). Considerando que este perfil se caracteriza por el déficit en múltiples funciones cognoscitivas como son: la memoria visual, las praxias visio-construccionales, la atención y la función ejecutiva, se le denominó subtipo *Mixto*. En el segundo grupo hay 35 sujetos cuyo desempeño se encuentra en general alrededor de la puntuación normal y cuyos déficit se presentan específicamente en las subpruebas de memoria libre y memoria con clave por lo que se denominó subtipo *Amnésico Verbal* (ver gráfico 2). El tercer grupo está compuesto por 22 sujetos con un perfil en general bajo que se caracteriza particularmente por déficit en la orientación, retención de dígitos, repetición y fluidez verbal. Considerando que este perfil muestra déficit en pruebas de función ejecutiva se denominó subtipo *Disejecutivo* (ver gráfico 2).

Tabla 5. Análisis De Conglomerados Con El Grupo De Sujetos DCL

Subpruebas del NEUROPSI	CONGLOMERADOS		
	MIXTO VISUAL	AMNÉSICO VERBAL	DISEJECUTIVO
	N=37	N=35	N=22
Orientación	-.14	.00	-2.25
Ret. Dígitos	-.62	-.16	-.91
Det. Visual	-1.15	-.16	-.39
Resta Serial	-.86	.06	-.50
Praxias V-C	-1.42	.49	.11
Mem. Visual	-1.16	-.03	-.50
Mem. Primaria	-.31	-.61	-.66
Mem. Libre	-.53	-1.83	-.43
Mem. Clave	-.34	-1.00	-.45
Mem. Reconoc.	-.47	-.30	-.23
Denominación	-.23	-.44	-.30
Repetición	-.32	.00	-.95
Comprensión	-.70	-.14	-.11
Fluidez Animal	-.64	-.47	-.82
Semejanzas	-.43	.06	-.36
Pos. Mano	-.70	-.40	-.39
Mov. Alternos	-.31	.10	-.23
Reacc. Opuest.	-.18	.24	-.14

Gráfico 2. Subtipos de perfil cognoscitivo en el DCL



Tal como se puede observar en la tabla 6 las características sociodemográficas de los sujetos en cada uno de los perfiles cognoscitivos, son similares. Sólo se observan diferencias en el sexo siendo mayor el porcentaje de mujeres en el grupo disejecutivo, disminuye en el grupo mixto y en el grupo amnésico verbal corresponden a la mitad aprox. de los sujetos. En relación a las demás variables analizadas solo se encontraron diferencias en la distribución de los sujetos con diabetes y enfermedad pulmonar.

Tabla 6. Características socio-demográficas, antecedentes médicos y psiquiátricos, tabaquismo, alcoholismo y factores genéticos de los subtipos de perfil cognoscitivo

	Mixto Visual N=37	Amnésico Verbal N=35	Disejectivo N=22	P*
EDAD	74.6 ± 7.2	75.6 ± 6.2	77 ± 7.8	NS
SEXO (F)	78%	49%	91%	0.001
ESCOL	2.6 ± 2.8	3.9 ± 4	2.6 ± 2.4	NS
RANGO DE ESCOLARIDAD				
• 0 años	37.8%	17.1%	27.3%	NS
• 1 a 4 años	32.4%	57.1%	50%	
• 5 a 9 años	29.7%	20%	22.7%	
• 10 o más	0	5.7%	0	
ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD MEDICA Y PSIQUIATRICA				
• Enfermedad Cardíaca	13.5%	22.9%	22.7%	NS
• Hipertensión	51.4%	28.6	50%	NS
• Diabetes	43.2%	17.1%	27.3%	0.05
• Trauma encéfalo craneal	16.2%	25.7%	31.8%	NS
• Enfermedad Pulmonar	16.2	0	13.6%	0.05
• Enfermedad Cerebro-Vascular	2.7%	2.9%	9.1%	NS
• Depresión	37.8%	37.2%	23.4%	NS
ANTECEDENTES DE TABAQUISMO Y ALCOHOLISMO				
• Alcoholismo	10.8%	25.7%	4.5%	NS
• Tabaco	30%	46.2%	40%	NS
FACTORES GENETICOS (ApoE)				
• 3-3	81%	90%	50%	NS
• 3-4	19%	5%	50%	
• 4-4	----	5%	----	

P*=valor de significancia según chi cuadrada para variables categóricas y análisis de varianza para variables continuas. NS: no significativo

ESTUDIO LONGITUDINAL: Seguimiento de un Grupo con DCL y un Grupo Control

En la tabla 7 se pueden observar las características sociodemográficas de los sujetos del grupo control y del grupo con DCL que participaron en la segunda evaluación. Los grupos no difieren por sexo ni por edad. En el grupo con DCL la escolaridad promedio es mayor que la del grupo control. Esta diferencia también se observa al comparar la distribución en los diferentes rangos de escolaridad. En el grupo DCL el porcentaje de sujetos con escolaridad mayor a 5 años es menor que en los sujetos control.

Tabla 7. Características sociodemográficas de los grupos que fueron evaluados por segunda vez

	CONTROL	DCL	P
N	40	28	
GENERO (F)	75%	75%	NS
EDAD	74.2 ± 5.5	77.9 ± 6.9	NS
ESCOLARIDAD	5 ± 4	2.8 ± 2.6	0.04
RANGO DE ESCOLARIDAD			
• Analfabetas	24.4%	25%	0.05
• 1 a 4 años	26.8%	53.6%	
• 5 a 9 años	36.6%	21.4%	
• 10 o más	12.2%	0	

P*=valor de significancia según chi cuadrada para variables categóricas y análisis de varianza para variables continuas. NS: no significativo

Una vez que ambos grupos fueron evaluados por segunda vez, todos los sujetos volvieron a ser diagnosticados según los criterios definidos y se clasificaron en tres grupos de acuerdo a su evolución: control, DCL y demencia (ver Tabla 8).

Tabla 8. Evolución del diagnóstico de los grupos DCL y Control

Diagnóstico Primera Evaluación	Diagnóstico Segunda Evaluación		
	Control	DCL	Demencia
DCL	3 (10.7%)	12 (42.9%)	13 (46.4%)
Control	20 (50%)	20 (50%)	0

Evolución del Grupo DCL

Después de aproximadamente 3 años de haber sido diagnosticados con DCL, 46.4% de los sujetos cumplieron criterios para Demencia, lo que corresponde a un porcentaje anual de conversión a demencia del 15.4%. El 43% de los sujetos mantuvieron el diagnóstico de DCL en el mismo periodo de tiempo y 3 sujetos (10.7%) clasificados con DCL tres años antes, fueron clasificados como controles en las segunda evaluación (tabla 8).

En la tabla 9. se ven las características socio-demográficas, antecedentes médicos y psiquiátricos, tabaquismo, alcoholismo y factores genéticos de los de los grupos en que convirtieron los sujetos DCL después de la segunda evaluación. No se observan diferencias entre los grupos en la mayoría de las variables estudiadas, sólo se encontraron diferencias en la escolaridad y en los antecedentes de alcoholismo. Los sujetos que convirtieron a demencia tuvieron el promedio más bajo de escolaridad, seguidos de los que mantuvieron el diagnóstico de DCL, mientras que aquellos que revirtieron a la normalidad tuvieron el promedio de escolaridad más alto. Lo anterior se ve reflejado en las diferencias en la distribución por rangos de escolaridad. El 90% de los sujetos en el grupo que convirtió a demencia son analfabetas o tienen baja escolaridad, sólo una proporción baja de sujetos tienen entre 5 y 9 años. Sobre los antecedentes de alcoholismo se encontró que solo hay sujetos con historia de alcoholismo en el grupo de sujetos que mantienen el diagnóstico de DCL.

El grupo de sujetos que se revirtieron a la normalidad después de la segunda evaluación presenta las siguientes características: menor edad, mayor escolaridad promedio, ausencia de sujetos analfabetas y mayor actividad de tiempo libre de tipo manual y física.

Tabla 9. Características socio-demográficas, antecedentes médicos y psiquiátricos, tabaquismo, alcoholismo y factores genéticos de los grupos en que convirtieron los sujetos DCL después de la segunda evaluación

	CONVIERTEN A DEMENCIA	MANTIENEN EL DIAG. DCL	REVIERTEN A CONTROL	P
N	13 (46.4%)	12 (42.9%)	3 (10.7%)	
TIEMPO DE EVOLUCIÓN (MESES)	32 ± 5	32.1 ± 12	32.6 ± 8.2	NS
GENERO (F)	100%	60.6%	82.6%	NS
EDAD	77.6 ± 5.8	78 ± 7.6	70.3 ± 7.23	NS
ESCOLARIDAD	1.5 ± 1.9	3.5 ± 2.15	6.3 ± 3.7	0.005
RANGO DE ESCOL.				
• Analfabetas	46.2%	8.3%	0	0.05
• 1 a 4 años	46.2%	66.7%	33.3%	
• 5 a 9 años	7.7%	25%	66.7%	
• 10 o más	0	0	0	
ACTIVIDADES DE TIEMPRO LIBRE				
• Manual	54.5%	72.7%	100%	NS
• Lectura	27.3%	45.5%	5%	NS
• Física	45.5%	81.8%	100%	NS
ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD MEDICA Y PSIQUIATRICA				
Enfermedad Cardíaca	30.8%	33.3%	33.3%	NS
Hipertensión	53.8%	41.7%	33.3%	NS
Diabetes	53.8%	25%	66.7%	NS
TEC	7.7%	41.7%	0	NS
Enfermedad Pulmonar	15.4%	16.7%	0	NS
ECV	7.7%	8.3%	0	NS
Depresión	30.8%	50%	66.7%	NS
ANTECEDENTES DE TABAQUISMO Y ALCOHOLISMO				
Alcoholismo	0	33.3%	0	0.02
Tabaco	25%	45.5.1%	0	NS
FACTORES GENETICOS (ApoE)				
• 3-3	87.5%	57.1%	100%	NS
• 3-4	12.5%	28.6%		
• 4-4	----	14.3%		

P*=valor de significancia según chi cuadrada para variables categóricas y análisis de varianza para variables continuas. NS: no significativo

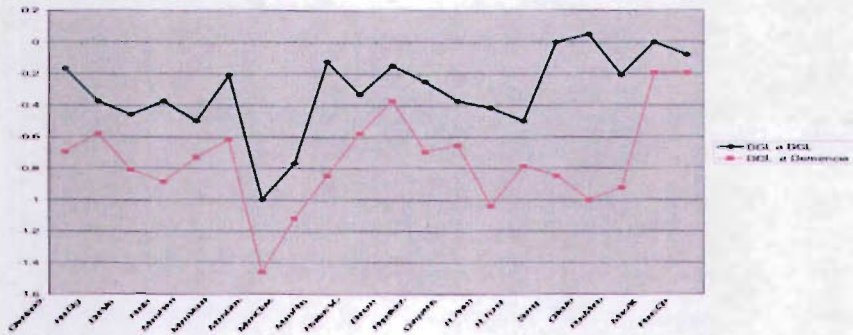
Con el fin de establecer cuales variables diferencian al grupo que convirtió a Demencia del grupo que mantuvo el diagnóstico se realizó un análisis de regresión logística con todas las variables. La disminución en la escolaridad (OR 0.45 95%CI 0.21-1.03 p=0.06) y la ausencia de actividad de tiempo libre: física (OR 23.7 95%CI 0.91-614 p=0.06) se asocian con una mayor probabilidad de pertenecer al grupo que convirtió a demencia.

En la tabla 10. se puede ver el desempeño (media y ds) de los grupos en las subpruebas del NEUROPSI durante la primera evaluación y las diferencias entre ellos. De manera general y como se puede observar en el gráfico 3. el desempeño de los sujetos DCL que convirtieron a demencia es menor que el desempeño de los sujetos DCI que mantuvieron el diagnóstico en todas las subpruebas. Sin embargo, el análisis de de varianza (tabla 21) muestra que dichas diferencias sólo son significativas en las subpruebas de Orientación, Resta Serial, Fluidez Semántica, Semejanzas, Cálculo y Cambio en la Posición de la mano. El modelo de regresión resultante de analizar cuales de la pruebas anteriores conforman el modelo que mejor predice la pertenencia al grupo está formado en primer lugar por la subprueba de resta serial (OR 0.09 95%CI 0.11-0.70 $p=0.02$) y luego por la subprueba de semejanzas (OR 0.24 95%CI 0.06-0.98 $p=0.04$).

Tabla 10. Medias DS y ANOVA del desempeño en el NEUROPSI en el grupo que convierte a demencia y en el grupo que mantiene el diagnóstico de DCL

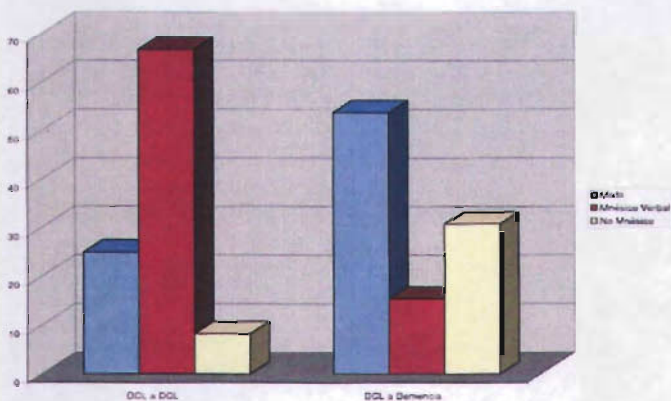
	CONVIERTEN A DEMENCIA	MANTIENEN EL DIAG. DCL	P
Orientación	4.9 ± 1.1	5.8 ± .38	.013
Dígitos en Regresión	2.3 ± 1.2	2.9 ± .67	.147
Detección visual	3.5 ± 3.1	5.7 ± 2.0	.058
Resta Serial	2.7 ± 1.9	4.1 ± 1.4	.041
Memoria Primaria	3.7 ± 1.0	4.2 ± .62	.119
Memoria Visual	5.0 ± 3.4	7.2 ± 1.9	.065
Memoria Libre	1.2 ± 1.7	.83 ± 1.5	.538
Memoria con Clave	2.4 ± 1.5	1.9 ± 1.5	.445
Memoria Reconoc.	4.2 ± 2.2	5.6 ± .79	.057
Praxias Viso-const.	7.2 ± 3.6	9.2 ± 1.8	.102
Denominación	7.8 ± .37	7.6 ± .88	.511
Repetición	3.77 ± .43	3.9 ± .28	.336
Comprensión	3.6 ± .87	4.2 ± .93	.141
Fluidez Animales	10.0 ± 2.5	13.8 ± 4.9	.024
Fluidez Fonológica	3.6 ± 1.9	5.4 ± 3.6	.222
Lectura	2.0 ± 00	2.0 ± .00	
Escritura	2.0 ± 00	2.0 ± .00	
Semejanzas	1.77 ± 1.16	3.8 ± 1.1	.000
Calculo	1.28 ± 1.25	2.4 ± .69 ±	.033
Secuenciación	.00	.00	
Posición de la Mano	1.69 ± 1.03	2.6 ± .77	.014
Movimientos Alternos	1.0 ± .57	1.2 ± .45	.243
Reacciones Opuestas	1.0 ± .41	1.16 ± .38	.308

Gráfico 3. Perfil Neuropsicológico de los sujetos que convirtieron a Demencia y los que mantuvieron el diagnóstico de DCL



Al analizar la relación entre los diferentes subtipos de perfil cognoscitivo identificados en la primera evaluación y la evolución del diagnóstico se observa en el gráfico 4 que la mayoría de los sujetos que convirtieron a demencia pertenecían al subtipo Mixto Visual, seguidos de los sujetos del subtipo Disejecutivo. En el grupo que mantuvo el diagnóstico de DCL, la mayoría de los sujetos pertenecían al subtipo Amnésico Verbal.

Gráfico 4. Distribución de los subtipos de perfil cognoscitivo según la evolución del diagnóstico



La regresión logística de los tres subtipos de perfil cognoscitivo y la conversión a demencia vs. el mantenimiento del diagnóstico mostró que los subtipos Mixto (OR 0.9.3 95%CI 1.19-72.9 p=0.03) y Disejecutivo (OR .15.99 95%CI 1.09-234.2 p=0.04) se asocian con una mayor probabilidad de pertenecer al grupo que convirtió a demencia, mientras que el subtipo Amnésico Verbal se asocia con una menor probabilidad (OR 0.10 95%CI 0.01-0.83 p=0.03).

En la tabla 11 puede observarse la regresión logística de las variables socio-demográficas, los antecedentes médicos y psiquiátricos, el tabaquismo, alcoholismo y los factores genéticos en cada uno de los subtipos de perfil cognoscitivo. Se asocian al subtipo Mixto (el de mayor conversión a Demencia) en comparación con el subtipo Amnésico Verbal (el de menor conversión a Demencia) las siguientes características: el sexo femenino, el analfabetismo, la diabetes y la hipertensión. Al subtipo Disejecutivo en comparación con el subtipo Amnésico, se asocian las variables: sexo femenino y presencia de genotipo ApoE 3-4. Al comparar el subtipo Mixto y el subtipo Disejecutivo no se encontraron asociaciones significativas, aunque se observa una tendencia a que el subtipo disejecutivo tiene un menor porcentaje de sujetos con diabetes y depresión.

Tabla 11. Presencia de antecedentes médicos, depresión, tabaquismo y alcohol en los grupos según los subtipos de perfil cognoscitivo

	OR	95%CI	P*
SUBTIPO MIXTO vs. AMNESICO			
• Sexo (F)	3.84	1.37-10.70	0.010
• Analfabetismo	3.88	1.17-12.80	0.026
• Diabetes	3.68	1.23-10.99	0.019
• Hipertensión	2.64	1.01-7.00	0.049
SUBTIPO DISEJECUTIVO vs. AMNESICO			
• Sexo (F)	10.58	2.14-52.3	0.004
• ApoE 3-4	18	1.3-23.5	0.03
AMNESICO			
• Genero (M)	3.83	1.37-10.7	0.01
• Bajo Analfabetismo	3.88	1.17-12.80	0.026
• Baja Hipertensión	2.63	1.01-7.00	0.049
• Baja Diabetes	3.68	1.23-10.9	0.019
• ApoE 3-3	18	1.3-23.5	0.03

ESTUDIO TRANSVERSAL #2: FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL (SPECT) EN SUJETOS CON DCL

En la tabla 12 pueden observarse las características socio-demográficas, antecedentes médicos y psiquiátricos, tabaquismo, alcoholismo y factores genéticos de los grupos DCL y Control que participaron en el estudio de SPECT cerebral. No se encontraron diferencias entre los grupos en ninguna de las variables analizadas. Ninguna de las variables mostró una asociación significativa con la presencia del DCL en el análisis de regresión logística.

Tabla 12. Características socio-demográficas, antecedentes médicos y psiquiátricos, tabaquismo, alcoholismo y factores genéticos de los grupos Control y DCL

	CONTROL	DCL	P
N	21	26	
Género (F)	81%	69.2%	NS
Edad	73.5 ± 4.6	75.9 ± 5.6	NS
Escolaridad	5.4 ± 5.5	3.8 ± 3.1	NS
RANGO DE ESCOLARIDAD			
• Analfabetas	28.6%	19.2%	NS
• 1 a 4 años	19%	42.3%	
• 5 a 9 años	38.1%	34.6%	
• 10 o más	14.3%	3.8%	
ACTIVIDAD DE TIEMPO LIBRE			
Manual	60%	44%	NS
Lectura	45%	44%	NS
Física	55%	32%	NS
ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD MEDICA Y PSIQUIATRICA			
Enfermedad. Cardiaca	23.8%	11.5%	NS
Hipertensión	52.4%	30.8%	NS
Diabetes	47.6%	23.1%	NS
TEC	19%	19.2%	NS
Enfermedad Pulmonar	0	11.5%	NS
ECV	14.3%	3.8%	NS
Depresión	23.8%	38.5%	NS
ANTECEDENTES DE TABAQUISMO Y ALCOHOLISMO			
Alcoholismo	0	23.1%	NS
Tabaco	35%	33.3%	NS
FACTORES GENETICOS (ApoE)			
• 3-3	70.6%	71.4%	NS
• 3-4	29.4%	23.8%	
• 4-4	0	4.8	

P*=valor de significancia según chi cuadrada para variables categóricas y análisis de varianza para variables continuas. NS: no significativo

En la tabla 13 y 14 pueden observarse las coordenadas y localización anatómica de las regiones con metabolismo menor y mayor en el grupo con Deterioro Cognoscitivo Leve. El grupo con DCL presentó un metabolismo menor que el grupo control en las siguientes regiones: Giro Temporal Medio izquierdo (Área de Brodman (AB) 39), en dos regiones del Precúneo derecho (Área de Brodman (AB) 7) y en el lóbulo parietal superior derecho (Área de Brodman (AB) 7). También se encontró que el grupo DCL presentó un metabolismo mayor que el grupo control en las siguientes áreas: giro frontal superior izquierdo (Área de Brodman (AB) 8), y en el giro precentral izquierdo (Área de Brodman (AB) 9).

Tabla 13. Coordenadas y localización anatómica de los grupos ("cluster") de voxeles para las regiones de menor metabolismo en el grupo con Deterioro Cognoscitivo Leve.

Coordenadas (MNI)			Hemisferio	Región	Area De Broca	Tamaño	Valores		
X	Y	Z					T	p-corr	p-no corr
-42	-64	22	Izquierdo-LT	Giro Temp. Medio	39	32	3.47	0.005	0.001
2	-52	38	Derecho-LP	Precúneo	7	14	3.40	0.005	0.001
2	-58	62	Derecho-LP	Precúneo	7	11	3.33	0.005	0.001
22	-58	54	Derecho-LP	L. Parietal Sup.	7	28	3.02	0.005	0.002

AB, área de Broadman. Las coordenadas corresponden al atlas del Instituto Neurológico de Montreal (MNI). El tamaño del "cluster" corresponde al número de voxeles en cada "cluster".

Fig 1. Regiones con menor perfusión cerebral en el grupo con DCL. Los resultados se encuentran proyectados sobre un cerebro de "cristal" en proyección sagital, coronal y axial

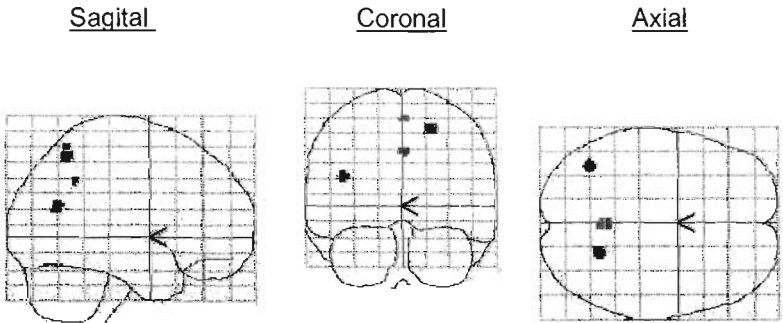


Tabla 14. Coordenadas y localización anatómica de los grupos ("cluster") de voxels para las regiones de mayor metabolismo en el grupo con Deterioro Cognoscitivo Leve

Coordenadas (MNI)			Hemisferio	Región	Area De Broca	Tamaño	Valores		
X	Y	Z					T	p-corr	p-no corr
-22	48	42	Izquierdo-LF	Giro Frontal Sup.	8	48	3.51	0.005	0.001
-42	4	32	Izquierdo-LF	Giro Precentral	9	32	3.10	0.005	0.001

AB, área de Broadman. Las coordenadas corresponden al atlas del Instituto Neurológico de Montreal (MNI). El tamaño del "cluster" corresponde al número de voxels en cada "cluster".

Fig 2. Regiones con mayor perfusión cerebral en el grupo con DCL. Los resultados se encuentran proyectados sobre un cerebro de "cristal" en proyección sagital, coronal y axial.

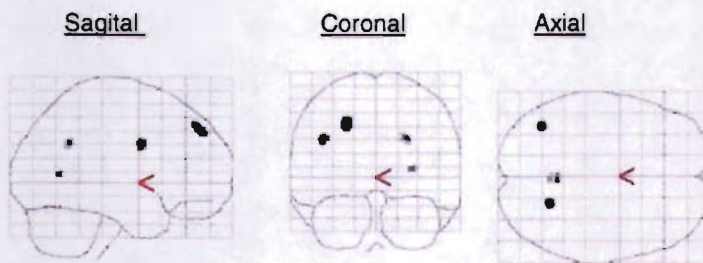


Fig 3. Regiones de menor (rojo) y mayor (verde) perfusión cerebral en el grupo con DCL



La actividad metabólica media para cada una de las regiones donde se presentaron diferencias se muestra en la tabla 15.

Tabla 15 . Actividad Metabólica media para cada una de las regiones que presentaron diferencia significativa.

Regiones	Metabolismo			
	Control		DCL	
	Media	DE	Media	DS
Giro Temp. Medio	95.1	4.2	92.3	4.7
Precúneo	97.4	3.5	93.5	4.1
Precúneo	90.7	4.8	86.5	4.4
L. Parietal Sup.	84.9	5.2	77.7	6.8
Giro Frontal Sup.	60.9	5.1	63.6	4.5
Giro Precentral	70.2	5.1	74.2	5.4

4. DISCUSIÓN

La presente investigación tuvo como objetivo inicial la identificación y caracterización del Deterioro Cognoscitivo Leve (DCL) a partir de un estudio transversal hecho en comunidad, específicamente en la Ciudad de México. En segundo lugar, se evaluó la estabilidad del diagnóstico a través de la evaluación longitudinal de los sujetos después de un periodo de 3 años. Finalmente, se analizaron las características del metabolismo cerebral en los sujetos con DCL a través de la medición basal con el SPECT cerebral.

Los resultados del estudio transversal mostraron que el grupo de sujetos con DCL poseen características particulares que los diferencian de los sujetos sanos. Se caracterizan por tener una mayor edad, baja escolaridad (analfabetas y 1 a 4 años), y presencia de historia de diabetes. La edad es el factor de riesgo más relevante para el deterioro cognoscitivo (Di Carlo, Baldereschi & Amaducci, 1997). Se igualmente, la asociación entre baja escolaridad y riesgo de demencia ha sido reportada en diversos estudios (Dartigues et al., 1991; Lettenneur et al., 2000). Dicho efecto de la escolaridad se ha explicado a partir de la hipótesis de la reserva cerebral funcional (Katzman, 1993), según la cual la educación incrementa la densidad sináptica en áreas neocorticales. Aquellos con más conexiones sinápticas pueden soportar una mayor disfunción neuronal antes de que aparezcan los síntomas. En las enfermedades degenerativas esto se traduciría en una menor prevalencia de la enfermedad a una determinada edad o en una disminución en la severidad de la enfermedad para una determinada duración (Cummings et al., 1998).

Por otra parte, la presencia de diabetes en sujetos con DCL ha sido reportada en otros estudios (Meyer y col., 2000; Unverzgat et al., 2000) aunque los porcentajes descritos son menores (17%) a los encontrados en este (30%). Los efectos acumulativos de los cambios micro y macro vasculares en el cerebro producidos por la diabetes se han planteado como responsables de esta

asociación (Whitmer et al., 2005). La diabetes constituye una de las enfermedades crónicas de la vejez que se encuentra dentro de las 6 principales causas de mortalidad en la población Mexicana: enfermedades isquémicas del corazón (14.9%), diabetes mellitus (13.3%), enfermedad cerebro vascular (8.6%), enfermedad pulmonar obstructiva (6.2%) e hipertensión (3.5%) (INEGI, 2000). Su asociación con el deterioro cognoscitivo ha sido analizada en los datos del Estudio Nacional de Salud y Envejecimiento en México (ENASEM) encontrándose un aumento importante de la probabilidad de presentar deterioro cognoscitivo más dependencia funcional en los adultos mayores que reportan haber recibido el diagnóstico de diabetes (Mejía et al., en prensa).

Sin embargo, las asociaciones encontradas en esta parte del estudio deben tomarse con precaución ya que se derivan de una medición transversal. La replicación de estos resultados en el estudio longitudinal es un paso importante para clarificar la naturaleza de la relación entre el funcionamiento cognoscitivo durante el envejecimiento y cada uno de los factores asociados propuestos.

Acerca del desempeño de los sujetos con DCL en la evaluación cognoscitiva se encontró que este grupo tiene un perfil significativamente bajo en la mayoría de las funciones evaluadas. Sin embargo, se encontró que sólo algunas pruebas que evalúan la memoria secundaria verbal, la orientación, las praxias viso-construccionales, el lenguaje y la función ejecutiva de tipo motora predicen la pertenencia al grupo con DCL. El compromiso de la memoria secundaria verbal coincide con lo reportado por diferentes autores (Morris et al., 2001; Kluger et al., 1999; Aranaiz et al., 2004) así como la participación de otras funciones como el lenguaje, las praxias visoconstruccionales y la función ejecutiva (López et al., 2003). Los resultados difieren de algunos otros reportes donde encuentran que la memoria visual y la atención tienen un peso significativo en la definición del cuadro (Collie & Maruff, 2000; Chen et al., 2001). Esta variabilidad en los resultados puede estar relacionada con la heterogeneidad que tiene el DCL

en su presentación clínica, lo que hace necesario el análisis de diferentes subtipos como se describe a continuación.

En la presente investigación se identificaron tres subtipos diferentes de perfil cognoscitivo a través del análisis de conglomerados con funciones cognitivas diferencialmente afectadas: Subtipo Amnésico Verbal (Memoria Verbal Libre y con clave), Subtipo Mixto (Memoria visual, Praxias Construccionales, Atención y Func. Ejecutiva) y Subtipo Disejecutivo: (Orientación, Memoria de Trabajo y Fluidez Semántica). La presencia de diferentes perfiles cognoscitivos dentro del DCL ha sido reconocida por diferentes investigadores quienes los definen clínicamente (Petersen, 2003) o a través de técnicas estadísticas (Ritchie, Ledesert & Touchon, 2000) como el análisis de conglomerados, empleado en el presente estudio. Las características de los subtipos encontrados son similares a las reportadas por Petersen (2003). El subtipo Amnésico corresponde al tipo amnésico de su clasificación, el subtipo Mixto corresponde al descrito por él como múltiples dominios alterados y el disejecutivo semeja al subtipo caracterizado por presentar un déficit predominante en alguna función diferente de la memoria.

Al analizar la estabilidad del diagnóstico de DCL en la presente investigación se encontró que después de un período de 3 años los sujetos con DCL se clasificaron en 3 grupos: los que convierten a demencia (46.4%), los que mantuvieron el diagnóstico de DCL (43%) y los que revirtieron a la normalidad (10.7%). Diferentes estudios han reportado la presencia de los mismos grupos durante el seguimiento longitudinal (Unvergast et al., 2001; Daly et al., 2000; Huang et al., 2000). El porcentaje de conversión a demencia del 15.4% anual es similar al reportado por diversos estudios (Huang et al., 2000; Petersen et al., 1999; Tierney et al., 1996; Bowen et al., 1997), y es mayor que el de algunos estudios realizados en Francia (Ritchie et al., 2000; y Larrieu et al., 2003) y en USA (Morris et al., 2001; y Daly et al., 2000). Sin embargo, es necesario considerar que la tasa de conversión anual del 15.4% es la tasa calculada para cada año a partir de la tasa total en tres años, lo que constituye una inferencia que

no necesariamente refleja la realidad de conversión anual. La mayoría de los estudios de seguimiento realizan evaluaciones cada seis meses lo que les permiten evaluar la tasa de conversión anual de manera directa (Daly et al., 2000; Petersen et al., 1999; Devanand et al., 2000).

Las únicas variables que se asociaron con una mayor probabilidad de convertir a demencia fueron la baja escolaridad y la no realización de actividad física en el tiempo libre. Nuevamente la baja escolaridad aparece como un factor importante, ahora en la evolución de los sujetos con DCL. Este dato coincide con lo reportado por diversos investigadores sobre el efecto protector que tiene la alta escolaridad al retrasar la aparición de los síntomas de demencia. Se ha reportado que el riesgo de demencia disminuye un 17% por cada año de estudio (Evans et al., 1997). En otro trabajo (Lettenneur et al., 2000) las mujeres con nivel medio (8-11 años) y nivel bajo (menos de 7 años) de escolaridad presentaban un riesgo 4.3 y 2.6 veces mayor que las mujeres con alto (mas de 12 años) nivel de escolaridad). En el grupo que convirtió a demencia hay una proporción menor de sujetos (45.5%) que realizan actividades físicas en su tiempo libre en comparación con el grupo que mantuvo el diagnóstico de DCL (82%). Algunos estudios han mostrado el efecto protector de las actividades físicas sobre el riesgo de desarrollar demencia (Scarmeas et al., 2001).

De las subpruebas del Neuropsi, solo la resta serial y las semejanzas predicen la pertenencia al grupo que convierte a demencia. El peso de estas pruebas que evalúan la memoria operativa y la función ejecutiva señalan la importancia de los lóbulos frontales en las manifestaciones del DCL (Greenwood, 2000). Sin embargo, al considerar la relación entre los diferentes subtipos de perfil cognoscitivo encontrados en la primera evaluación y la evolución del diagnóstico después de 3 años, se obtuvo una mejor caracterización de la probabilidad de convertir a demencia. Encontramos que el Subtipo Mixto se asocia con una mayor probabilidad de convertir a demencia seguido del Subtipo Disejecutivo, mientras que el Subtipo Amnésico Verbal no muestra dicha asociación. Al considerar los factores asociados a cada subtipo, se encontró que el subtipo Mixto, el de mayor

conversión a demencia, es un grupo con características típicamente asociadas a un mayor riesgo de demencia como son el sexo femenino, el analfabetismo, la diabetes y la hipertensión (Dartigues et al., 1991; Lettenneur et al., 2000; Whitmer et al., 2005). La participación del sexo femenino como factor de riesgo, también se observó en el subtipo disejecutivo que además se caracterizó por tener una mayor proporción de sujetos con el genotipo Apoe 3-4. En sujetos portadores de un solo alelo E4 las probabilidades de desarrollar demencia son menores al 30%, sin embargo, son mayores que en aquellos que no lo tienen (Lopez de Munai, 1998). Así mismo se ha reportado un menor desempeño en pruebas neuropsicológicas en sujetos con el genotipo ApoE 4 sin demencia (Bondi et al., 1999; Caselli et al., 1999; Flory et al., 2000). Finalmente, en los estudios de la Clínica Mayo se ha encontrado que del 15% de los sujetos con DCL que convierten a demencia, el mayor factor de riesgo fue la presencia de al menos un alelo E4 (Petersen et al., 1996).

Al evaluar la evolución del diagnóstico también se encontró que casi la mitad de los sujetos que fueron diagnosticados con DCL siguieron perteneciendo al grupo de DCL, lo que coincide con otros estudios como el de Indianapolis y el del Hospital General de Massachussets donde se observa que el diagnóstico de DCL lo mantienen entre el 50% y el 78% de los sujetos (Unvergatz et al., 2001; Daly et al., 2000). La mayor parte de los sujetos de este grupo provenían del subtipo Amnésico Verbal, caracterizado por tener mayor proporción de sujetos de género masculino, bajo porcentaje de analfabetas, baja proporción de sujetos hipertensos y de sujetos diabéticos, además de contar con una mayor proporción de sujetos con genotipo ApoE 3-3. Todas estas, características que se han asociado con una baja probabilidad de demencia (Flory et al., 2000; Lettenneur et al., 2000, Wilson, 1991).

Por otra parte, el porcentaje relativamente pequeño de conversión a demencia en el subgrupo Amnésico Verbal puede estar relacionado con la presencia de un perfil cognoscitivo bajo en algunos sujetos a lo largo de la vida

(Albert et al., 2000; Petersen et al., 2003). Este bajo perfil puede representar un estado normal y no una desviación con respecto a un estado previo por lo que es probable que permanezca estable a lo largo del tiempo.

En nuestro estudio se encontró que 3 sujetos (10.7%) inicialmente diagnosticados con DCL fueron clasificados como controles a los 3 años. Este porcentaje de reversión a la normalidad es mucho más bajo que el 24% reportado por otros investigadores (O'Connor et al., 1990; Wolf et al., 1998; Unverzgat et al., 2001) y más alto que el 5% reportado por (Daly et al., 2000). No es posible explicar nuestros resultados por la presencia de depresión al momento de la evaluación, ni por la asociación con alguna enfermedad médica que posteriormente remitió (Unverzgat et al., 2001). Los sujetos se caracterizaron por tener menor edad, mayor escolaridad, ausencia de sujetos analfabetas y mayor actividad de tiempo libre de tipo manual y física, los cuales corresponden a factores protectores para la aparición de demencia. Probablemente su reversión a la normalidad se pueda explicar por el efecto de familiaridad con la situación de evaluación que durante la primera medición tuvo un efecto negativo (ausencia de familiaridad) sobre el desempeño y en la segunda evaluación este conocimiento previo, unido a la presencia de factores como menor edad y mayor escolaridad, determinaron una mejoría en el desempeño. Sin embargo, el número reducido de sujetos que conformaron este grupo constituye una limitación para el análisis y no permite sacar conclusiones confiables sobre la evolución del grupo. A pesar de lo anterior es importante considerar que al evaluar cognoscitivamente a sujetos adultos mayores existe un subgrupo con fluctuaciones en el desempeño cognoscitivo que no necesariamente presentan un cuadro en riesgo de demencia y que sólo a través del seguimiento y la evaluación longitudinal se podrá confirmar la presencia del deterioro cognoscitivo.

En la presente investigación se encontró que después de un período de 3 años el 50% de los sujetos controles sanos evolucionaron hacia un cuadro de DCL, pero ninguno convirtió a demencia lo que coincide con la baja tasa de

conversión anual a demencia reportada por el grupo de la clínica Mayo (1% a 2% anual) en sujetos normales. El alto porcentaje de conversión a DCL podría estar relacionado con la heterogeneidad en el perfil cognoscitivo también característica de sujetos en proceso de envejecimiento cognoscitivo normal (Mejía, et al., 1998). De hecho, el análisis preliminar del perfil a través del método de conglomerados demostró que al interior de los sujetos clasificados como normales se pueden distinguir dos subtipos: un perfil bajo y un perfil alto. Su análisis permitirá identificar los patrones cognoscitivos asociados con una mayor probabilidad de conversión a DCL e identificar los factores asociados. Este análisis se deja para futuras investigaciones.

En la última fase de esta investigación, se encontraron cambios en el flujo sanguíneo cerebral de los sujetos con DCL que permitieron diferenciarlos de un grupo control. Se encontró un patrón de perfusión cerebral con áreas de mayor y menor flujo sanguíneo. El bajo flujo sanguíneo en el Giro Temporal Medio izquierdo, en dos regiones del Precúneo derecho y en el lóbulo parietal superior derecho muestran el compromiso de regiones temporales, típicamente relacionadas con la memoria (Matsuda, 2002) y el compromiso de áreas parietales relacionadas de manera indirecta también con la memoria (Fletcher et al., 1995; Kondo et al., 2005; Brugnolo et al., 2005) y específicamente con el uso de claves para recordar como es el caso del precúneo .

Se encontraron áreas de hiperperfusión en el giro frontal superior izquierdo, giro precentral izquierdo y en el cíngulo posterior derecho. El aumento del flujo sanguíneo en la áreas frontales ha sido reportado por algunos investigadores como evidencia de la reorganización funcional que ocurre en sujetos que tienen dificultades en tareas de memoria y en el uso de claves para recordar quienes deben realizar un mayor esfuerzo atencional y usar procesos cognoscitivos mediados frontalmente para el cumplimiento de las tareas (Grady, 2000).

Considerando la importancia que tienen los subtipos de perfil cognoscitivo en el DCL se recomienda para futuras investigaciones realizar el análisis del flujo sanguíneo cerebral considerando los diferentes subtipos. En la presente investigación no fue posible dicho análisis debido al reducido tamaño de las muestras que resultarían de dividir a los 26 sujetos en subtipos de perfil cognoscitivo.

5. CONCLUSIONES:

1. El DCL constituye un estado patológico asociado a factores sociodemográficos (mayor edad y menor escolaridad), médicos (presencia de historia de diabetes) y cognoscitivos (bajo desempeño en memoria secundaria verbal, orientación, praxias viso-construccionales, lenguaje y función ejecutiva) que lo caracterizan y diferencian de un grupo de sujetos control.
2. El perfil cognoscitivo del DCL es heterogéneo. Hay tres subtipos con funciones cognoscitivas diferencialmente afectadas: Subtipo Amnésico Verbal (Memoria Verbal Libre y con clave), Subtipo Mixto (Memoria visual, Praxias Construccionales, Atención y Func. Ejecutiva) y Subtipo Disejecutivo: (Orientación, Memoria de Trabajo y Fluidez Semántica).
3. La evolución del diagnóstico de DCL es variable ya que después de un período de 3 años, se pueden identificar 3 grupos: los que convierten a demencia (46.4%), los que mantienen el diagnóstico de DCL (43%) y los que revierten a la normalidad (10.7%). La conversión a demencia depende de factores sociodemográficos como la baja escolaridad y la no realización de actividad física en el tiempo libre y de factores cognoscitivos como son el bajo desempeño en pruebas de memoria operativa y función ejecutiva.

4. La conversión a demencia va a ser variable dependiendo de los diferentes perfiles cognoscitivos. El Subtipo Mixto se asocia con una mayor probabilidad de convertir a demencia seguido del Subtipo Disejecutivo, mientras que el Subtipo Amnésico Verbal no muestra dicha asociación. El subtipo Mixto, posee características típicamente asociadas a un mayor riesgo de demencia como son el sexo femenino, el analfabetismo, la diabetes y la hipertensión. El subtipo disejecutivo también tiene una alta proporción de mujeres y de sujetos con genotipo ApoE 3-4, un factor genético asociado a un mayor riesgo de demencia. El subtipo Amnésico Verbal posee características asociadas a un menor riesgo de demencia como son el género masculino, un bajo porcentaje de analfabetas, una baja proporción de sujetos hipertensos y de sujetos diabéticos, además de contar con una mayor proporción de sujetos con genotipo ApoE 3-3.

5. El DCL posee patrones de perfusión cerebral que lo diferencian de sujetos control. Presentan hipo-perfusión en áreas implicadas en la memoria de manera directa o indirecta, a la vez que se observan áreas de hiper-perfusión principalmente relacionadas con el funcionamiento atencional y ejecutivo.

REFERENCIAS

1. Addis, D.R., McIntosh, A.R., Moscovitch, M., Crawley, A.P., McAndrews, M.P. (2004). Characterizing spatial and temporal features of autobiographical memory retrieval networks: a partial least squares approach. *Neuroimage*, 23, 460-471.
2. Albert, M.S., Moss, M.B., Tanzi, R., Jones, K. (2001). Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 631-639.
3. American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders. (1994) (4th ed Edition) Washington, DC, American Psychiatric Association.
4. Ardila, A., Ostrosky-Solis, F., Rosselli, M., Gomez, C. (2000). Age-related cognitive decline during normal aging: the complex effect of education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15, 495-513.
5. Arnáiz, E., Almkvist, O., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., Wahlund, L.O., Winbland, B., Petersen, R.C. (2004). Mild cognitive impairment: a cross-national comparison. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 75, 1275-1280.
6. Banco Mundial (1994). Informe sobre el desarrollo mundial. Invertir en salud. Washington, Oxford University Press
7. Barber, R., Cholkar, A., Scheltens, P., Ballard, C., Mckeith, I.G., O'Brein, J.T. (1999). Medial temporal lobe atrophy on MRI in Dementia with Lewy Bodies. *Neurology*, 52, 1153-1158.
8. Backmann, I., Andersson, J.L.R., Nyberg, L., Winbland, B., Nordberg, A., Almkvist, O. (1999). Brain regions associated with episodic retrieval in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 52, 1861-1870.
9. Barker, A., Jones, R., Jennison, C. (1995). Prevalence study of age-associated memory impairment. *British Journal of Psychiatry*, 167, 642-648.
10. Bassero, S., Nardini, M., Battistini, N., (1995). Regional cerebral blood flow changes following chronic administration of antidepressant drugs. *Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 19, 627-636.
11. Bazin, N. & Fremont, P. (2000). [Alzheimer type dementia: is early diagnosis significant?], *La presse medicale*, 29, 871-875.
12. Brett, M., Johnsrude, I.S, and Owen, A.M, (2002). *Nature Reviews. Neuroscience*, 3, 243-249.
13. Bird, R.H., Canino, G., Rubio, S.M., Shrout, P. (1987). Use of the Mini-

mental State Examination in a Probability Sample of a Hispanic Population. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 175, 731-737.

14. Blessed, G., Tomlinson, B.E., Roth, M., (1968). The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral gray matter of elderly subjects. *British Journal of Psychiatry*, 114, 797-811.
15. Bonaiuto, S., Rocca, W.A., Lippi, A., Giannandrea, E., Mele, M., Cavarzeran, F., Amaducci, L. (1995). Education and occupation as risk factors for dementia: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology*, 14, 101-109.
16. Bondi, M.W., Salmon, D.P., Galasko, D., Thomas, R.G., Thal, L.J. (1999). Neuropsychological function and apolipoprotein E genotype in the preclinical detection of Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, 14, 295-303
17. Bookheimer, S.Y., Strojwas, M., Cohen, M.S., Saunders, A.M., Petricak-Vance, M., Mazziotta, J., Small, G.W. (2000). Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 343, 450-456.
18. Bowen, J., Teri, L., Kukull, W., McCormick, W., McCurry, S.M., Larson, E.B. (1997). Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet*, 15, 763-765.
19. Busse, A., Bischkopf, J., Riedel-Heller, S.G. & Angermeyer, M.C. (2003). Mild Cognitive Impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. *British Journal of Psychiatry*, 182, 449-454.
20. Buschke, H., Kulansky, G., Katz, M. (1999). Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology*, 52, 231-238.
21. Bruscoli, M. & Lovestone, S. (2004). Is MCI just early dementia? A systematic review of conversion studies. *International Psychogeriatrics*, 16, 129-140.
22. Cabeza, R., McIntosh, A.R., Tulving, E., Nyberg, L., Grady, C.L. (1997). Age-related differences in effective neural connectivity during encoding and recall. *Neuroreport*, 8, 3479-3483.
23. Cabeza, R., Anderson, N.D., Houle, S., Mangels, J.A., Nyberg, L. (2000). Age-related differences in neural activity during item and temporal-order memory retrieval: a positron emission tomography study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 197-206
24. Baldereschi, M., Di Carlo, A., Rocca, W.A., Vanni, P., Maggi, S., Perissinotto, E., Grigoletto, F., Amaducci, L., Inzitari, D. (2000). Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular Risk

- factors, impact on disability. The Italian longitudinal study on aging. *American Geriatrics Society*, 48, 775-782.
25. Caselli, R.J., Graff-Radford, N.R., Reiman, E.M., Weaver, A., Osborne, D., Lucas, J., Uecker, A., Thibodeau, S.N. (1999). Preclinical memory decline in cognitively normal apolipoprotein E-e4 homozygotes. *Neurology*, 53, 201-207.
 26. Caselli, R.J. & Yun, L.S. (1996). Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the Eε4 allele for apolipoprotein E. *New England Journal of Medicine*, 34, 752-758.
 27. Caselli, R.J., Hentz, J.G., Osborne, D., Graff-Radford, N.R., Barbieri, C.J., Alexander, G.E., Hall, G.R., Reiman, E.M., Hardy, J., Saunders, A.M. (2002). Apolipoprotein E and intellectual achievement. *Journal of the American Geriatric Society*, 50, 49-54.
 28. Castañeda, M., García, J.C., García, J.A., Gutiérrez, L.M., & Ostrosky, F. (2000). SPECT cerebral y Enfermedad de Alzheimer. *Salud Mental*, 23, 39-45
 29. Catafau, A. (2001). Brain SPECT in clinical practice. Parte I: Perfusion. *Journal of Nuclear Medicine*, 42, 259-71.
 30. Collie A. & Maruff P. (2000). The Neuropsychology of Preclinical Alzheimer's disease and Mild Cognitive Impairment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24, 365-374
 31. Coria, F., Gomez de Caso, J.A., Minguéz, L., Rodríguez-Artalejo, F., and Clavería L.E. (1993). Prevalence of age-associated memory impairment and dementia in a rural community. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 56, 973-976
 32. Crook, T., Bartus, R.T., Ferris, S.H., Whitehouse, P., Cohen, G.D., Gershon, S. (1986). Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change—Report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Developmental Neuropsychology*, 2, 261-276.
 33. Crum, R M., Anthony, J C., Bassett, S S., Folstein, M.F. (1993). Population-Based Norms for the Mini-Mental State Examination by Age and Educational Level. *Journal of the American Medical Association*, 269, 2386-2391
 34. Cruz-Alcalá, L. (2002). Prevalencia de algunas enfermedades neurológicas en la Ciudad de Tepatlán, Jalisco. *Revista Mexicana de Neurociencias*, 3, 71-76.
 35. Cummings JL., Vinters HV., Cole GM., & Khachaturian ZS. (1998). Alzheimer's

- disease. Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology*, 51, 2-18.
36. Chen, P., Ratcliff, G.D., Belle, S.H., Cauley, J.A., DeKosky, S.T., and Ganguli, M. (2001). Patterns of Cognitive Decline in Presymptomatic Alzheimer Disease: a Prospective Community Study. *Archives of General Psychiatry*, 58, 853-858
 37. Christensen H., Korten AE., Jorm AF., Henderson AS., Jacomb PA., et al. (1997). Education and decline in cognitive performance: compensatory but not protective. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 12,323-330
 38. Daly, Ella., MB., Zaitchik, Deborah., Copeland, Maura., Schmahmann, ajaeremy., Gunther, Jeanette., Albert, Marilyn. (2000). Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Archives of Neurology*, 57, 5, 675-680.
 39. Dartigues JF, Gagnon M, Michel P, Letenneur L, Commenges D, Barberger-Gateau P, Auriacombe S, Rigal B, Bedry R, Alperovitch A, (1991). [The Paquid research program on the epidemiology of dementia. Methods and initial results] *Revue Neurologique*, 147, 225-30
 40. Desgranges, B., Baron, J.C., de la Sayette, V., Petit-Taboue, M.C., Benali, K., Landeau, B., Lechevalier, B., Eustache, F. (1998). The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer's disease. A PET study of resting brain glucose utilization, *Brain*, 121, 611-631.
 41. Devanand, D.P., Folz, M., Gorlyn, M., Moeller J.R., Stern, Y. (1997). Questionable dementia, clinical course and predictors of outcome. *Journal of the American Geriatric Society*, 45,321-328
 42. Devanand, D.P., Michaels-Marston, K.S., Liu, X., Pelton, G.H., Padilla, M., Marder, K., Bell, K., Stern, Y & Mayeux R. (2000). Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 157,1399-1405
 43. Fletcher, P.C., Dolan, R.J., Frith, C.D. (1995). The functional anatomy of memory. *Experientia*, 51, 1197-207.
 44. Fletcher, P.C., C. D. Frith, S. C. Baker, T. Shallice, R. S. J. Frackowiak and R. J. Dolan. (1995). The Mind's Eye—Precuneus Activation in Memory-Related Imagery. *Neuroimage*, 2, 195-200
 45. Flory JD, Manuck SB, Ferrell RE, Ryan CM, Muldoon MF. (2000). Memory performance and the apolipoprotein E polymorphism in a community sample of middle-aged adults. *American Journal of Medical Genetics*, 96,707-11.
 46. Forstl, H (2000). Clinical issues in current drug therapy for dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 14 Suppl. 1,103-108.

47. Fox, N.C., Crum, W.R., Scahill, R.I., Stevens, J.M. Jansenn, J.C., and Rossor, M.N. (2001). Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compressing mapping of serial magnetic resonance images. *Lancet*, 358, 201-205
48. Fukuhara R, Ikeda M, Nebu A, Kikuchi T, Maki N, Hokoishi K, Shigenobu K, Komori K, Tanabe H. (2001). Alteration of rCBF in Alzheimer's disease patients with delusions of theft. *Neuroreport*, 12, 2473-2476
49. Grady, C.L., Haxby, J.V. and Horowitz, M. (1988) Longitudinal study of early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer Type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10, 576-596.
50. Grady, C.L., Haxby, J.V. Horowitz, B., Rappoport, S.L. (1993). Activation of cerebral blood flow during a visuoperceptual task in patients with Alzheimer-type dementia. *Neurobiology of Aging*, 14, 35-44.
51. Grady, CL, Bernstein, LJ, Beig, S, Siegenthaler, AL. (2002). The effects of encoding task on age-related differences in the functional neuroanatomy of face memory. *Psychology of Aging*, 17, 7-23.
52. Grady, CL, McIntosh, AR, Bookstein, F., Horwitz, B., Rapoport, SI., Haxby, JV. (1998). Age-related changes in regional cerebral blood flow during working memory for faces. *Neuroimage*, 8,409-25.
53. Grady, CL., Maisog, JM., Horwitz, B., Ungerleider, LG., Mentis, MJ., Salerno, JA., Pietrini, P., Wagner, E., Haxby, JV. (1994). Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *Neuroscience*, 14, 1450-1462.
54. Grady, CL., McIntosh, AR., Horwitz, B., Maisog, JM., Ungerleider, LG., Mentis, M J., Pietrini, P., Schapiro, M B., Haxby, JV. (1995) Age-related reductions in human recognition memory due to impaired encoding. *Science*, 14, 218-221.
55. Ganguli, M., Belle, S., Ratcliff, G., (1993). Sensitivity and specificity for dementia of population-based criteria for cognitive impairment: The movies project. *Journal of Gerontology*, 48, 152-161.
56. Greenwood P.M. (2000). The frontal aging hypothesis evaluated. *Journal of the International Neuropsychology Society*, 6,705-26
57. Grundman, M., Petersen, RC., Ferris, SH., Thomas, RG., Aisen, PS., Bennett, DA., Foster, NL., Jack, CR., Galasko, DR., Doody, R., Kaye, J., Sano, M., Mohs, R., Gauthier, S., Kim, HT., Jin, S., Schultz, AN., Schafer, K., Mulnard, R., van Dyck, CH., Mintzer, J., Zamrini, EY., Cahn-Weiner, D., Thal, LJ., Alzheimer's Disease Cooperative Study. (2004) Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease

and normal aging for clinical trials. *Archives of Neurology*, 61, 59-66

58. Gomez Isla, T., Price J. L., Mckeel D.W. Jr, Morris J.C., Growdon J.H. & Hayman B.T. (1996). Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 16, 4491-4500.
59. Henon H., Pasquier F., Durieu I., Godefroy O., Lucas C., Lebert F., Leys D. (1997). Preexisting dementia in stroke patients. Baseline frequency, associated factors, and outcome. *Stroke*. 28,2429-36.
60. Gutiérrez, L.M., Ostrosky, F., Sanchez, S., & Villa, A. (2001). Prevalence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Subjects 65 years older in Mexico City: An Epidemiological Survey. *Gerontology*, 47, (suppl 1) 145.
61. Henon, H., Pasquier, F., Durieu, I., Godefroy, O., Lucas, C., Lebert, F., Leys, D. (1997). Pre-existing dementia in stroke patients. Baseline frequency, associated factors, and outcome. *Stroke*, 28, 2429-2436.
62. Hyman, B., Gomez Isla, T., Brigg, M., Briggs, M., Chung, H., Kohout, F., Wallece, R. (1996). Apolipoprotein W and cognitive change in an elderly population. *Annals of Neurology*, 40, 55-60.
63. Ibanez, V., Pietrini, P., Furey, M.L., Alexander, G.E., Millet, P., Bokde, A.L., Teichberg, D., Schapiro, M.B., Horwitz, B., Rapoport, S.I. (2004). Resting state brain glucose metabolism is not reduced in normotensive healthy men during aging, after correction for brain atrophy. *Brain Research Bulletin*, 63, 147-154.
64. Escobar, JI., Burnam, A., Karno M., Forsythe, A., Landsverk, J., Golding, JM., (1986) Use Of the Mini-Mental State Examination (MMSE) in a community population of mixed ethnicity. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 174,607-614.
65. Flory, G.D., Manuck, S.B., Ferrell, R.E Ryan, C.M., Muldoon, M.F. (2000). Memory performance and the apolipoprotein E polymorphism in a community sample of middle-aged adults. *American Journal of Medical Genetics*. 4, 707-711.
66. Folstein, MF., Folstein, SE., McHugh, PR. (1975): Mini-mental state. A practical Method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12,189-198.
67. Forstl, H., Zeffass, R., Geiger, Kabisch, C., Sattel, H., Bersthorn, C., Hentschel, F. (1995). Brain atrophy in normal aging and Alzheimer's disease, volumetric discrimination and clinical correlations, *British Journal of Psychiatry*, 167,739-746.
68. Forstl, H., Hentschel, F. (1994). Contribution of neuroimaging to the differential diagnosis of dementias and other late life psychiatric disorders.

69. Fox, NC., Warrington, EK., Rossor, MN. (1998). Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. A longitudinal prospective study, *Brain*, 121,1631-1639.
70. Friedland RP, Koss E, Lerner A, Hedera P, Ellis W, Dronkers N, Ober BA, Jagust WJ. (1993) Functional imaging, the frontal lobes, and dementia. *Dementia*, 4,192-203.
71. Grady, C L. (2000). Functional brain imaging and age-related changes in cognition. *Biological Psychology*, 54, 259-281.
72. Graham, KS., Becker, JT., Hodges, JR. (1997). On the relationship between knowledge and memory for pictures: evidence from the study of patients with semantic dementia and Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychology Society*, 3,534-44
73. Grasby, PM., Frith, CD., Friston, K., Frackowiak, RS., Dolan RJ. (1993). Activation of the human hippocampal formation during auditory-verbal long-term memory function. *Neuroscience Letter*, 163,185-8.
74. Greenwood, P.M. (2000). The Frontal aging hypothesis evaluated. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6,705-726.
75. Gutiérrez, L.M., Ostrosky, F., Sanchez, S., Villa, A. (2001). Prevalence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Subjects 65 years older in Mexico City: An Epidemiological Survey. *Gerontology*, 47,145.
76. Hanninen, T., Koivisto, K., Reinikainen, K.J., Helkala, E.L., Soininen, H., Mykkanen, L., Laakso, M., Riekkinen, P.J. (1996). Prevalence of ageing-associated cognitive decline in an elderly population. *Age and Ageing*, 25, 201-205.
77. Hultsch, DF., Hammer, M., Small, BJ. (1993). Age differences in cognitive performance in later life: relationships to self-reported health and activity life style. *Gerontology*, 48(1),P1-11
78. Hughes, CP., Berg, L., Danziger, E.L., Coben, L., Martin, R.L. (1982). A New Clinical Scale for the Staging of Dementia. *British Journal of Psychiatry*, 140,566-572
79. Hyman, BT., Gomez-Isla, T., Briggs, M., Chung, H., Nichols, S., Kohout, F., Wallace, R. (1996). Apolipoprotein E and cognitive change in an elderly population. *Annals of Neurology*, 40,55-66.
80. Jagust, W., Thisted, R., Devous, M.D., Van Heertum, R., Mayberg, H., Jobst, K., Smith, A.D., Borys, N. (2001). SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical-pathologic study. *Neurology*, 56,950-6.

81. Jack, CR., Petersen, RC., Xu, YC. (1999). Prediction of AD with MRI based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, 52, 1397-1403.
82. Jonker, C., Schmand, B., Lindeboom, J., Havekes, L.M., Launer, L.J. (1998). Association between apolipoprotein Eε4 and the rate of cognitive decline in community-dwelling individuals with and without dementia. *Archives of Neurology*, 55, 1065-1069.
83. Johnson, KA., Kijewski, J.A., Becker, J.A., Garada, B., Satlin, A., & Holman, B.L. (1993). Quantitative brain SPECT in Alzheimer's disease and normal aging. *Journal of Nuclear Medicine*, 34, 2044-2048
84. Johnson, K.A., Jones, K., Holman, B.L., Becker, J.A., Spiers, P.A., Satlin, A., Albert, M.S. (1998). Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology*, 50, 1563-71
85. Johnson, K.A., Lopera, F., Jones, K., Becker, A., Sperling, R., Hilson, J., Londono, J., Siegert, I., Arcos, M., Moreno, S., Madrigal, L., Ossa, J., Pineda, N., Ardila, A., Roselli, M., Albert, M.S., Kosik, K.S., Rios, A. (2001). Presenilin-1-associated abnormalities in regional cerebral perfusion. *Neurology*, 56, 1545-51.
86. Johnson, K. A., & Albert, M. S. (2000). Perfusion abnormalities in prodromal AD. *Neurobiology of Aging*, 21, 289-292.
87. Johnson, L., Jones, S., Small, B., Fratiglioni, L., Beckman, L. (2003). Similar patterns of cognitive deficits in the preclinical phases of vascular dementia and Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological*. 10, 382-391.
88. Palmer, K., Wang, HX., Backman, L., Winblad, B., Fratiglioni, L. (2002). Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen project. *The American Journal of Psychiatry*. 159, 3, 436-442.
89. Katzman, R., Brown, T., Fuld, P., Peck, A., Schechter, R., Schimmel, H. (1983) Validation of a Short Orientation-Memory-Concentration Test of Cognitive Impairment. *American Journal of Psychiatry*, 140, 734-739
90. Kluger, A., Gianutsos, J.G., Golomb, J., Ferris, S.H., Reisberg, B. (1997). Motor/psychomotor dysfunction in normal aging, mild cognitive decline, and early Alzheimer's disease: diagnostic and differential diagnostic features. *International Journal of Psychogeriatrics*, 9 Suppl 1, 307-316
91. Kluger, A., Ferris, S.H., Golomb, J., Mittelman, M.S., Reisberg, B. (1999) Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 12, 168-79
92. Kondo, Y., Suzuki, M., Mugikura, S., Abe, N., Takahashi, S., Iijima, T., Fujii, T. (2005). Changes in brain activation associated with use of a memory strategy, a functional MRI study. *Neuroimage*. 24, 1154-63.

93. Kral, V.A. (1962). Senescent forgetfulness, benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal*, 86,257-260.
94. Kukull, W.A., Larson, E.B., Teri, L. (1994). The mini-mental state examination score and the clinical diagnosis of dementia. *Journal of Clinical Epidemiology*, 47, 1061-1067.
95. Kwan, LT., Reed, BR., Eberling, JL. (1999). Effects of subcortical cerebral infarction on cortical glucose metabolism and cognitive function. *Archives of Neurology*, 56, 809-814.
96. Lafleche G. & Albert M. (1995). Executive function deficits in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 9,313-320
97. Larrieu, S., Letenneur, L., Orgogozo, J.M., Fabrigoule, C., Amieva, H., Le Carret, N., Barberger-Gateau, P., Dartigues, J.F. (2002). Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*,26,1594-1549.
98. Laukka, E.J., Jones, S., Small, B.J., Fratiglioni, L., & Backman, L. (2004). Similar patterns of cognitive deficits in the preclinical phases of vascular dementia and Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10, 382-391
99. Lavenu, I., Pasquier, F., Lebert, F. (1997). Association between medial temporal lobe atrophy on CT and parietotemporal uptake decrease on SPECT in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 63, 441-445.
100. Levy R. (1994). Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *International Psychogeriatrics*, 6, 63-68.
101. Letenneur, L., Gilleron, V., Commenges, D., Helmer, C., Orgogozo, J.M., Dartigues, J.F. (1999). Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 66,177-183.
102. Letenneur, L., Launer, L.J., Andersen, K., Dewey, M.E., Ott, A., Copeland, J.R., Dartigues, J.F., Kragh-Sorensen, P., Baldereschi, M., Brayne, C., Lobo, A., Martinez-Lage, J.M., Stijnen, T., Hofman, A. (2000). Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group. *AmericanJournalofEpidemiology*.151,1064-1071.
103. Lindeboom, J & Weintein, H. (2004). Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment. *European Journal of Pharmacology*. 46, 163-177

104. Lippa, C.F., Pulaski-Salo, D., Dickson, D.W., Smith, T.W. (1997). Alzheimer's disease, Lewy body disease and aging: a comparative study of the perforant pathway. *Journal of the Neurological Sciences*, 15,161-6
105. Lobotesis, K., Fenwick, J.D., Phipps, A., Ryman, A., Swann, A., Ballard, C., McKeith, I.G, O'Brien, J.T. (2001). Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology*, 56,643-649.
106. Lopez , O.L., Jagust, W.J., DeKosky, S.T., Becker, J.T., Fitzpatrick, A., Dulberg, C., Breitner, J., Lyketsos, C., Jones, B., Kawas, C., Carlson, M., & Kuller, L.H. (2003). Prevalence and Classification of Mild Cognitive Impairment in the Cardiovascular Health Study. Cognition Study. *Archives of Neurology*, 60, 1385-1389.
107. Lopez, O. L., Jagust, W.J., Dulberg, C., Becker, J.T., Dekosky, S.T., Fitzpatrick, A., Breitner, J., Lyketsos, C, Jones, B., Kawas, C., Carlson, M., & Kuller, L.H. (2001). Risk factors for mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Archives of Neurology*. 60, 1394-1399
108. Lopez, O.L., Zivkovic, S., Smith, G., Becker, J.T., Meltzer, C.C., DeKosky, S.T. (2001). Psychiatric symptoms associated with cortical-subcortical dysfunction in Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 13,56-60
109. Luszcz,M.A., Bryan, J., Kent, P. (1997). Predicting episodic memory performance of very old men and women: contributions from age, depression, activity, cognitive ability, and speed. *Psychology of Aging*, 12, 340-351
110. Madden, D.J., Turkington, T.G., Coleman, R.E., Provenzale, J.M., DeGrado, T.R., Hoffman, J.M. (1996). Adult age differences in regional cerebral blood flow during visual world identification: evidence from H215O PET. *Neuroimage*. 3,127-42.
111. Matsuda, H., Kitayama, N., Ohnishi, T., Asada, T., Nakano, S., Sakamoto, S., Imabayashi, E., Katoh, A. (2002). Longitudinal evaluation of both morphologic and functional changes in the same individuals with Alzheimer's disease. *Journal of Nuclear Medicine*. 43,304-11.
112. Matsuda, H. (2001) .Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. *Annals of Nuclear Medicine*,15,85-92
113. McKhann. G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E.M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34,939-44

114. Meguro, K., Blaizot, X., Kondoh, Y., Le Mestric, C., Baron, J.C., Chaviox, C. (1999). Neocortical and hippocampal glucose hypometabolism following neurotoxic lesions of the entorhinal and perirhinal cortices in the non-human primate as shown by PET. Implications for Alzheimer's disease, *Brain*, 122, 1519-1531.
115. Mejía, S., Pineda, D., Alvarez, L.M., Ardila, A. (1998). Individual differences in memory and executive function abilities during normal aging. *International Journal of Neuroscience*, 95: 271-284
116. Meltzer, C.C., Cantwell, M.N., Greer, P.J., Ben-Eliezer, D., Smith, G., Frank, G, Kaye, W.H., Houck, P.R., Price, J.C. (2000). Does cerebral blood flow decline in healthy aging? A pet study with partial-volume correction. *Journal of Nuclear Medicine*, 41, 1842-1848.
117. Meyer, J.S., Rauch G., Rauch R., & Haque A. (2000). Risk Factors For Cerebral Hypoperfusion, Mild Cognitive Impairment And Dementia. *Neurobiology of aging*, 21,161-169
118. Morris, J.C., Heyman, A., Mohs, R.C., Hughes, J.P., van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E.D., Clark, C. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)- Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39,1159-1165.
119. Morris, J.C., Storandt, M., Miller, J.P., McKeel, D.W., Price, J.L., Rubin, E.H., & Berg, L. (2001). Mild Cognitive Impairment represents early-stage Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology*, 58,397-405
120. Morris, J.C., Mckeel jr, D.W., Storandt, M., Rubin, E.H., Price, J.L., Grant, ea., Ball, M.J., & Berg, L. (1991). Very mild Alzheimer's disease: Informant-based clinical, psychometric, and pathologic distinction from normal aging. *Neurology*, 41, 469-478.
121. Nakajima Lidaka, T., Okasaki Susuki, Y., A., & Shirahishi Maehara, T., (1997). Quantitativa regional cerebral flow measured by. *Psychiatry*, 68,143-154.
122. Navarrete, H y Rodríguez-Leyva I. La demencia. ¿Subdiagnosticada o ignorada? *Rev. Mexicana de Neurociencias* 2003, 4,11-12.
123. Nobili, F., Brugnolo, A., Calvini, P., Copello, F., De Leo, C., Girtler, N., Morbelli, S., Piccardo, A., Vitali, P., Rodríguez, G. (2005). Resting SPECT-neuropsychology correlation in very mild Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 116,364-75.
124. O'Brien, J.T., Beats, B., Hill, K., Howard, R., Sahakian, B., & Levy, R. (1992). Do subjective memory complaints precede dementia? A three-year follow-up of patients with proposed "benign senescent forgetfulness".

125. O'Connor, DW., Pollitt PA., Hyde, JB., Fellows, JL., Miller, ND., Roth, M. (1990). A follow-up study of dementia diagnosed in the community using the Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination. *Acta Psychiatria Scandinavica*. 81, 78-82.
126. Ostrosky-Solis F., Ardila A., & Rosselli M. (1999). NEUROPSI: A brief Neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Journal of the International Neuropsychological Society* 5,413-433
127. Ostrosky Solis F., Lopez G., & Ardila A. (2000) Sensitivity and Specificity of the Mini-Mental State Examination in a Spanish-speaking population. *Applied Neuropsychology*, 7,25-31.
128. Palmer, K., Backman, L., Winbland, B., Fratiglioni, L. (2003). Detection of Alzheimer's disease and dementia in the preclinical phase: population based cohort study. *British Medical Journal*, 326, 245-249.
129. Palmer, K., Wang, H., Beckman, L., Winblad, B., Fratiglioni, L. (2002). Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the kungsholmen projet. *The American Journal of Psychiatry*. 159, 3, 436-442.
130. Parasuraman, R. & Greenwood, P.M. (2002). The apolipoprotein E gene, action, and brain function. *Neuropsychology*. 16, 2, 254-274.
131. Passero, S., Nardini, M., Battistini, N. (1995). Regional cerebral blood flow changes following chronic administration of antidepressant drugs. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 19,627-36 .
132. Parasuraman, R., Greenwood, P.M, Sunderland, T. (2002). The apolipoprotein E gene, attention, and brain function. *Neuropsychology*. 16,254-74
133. Peijun, Chen., Ratcliff., DPhil, Graham., Belle, PHD, Steven, H., Cauley., Jane, A., Dekosky, Steven, T., Ganguli, Mary. (2001). Patterns of cognitive Decline in Presymptomatic Alzheimer disease: A prospective community study. *Archives of General Psychiatry*, 58, 9, 853-858.
134. Petersen. R.C., G.E. Smith., S.C. Waring., R.J. Ivnik., E.G. Tangalos, & E. Kokmen. (1999). Mild Cognitive Impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology* 58,1985-1992.
135. Petersen, R.C. & Morris, J.C (2003). Clinical Features. In *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's disease*, edited by R.C. Petersen. New York, Oxford University Press.15-40.

136. Petersen, R.C., Stevens, J.C., Ganguli, M., Tangalos, E.G., Cummings J.L., & Detosky, S.T. (2001). Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review), report of the quality standards subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology*, 56, 1133-1142
137. Pfeffer, R.I., Kurosaki, T.T., Harrah, C.H. Jr, Chance, J.M., Filos, S., (1982): Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of Gerontology*, 37, 323-9
138. Petersen, R.C, Waring, S.C, Smith, G.E., Tangalos, E.G., Thibodeau, S.N. (1996). Predictive value of APOE genotyping in incipient Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Science*. 16,58-69
139. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G. and Kokmen E. (1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56,303-308
140. Petersen, R.C., Stevens, J.C., Ganguli, M., Tangalos, E.G., Cummings, J.L. and DeKosky, S.T. (2001). Practice Parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56,1133-1142.
141. Petersen, R.C. (2003). Clinical Features. In: Mild Cognitive Impairment. Aging to Alzheimer's Disease. R.C. Petersen Eds. Oxford University Press, New York.
142. Petersen, R.C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R., Morris, J.C., Rabins, P., Ritchie, K., Martin, R., Leon, T., & Winblad, B. (2001). Current Concepts in Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology*, 58,1985-1992.
143. Petersen, R.C., Smith, G., Kokmen, E., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G. (1992). Memory fuction in normal aging. *Neurobiology*. 42, 396-402.
144. Petrides M, Alivisatos B, Evans AC, Meyer E. (1993). Dissociation of human mid-dorsolateral from posterior dorsolateral frontal cortex in memory processing. *Proceedings of the Naionatl Academy of Science of the U S A*. 90,873-7
145. Ratcliff, G., Dodge, H., Birzescu, M., & Ganguli, M. (2003) Tracking Cognitive Functioning Over Time: Ten-Year Longitudinal Data From a Community Based Study. *Applied Neuropsychology*, 10,76-88
146. Reisberg B., Ferris S.H., de Leon M.J. and Crook T. (1982). The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, 139,9,1136-1139.
147. Reiman, E.M., Caselli, R.J., Yun, L.S., Chen, K., Bandy, D., Minoshima. S., Thibodeau, S.N., Osborne, D. (1996). Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. *New England Journal of Medicine*. 334,752-8.

148. Reiman, E.M., Caselli, R.J., Yun, L.S., Chen, K., Bandy, D.J. (1998). Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons heterozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. Presented at the 4th annual Robert S. Flinn Foundation Symposium, Tucson, AZ.
149. Reiman, E.M., Uecker, A., Caselli, R.J., Lewis, S., Bandy, D., de Leon M.J., De Santi, S., Convit, A., Osborne, D., Weaver, A., Thibodeau, S.N. (1998). Hippocampal volumes in cognitively normal persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*. 44,288-91.
150. Ritchie, K., Ledesert, B., & Touchon, J. (2000). Subclinical Cognitive Impairment: Epidemiology and Clinical Characteristics. *Comprehensive Psychiatry*, 41 Suppl1,61-65
151. Ritchie K, & Touchon J. (2000). Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet*, .355, 225-228.
152. Ritchie, K., Artero, S., Touchon, J. (2001). Classification Criteria For Mild Cognitive Impairment: A Population-Based Validation Study. *Neurology*, 56,37-42.
153. Scarmeas, N., Levy, G., Tang, M.X., Manly, J., Stern, Y. (2001). Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*, 26, 2236-2242
154. Shannon, B.J. & Buckner, R.L. (2004). Functional-anatomic correlates of memory retrieval that suggest nontraditional processing roles for multiple distinct regions within posterior parietal cortex. *Journal of Neuroscience*, 45,10084-92.
155. Schmitt, F.A., Davis, D.G., Wekstein, D.R., Smith, C.D., Ashford, J.W., & Markesbery, W.R. Neuropathology of cognitively normal older adults. *Neurology*. 55, 370-376
156. Schroder, J., Pantel, J., Ida, N., Essig, M., Hartmann, T., Knopp, M.V., Schad, L.R., Sandbrink, R., Sauer, H., Masters, C.L., Beyreuther, K. (1997). Cerebral changes and cerebrospinal fluid beta-amyloid in Alzheimer's disease: a study with quantitative magnetic resonance imaging. *Molecular Psychiatry*. 2,505-507.
157. Shimamura, A.P. & Janowsky, J.S. (1990). Squire LR Memory for the temporal order of events in patients with frontal lobe lesions and amnesic patients. *Neuropsychologia*, 28,803-13.
158. Smith, G.E., Ivnik, R.J., Petersen, R.C., Malec, J.F., Kokemen, E., & Tangalos, E. (1991). Age-associated memory impairment diagnoses: problems of reliability and concerns for terminology. *Psychological Aging*, 6,551-558

159. Smith, J.D. (2000). Apolipoprotein E: An allele associated with many diseases. *Annals of Medicine*. 32, 118-127.
160. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. (1994). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *Journal of the American Medical Association*, 13, 1004-1010.
161. Sutherland R.J. & Rudy, J.W. (1991). Exceptions to the rule of space. *Hippocampus*, 1,250-252
162. Tabert, M.H., Albert, S.M., Borukhova-Milov, L., Camacho, Y., Pelton, G., Lui, X., Stern, Y., & Devannand, D.P. (2002). Functional deficits in patients with mild cognitive impairment. *Neurology*, 58, 758-764
163. Talairach, J and Tournoux, P. (1988). Co-Planar Stereotaxic Atlas of Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: An approach to Cerebral Imaging, Thieme Medical Pub, New York.
164. Tang-wai, DF., Knopman, DS., Geda, YE., Edland, SD., Smith, GE., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., Boeve, B.F., Petersen, R.C. (2003). Comparison of the short test of mental status and the mini-mental state examination in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*. 60, 1777-1781.
165. Tierney, M.C., Szalai, J.P., Snow, W.G., Fisher, R.H. (1996). The prediction of Alzheimer disease. The role of patient and informant perceptions of cognitive deficits. *Archives of Neurology*. 53,423-7.
166. Townsend, B.A., Petrella, J.R., Doraiswamy, P.M. (2002). The role of neuroimaging in geriatric psychiatry. *Current Opinion in Psychiatry*, 15,427-432.
167. Tuokko, Holly., A., Frerich., J, Robert., & Betsy Kristjansson. (2001). Cognitive Impairment, No dementia: Conceptual Issues. *International Psychogeriatric Association*, 13,183-202
168. Unverzagt, F.W, Gao, S., Baiyewu, O., Ogunniyi, A.O., Gureje, O., Perkins, A., Emsley, C.L., Dickens, J., Evans, R., Musick, B., Hall, K.S., Hui, S.L., Hendrie, H.C. (2001). Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis Study of Health and Aging. *Neurology*. 57,1655-62.
169. Weiner, M.F., Vega, G., Risser, R.C., Honig, L.S., Cullum, MC., Crumpacker, D., Rosenberg, R.N. (1998). Apolipoprotein Eε4, Other Risk Factors, & Course of Alzheimer's disease. *Biological psychiatry*, 45, 633-638.
170. Wolf, H., Grunwald, M., Ecke, G.M., Zedlick, D., Bettin, S., Dannenberg, C, Dietrich, J., Eschrich, K., Arendt, T., Gertz, H.J. (1998). The prognosis of mild cognitive impairment in the elderly. *Journal of Neural*

Transmission Suppl, 54,31-50

171. Yesavage, J.A. (1991). Geriatric depression scale: consistency of depressive symptoms over time. *Perceptual and Motor Skills*, 73:1032.
172. Zaitchk, Daly., E., Copeland, M., (2000). Predicting conversion to Alzheimer's disease using standardized clinical information. *Archives of Neurology*, 57, 675-680.
173. Zaudig, M. (2002). Mild cognitive impairment in the elderly. *Current Opinion in Psychiatry*, 15, 387-393

APENDICE #1

AMPLIACION DE LA MUESTRA DE ESTANDARIZACION DEL NEUROPSI

• Muestra De Estandarización

La muestra de estandarización del NEUROPSI estuvo conformada por 541 sujetos de los cuales 277 pertenecieron a la muestra original de estandarización de la prueba (Ostrosky et al., 1999) y 264 fueron sujetos control de otra investigación realizada en el laboratorio de psicofisiología de la Facultad de Psicología de la UNAM. Todos los sujetos cumplieron los siguientes criterios de inclusión: a) mayores de 65 años, b) no cumplieran criterios diagnósticos para Demencia según el DSM IV (APA, 1994), c) sin antecedentes de enfermedad neurológica, psiquiátrica ni farmacodependencia de acuerdo a la historia clínica y al examen neurológico, d) eran activos y funcionalmente independientes y e) eran hispanohablantes monolingües. Se realizó la estandarización de las puntuaciones de cada una de las subpruebas del NEUROPSI para cada uno de los cuatro rangos de escolaridad (0 años, 1 a 4 años, 5 a 9 años y 10 o más años) y se construyeron los perfiles correspondientes.

En la tabla 1 se ven las características sociodemográficas de los sujetos que conformaron la muestra de estandarización. El rango de edad fue de 65 a 90 años y la media de escolaridad en cada uno de los rangos fue la siguiente: analfabetas (0); 1 a 4 años (2.48 ± 1); 5 a 9 años (6.95 ± 1.4); más de 10 años (13.5 ± 2.9).

Tabla 1. Descripción General de la muestra de sujetos normales

N	541
Edad	72.5 ± 5.8
Género (F/M)	67%/33%
Escolaridad	6 ± 5
Rangos de Escolaridad	
• Analfabetas	16.5%
• 1 a 4 años	29.4%
• 5 a 9 años	31.6%
• 10 o más	22.6%

El desempeño del grupo de estandarización en el NEUROPSI total y en las diferentes subpruebas dentro de cada rango de escolaridad puede observarse en la tabla 2. En la mayoría de las subpruebas se encontraron diferencias significativas entre los

diferentes rangos de escolaridad. Las puntuaciones aumentan conforme aumenta el nivel de escolaridad.

Tabla 2. Medias y DS y ANOVA de los sujetos normales en el NEUROPSI por rango de escolaridad

NEUROPSI	RANGOS DE ESCOLARIDAD				P
	Analfabetas N=89	1 a 4 años N= 159	5 a 9 años N=171	10 o más N=122	
Puntuación Total	70.8 ± 15.2	82.6 ± 11.4	98.5± 10.5	102.9±10.5	0.0001
Orientación Tiempo	2.4 ± 0.8	2.8 ± 0.4	2.9 ± 0.3	2.9 ± 0.3	0.0001
Orientación Espacio	1.8 ± 0.4	1.96 ± 0.2	1.97 ± 0.2	1.99 ± 0.2	0.0001
Orientación Persona	0.97 ± 0.1	0.98 ± 0.1	0.98 ± 0.1	0.99 ± 0.2	NS
Dígitos Regresión	2.41 ± 0.9	2.8 ± 0.9	3.5 ± 0.8	3.8 ± 1	0.0001
Detección Visual	6.1 ± 4.0	7.1 ± 3.8	9.3 ± 3.3	10.9 ± 3	0.0001
Resta Serial	3.2 ± 1.8	4.2 ± 1.1	4.7 ± 0.8	4.9 ± 0.5	0.0001
Copia Fig. Sem. Rey	7.8 ± 2.4	9.62 ± 1.9	10.8 ± 0.9	11.1 ± 1	0.0001
Memoria Codificación	4.2 ± 1.1	4.5 ± 0.8	4.7 ± 0.8	4.8 ± 0.7	0.0001
Memoria Libre	2.4 ± 2.2	2.9 ± 2.1	3.9 ± 1.8	3.9 ± 1.8	0.0001
Memoria Claves	3.4 ± 1.9	3.6 ± 1.9	4.5 ± 1.5	4.5 ± 1.4	0.0001
Memoria Reconocimiento	5.1 ± 1.7	5.2 ± 1.4	5.5 ± 0.8	5.5 ± 0.9	0.0001
Evoc. Fig. Sem. Rey	6.0 ± 3.0	7.4 ± 2.3	8.6 ± 2.2	9.3 ± 2.1	0.0001
Denominación	7.6 ± 0.9	7.8 ± 0.5	7.9 ± 0.4	7.9 ± 0.3	0.0001
Repetición	3.9 ± 0.2	3.9 ± 0.3	4.0 ± 0.1	3.9 ± 0.2	NS
Comprensión	4.2 ± 1.2	4.5 ± 0.9	5.1 ± 0.8	5.7 ± 0.9	0.0001
Fluidez Semántica	13.7 ± 4.8	14.6 ± 3.8	17.4 ± 4.3	18.7 ± 4.4	0.0001
Fluidez Fonológica	NA	6.3 ± 3.8	9.6 ± 4.2	12 ± 4.1	0.0001
Lectura	NA	NA	2.3 ± 1.1	2.5 ± 0.8	NS
Escritura	NA	NA	1.8 ± 0.4	2.0 ± 0.2	NS
Semejanzas	2.7 ± 1.7	3.4 ± 1.6	4.6 ± 1.2	5.1 ± 0.9	0.0001
Cálculo	NA	2.1 ± 0.8	2.6 ± 0.6	2.6 ± 0.6	0.0001
Secuenciación	NA	NA	0.6 ± 0.5	0.8 ± 0.4	0.0001
Posición Mano	2.5 ± 1.0	2.5 ± 1.1	3.0 ± 0.9	3.1 ± 1	0.0001
Movimientos Alternos	1.2 ± 0.6	1.2 ± 0.6	1.6 ± 0.5	1.6 ± 0.5	0.0001
Reacciones Opuestas	1.4 ± 0.6	1.4 ± 0.5	1.6 ± 0.5	1.7 ± 0.4	0.0001

NA: no se aplica la prueba en sujetos analfabetas y de baja escolaridad

En las tablas 1, 2, 3 y 4 se observan los cuadros de normas que muestran las puntuaciones brutas y las puntuaciones convertidas a puntajes Z para cada rango de escolaridad: analfabetas, 1 a 4 años, 5 a 9 años y 10 o más.

TABLA 1. PERFIL NEUROPSICOLOGICO (SUJETOS MAYORES DE 65 AÑOS CON 0 ESCOLARIDAD)

P N O R M A L	PERFIL DE FUNCIONES COGNOSCITIVAS SUJETOS MAYORES DE 65 AÑOS 0 ESCOLARIDAD																			P N O R M A L	
	Orientación			Atención			VISO- ESPAC	Memoria					Lenguaje				Func. Ejecutivas Con Motoras				
	T I E M P O	E S P A C I	P E R S O N	D I G I T O	D E T R I V I S	20 - 3	F I G REY	M P	M V	E L	E C	E R	D E N O M I	R E P E T I	C O M P R E	F L S E M	S E M E J A	P O S M A N	M O V A L T		R E A C O P
								C U R V A	F I G REY	L I B R E	C L A V E	R E C O N O	D E N O M I	R E P E T I	C O M P R E	F L S E M	S E M E J A	P O S M A N	M O V A L T		R E A C O P
3																				3	
2.5															26-27					2.5	
2					14-16		11.5-12		11-12						23-25	6				2	
1.5					12-13		10-11	6	10-10.5	6	6			6	20-22			2		1.5	
1					9-11		9-9.5	5	8-9.5	4-5	5				17-19	5			2	1	
0.5					8	5			7-7.5			6	8	5	16	4				0.5	
0	3	2	1	3	6-7	3-4	7.5-8.5	4	5.5-6.5	2-3	3-4	5	7	4	4	13-15	3	3	1	1	0
-0.5	2			2	4-5		6.5-7		4.5-5			4			11-12	2	2			-0.5	
-1					2-3	2	5-6	3	2.5-4	0-1	2	3	6		3	8-10	1			-1	
-1.5				1	0-1	1	4-4.5		1.5-2		1				6-7	0	1			-1.5	
-2	1	1				0	2-3.5	2	0-1		0	2	5		2	1-5			0	-2	
-2.5															1		0			-2.5	
-3	0	0	0	0			0-1.5	1				0-1	0-4	0-3	0					-3	

TABLA 2. TABLA 1. PERFIL NEUROPSICOLOGICO (SUJETOS MAYORES DE 65 AÑOS CON 1-4 ESCOLARIDAD)

P N O R M A L	PERFIL DE FUNCIONES COGNOSCITIVAS SUJETOS MAYORES DE 65 AÑOS 1-4 ESCOLARIDAD																				P N O R M A L		
	Orientación			Atención			VE	Memoria					Lenguaje					Func. Ejecutivas					
	T I E M P O	E S P A C I	P E R S O N	D I G I T O	D E T R I S	20 - 3	F I G R E Y	M P C U R V A	M V F I G R E Y	E L L I B R E	E C C L A V E	E R R E C O N	D E N O M	R E P E T	C O M P R E	F V S E M	F V F O N	S E M E J	C A L C	P O S S M A N		M O V A L T	R E A C O P
3															24-26							3	
2.5														7		16-17						2.5	
2				5	15-16			6	12						22-23	14-15						2	
1.5					13-14				10.5-11					6	20-21	12-13	6		4			1.5	
1				4	10-12		11-12		9-10	6	5-6				17-19	9-11	5	3		2	2	1	
0.5					9	5	10.5		8.5	5												0.5	
0	3	2	1	3	6-8	4	9-10	5	6.5-8	3-4	4	5-6	8	4	5	14-16	5-8	3-4	2	3	1	1	0
-0.5					5			4			3				4	12-13	4			2			-0.5
-1				2	3-4	3	7-8.5		4.5-6	2	2	4			3	10-11	2-3	2				1	-1
-1.5					1-2		6.5-7		4	1	1	2-3	7				0-1	1		1			-1.5
-2	2				0	2	5.5-6	3	2-3.5	0	0					6-9		0		0	0		-2
-2.5							4.5-5								2	5			0			0	-2.5
-3	1	1	0	0		0-1	0-4	0-2	0-1.5			0-1	4-6	2-3									-3

Tabla 3. TABLA 1. PERFIL NEUROPSICOLOGICO (SUJETOS MAYORES DE 65 AÑOS CON 5-9 ESCOLARIDAD)

P N O R M A L	PERFIL DE FUNCIONES COGNOSCITIVAS SUJETOS MAYORES DE 65 AÑOS 5-9 ESCOL																				P N O R M A L									
	Orientación		Atención			VE	Memoria					Lenguaje				LEC-ESC		Func. Ejecutivas												
	T	E	P	D	D	20	F	C	F	L	C	R	D	R	C	F	F	L	D	S		C	P	M	M	R	E	A	C	O
	I	S	R	I	E	-	I	U	I	I	L	E	E	E	C	S	S	E	C	M		E	J	A	C	U	E	S	M	A
3																31														3
2.5																28														2.5
2				5	15-16											26-27	17-19													2
1.5					14		6	11.5-12								24-25	16													1.5
1					12-13		12	10-11	6	6				6	21-23	13-15				6						4			1	
0.5					11		11.5		5						20	12	3													0.5
0	3	2	1	4	9-10	5	10.5-11	5	8-9.5	4	5	6	8	4	5	17-19	9-10	2	2	5	3	1	3	2	2				0	
-0.5					8				7.5	3	4				15-16	7-8				4									-0.5	
-1				3	5-7	4	9.5-10	4	6-6.5	2	3	5		4	12-14	5-6	1												-1	
-1.5					4				5-5.5	1	2				11	3-4				3									-1.5	
-2				1-2	2-3	3	8.5-9	3	4-4.5	0	1	4			9-10	2	0	1	2						1				-2	
-2.5					1									7	3														-2.5	
-3	1-2	1	0	0		0-1	7.5-8	2	1.5-3		0	2-3	6	3					0	0-1	0				0	0	0	-3		

Tabla 4. TABLA 1. PERFIL NEUROPSICOLOGICO (SUJETOS MAYORES DE 65 AÑOS CON 5-9 ESCOLARIDAD)

N O R M A L	PERFIL DE FUNCIONES COGNOSCITIVAS																	SUJETOS MAYORES DE 65 AÑOS 10-24 ESCOL										P N O R M A L
	Orientación			Atención			VE	MP	MV	Memoria			Lenguaje				LECTO - ESCRIT		Func. Ejecutivas									
	T I E M P O	E S P A C I O	P E R S O N A	D I G I T O S	D E T R A T O	20 - 3	F I G R E Y	C U R V A	F I G R E Y	L I B R E	C L A V E	R E C O N O C	D E N O M E T	R E P E T	C O M P R	F S E M	F F O N O L	L E C T U R	D I C T A R I O	S E M E J A N	C A L C U L O	S E C U E N C I A	P O S M A N O	M O V I M I E N T O	R E A C I O N E S			
3																24											3	
2.5																22											2.5	
2				6	16	6									27-28	19-21								3		2		
1.5					15		6								25-26	18										1.5		
1				5	13-14		12		11-12	5-6	6				23-24	15-17								4		1		
0.5									10.5						21-22	14										0.5		
0	3	2	1	4	10-12	5	11-11.5	5	8.5-10	4	5	6	8	4	6	18-20	11-13	3	2	5-6	3	1	3	2	2	0		
-0.5							10.5		8	3	4	5			17	10										-0.5		
-1				3	7-9		10	4	6.5-7.5	2	3			5	13-16	7-9	2		4	2			2	1		-1		
-1.5						4			6	1		4			12	6									1	-1.5		
-2				2	5-6		9		4.5-5.5		2			4	9-11	3-5	1		3		0	1				-2		
-2.5	2				3-4		8.5	3				4														-2.5		
-3	1	1	0			1-3	6-8		0-4	0	0-1	0-2	7	3		4		0	0-1	1-2	0-1		0	0		-3		