



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

APRENDIZAJE VERBAL EN ADULTOS MAYORES  
SANOS Y CON DETERIORO COGNITIVO

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**LICENCIADA EN PSICOLOGÍA**

**PRESENTA**

LORELI ALVAREZ DÍAZ

**DIRECTOR**

DR. GILBERTO ISAAC ACOSTA CASTILLO

Ciudad Universitaria, CD. MX., Noviembre 2018





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



## **Agradecimientos**

A Isaac por leerme, corregirme y acompañarme en esta travesía

A la Dra Sosa por ser una guía para todos y motivarnos a ser mejores

A mis sinodales por su tiempo y valiosas observaciones

Al Laboratorio de Demencias y al 10/66 por todo el trabajo y los buenos momentos, donde aprendí y conocí a personas importantes para mi

A mis amigos por su apoyo y cariño estos años, y los que nos faltan

A Jesús por siempre estar

Ma te la debía. Gracias por ser quien eres, por estar a mi lado...por todo, eres la mejor

## CONTENIDO

<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>3</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS</b>	<b>5</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>7</b>
<b>CAPÍTULO 1. ENVEJECIMIENTO</b>	<b>8</b>
1.1 TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO	9
1.2 CAMBIOS FÍSICOS	11
1.3 CAMBIOS PSICOSOCIALES	11
1.4 CAMBIOS COGNITIVOS	13
1.5 ENVEJECIMIENTO EXITOSO	15
<b>CAPÍTULO 2. DEMENCIA Y DETERIORO COGNITIVO</b>	<b>17</b>
2.1 DEMENCIA	18
2.1.1 EPIDEMIOLOGIA DE LAS DEMENCIAS	18
2.1.2 CAMBIOS COGNITIVOS ASOCIADOS A LA DEMENCIA	19
2.1.3 ETAPAS PREVIAS DEL DESARROLLO DEL SÍNDROME DEMENCIAL	19
<b>CAPÍTULO 3. MEMORIA EPISÓDICA</b>	<b>29</b>
3.1 DEFINICIÓN DE MEMORIA	29
3.2 TIPOS DE MEMORIA	29
3.3 CAMBIOS EN MEMORIA EPISÓDICA ASOCIADOS AL ENVEJECIMIENTO	30
3.4 EVALUACIÓN DE LA MEMORIA EPISÓDICA EN ADULTOS MAYORES	31
3.5 LISTA DE APRENDIZAJE DE PALABRAS DEL CERAD	33
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>35</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>36</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>37</b>
<b>HIPÓTESIS</b>	<b>37</b>
<b>MÉTODO</b>	<b>38</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>47</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>55</b>
<b>CONCLUSIÓN</b>	<b>60</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>61</b>

## Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Teorías del envejecimiento	9
Tabla 2. Descripción de los cambios en el cuerpo debidos al envejecimiento	12
Tabla 3. Descripción de los principales cambios en cognición asociados al envejecimiento normal	13
Tabla 4. Tipos de memoria	30
Tabla 5. Operacionalización de las variables	43
Tabla 6. Datos descriptivos de las variables sociodemográficas de la muestra en la evaluación basal	47
Tabla 7. Datos descriptivos de las variables cognitivas de la muestra en la evaluación basal	49
Tabla 8. Datos descriptivos de los problemas de salud de la muestra en la evaluación basal	52
Tabla 9. Razones de incidencia acumulada para deterioro cognitivo leve	53
Tabla 10. Razones de incidencia acumulada para demencia	54
Figura 1. Diagrama del estatus de los participantes de la cohorte en la evaluación basal y el seguimiento	38
Figura 2. Comparaciones de edad por grupo	47
Figura 3. Comparaciones de escolaridad por grupo	48
Figura 4. Proporción de participantes con savings alterados por grupo	50
Figura 5. Representación de las curvas de aprendizaje promedio por grupo	51

## Resumen

A nivel mundial se estima que hay cerca de 900 millones de adultos mayores y la mayoría de ellos vive en países de bajo ingreso económico. El incremento en la expectativa de vida de los adultos mayores conlleva un aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento. Dentro de este grupo de enfermedades se encuentran las demencias que, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, constituyen un problema de salud pública a nivel mundial. Al no existir métodos que detengan la progresión de estas enfermedades, la identificación de sujetos en riesgo se ha convertido en uno de los objetivos principales en las investigaciones sobre el tema. Una herramienta ampliamente utilizada en el diagnóstico de las demencias son las tareas de memoria episódica, específicamente el aprendizaje de listas de palabras.

El objetivo de este estudio es comparar el desempeño en una tarea de aprendizaje verbal de adultos mayores de población abierta y su relación con la incidencia de deterioro cognitivo leve o demencia a tres años de seguimiento. Para este trabajo se utilizaron los datos obtenidos por el Grupo de Investigación en Demencias 10/66 en México, el cual realizó un estudio de cohorte, que inició en el año 2006 con un seguimiento a tres años en 2009. Para la evaluación del aprendizaje verbal se utilizó una lista de 10 palabras en tres ensayos y el recuerdo diferido. Se analizaron datos de 1,313 adultos mayores libres de demencia en la evaluación basal, agrupados según su estatus en el seguimiento: los que permanecían libres de deterioro cognitivo o demencia (1,131), los que desarrollaron deterioro cognitivo leve (62) y los casos de demencia incidente (120). La distribución de la edad, escolaridad, analfabetismo y zona de residencia mostraron diferencias entre los grupos de comparación. En las variables cognitivas se encontraron diferencias en el puntaje cognitivo global (COGSCORE), el recuerdo inmediato, diferido y el aprendizaje de palabras total. Al comparar el porcentaje de participantes con alteraciones en el aprendizaje verbal y el porcentaje de recuerdo (savings) entre los grupos, ambos mostraron diferencias significativas. Al considerar otros problemas de salud conocidos como factores de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo o demencia, sólo los síntomas depresivos, la diabetes y la presencia de síntomas neuropsiquiátricos mostraron diferencias entre los grupos. Mediante el cálculo de razones de riesgo se estimó la asociación de cada variable con el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo o demencia a tres años de seguimiento ajustando por variables sociodemográficas, clínicas y cognitivas. Para deterioro cognitivo, una persona que recuerda menos del 80% de lo aprendido en el tercer ensayo, tiene un riesgo de 2.24 en comparación con los que recuerdan más del 80% en un seguimiento a tres años. Para demencia incidente, el riesgo disminuyó cuando se incrementó el recuerdo diferido (RR=0.79) y cuando aumentó el total de palabras aprendidas (RR=0.89). Finalmente, el riesgo asociado a presentar alteraciones en los de savings (< 80%) fue de 1.45 en comparación con los que recuerdan 80% o más.

El recuerdo diferido parece un indicador sensible de los cambios tempranos en la evocación de la información aprendida; útil para la medición de la consolidación de la memoria mediante la estimación de alteraciones en el aprendizaje o en los savings, mismos que parecen asociarse al desarrollo de demencia incidente hasta tres años antes de la presencia de otros síntomas clínicos.

## **Introducción**

Actualmente se estima que hay cerca de 900 millones de adultos mayores a nivel mundial y la mayoría de ellos vive en países de ingreso económico medio o bajo. Como consecuencia del decremento en las tasas de mortalidad y el aumento en la expectativa de vida, se considera que la población mundial está cursando desde hace varios años, una transición demográfica. En 2015, aproximadamente el 65% de los adultos mayores vivían en países de ingreso económico medio o bajo (dentro de los que se incluye México), cantidad que se estima aumentará al 71% en el año 2030 y a 76% para el año 2050 (Prince et al., 2015).

Se calcula que en las próximas décadas, igual que en el resto del mundo, en nuestro país continuará el proceso de envejecimiento demográfico, de manera que el porcentaje de adultos mayores para el año 2020 será del 12.5 % de la población, cifra que aumentará a un 28% en 2050 (Zúñiga, 2004).

Entre las enfermedades crónicas que contribuyen al envejecimiento patológico se encuentran las demencias que, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, constituyen un problema de salud pública a nivel mundial (WHO, 2012). Dado que la demencia es una enfermedad para la cual no se cuenta con un tratamiento que detenga su curso, es conveniente la identificación temprana de estas patologías, con este objetivo se estudian factores genéticos, marcadores biológicos y alteraciones cognitivas con la intención de identificar marcadores preclínicos para la identificación de la demencias antes de su manifestación clínica; los marcadores neuropsicológicos en sujetos en riesgo de demencia son parte de esta línea de investigación, que mediante una estrategia de evaluación sencilla y no invasiva de los adultos mayores ofrece la posibilidad de identificar a los sujetos en riesgo (Most, 2017).

## Capítulo 1. Envejecimiento

El envejecimiento es un proceso fisiológico, dinámico, gradual e irreversible. Este proceso ocurre como parte del desarrollo individual de los organismos vivos a través del tiempo e inicia desde el nacimiento. A partir de los 30 años hay una etapa de plenitud, y existe un cambio donde, desde el punto de vista biológico, los procesos catabólicos superan a los procesos anabólicos, entonces sucede una disminución de los mecanismos de reserva del organismo, lo que lleva a un aumento en la vulnerabilidad ante cualquier factor patológico, por lo que hay mayores probabilidades de padecer múltiples enfermedades y morir (Melgar, 2012).

El envejecimiento humano es complejo e individual, en él se ven involucradas las esferas biológica, psicológica y social de la vida de un individuo, incluye aspectos positivos y negativos, no se debe considerar al envejecimiento sólo como una etapa de pérdidas a nivel biológico o emocional, pues es también una etapa de ganancia a nivel psicológico y social, como la experiencia y el envejecimiento activo (Dziechciaz & Filip, 2014; Melgar, 2012).

Diversos factores sociales y biológicos influyen en el proceso de envejecimiento, sin embargo, se considera que el envejecimiento está asociado con la acumulación de una gran variedad de daños moleculares y celulares los cuales son la base etiológica de este proceso de declive en el organismo y que estos daños reducen gradualmente las reservas fisiológicas. Algunos otros agentes biológicos que influyen en ello son la inactividad física, la mala nutrición, las enfermedades crónicas y agudas (Melgar, 2012). Por otra parte, los factores psicosociales que influyen en el envejecimiento de un individuo son los cambios ambientales, fenómenos como la soledad, el aislamiento y la falta de preparación ante la llegada de la vejez (Dziechciaz & Filip, 2014)

La tercera edad es considerada como la etapa final del desarrollo de un individuo, no obstante, dado que este es un proceso altamente individualizado, no existe una edad específica en el que inicie esta etapa. La Organización Mundial de la Salud y la Organización de las Naciones Unidas definen que la tercera edad inicia a los 60 años, en nuestro país el Instituto Nacional de las Personas Adultas Mayores (INAPAM) utiliza también este criterio para considerar el inicio de la tercera edad (OMS, 2014; INMUJERES, 2015; ONU, 2017). En países desarrollados como: Estados Unidos de América y Reino Unido, el inicio de esta etapa es a partir de los 65 años de edad (Dziechciaz & Filip, 2014).

El estudio del envejecimiento se ha incrementado en las últimas décadas, pues poco a poco el incremento en la esperanza de vida y la disminución de las tasas de fecundidad, causas del envejecimiento de las poblaciones, se observan en mayor o menor medida en todo el mundo. En alguna medida, se estima que las sociedades más longevas pueden aspirar a una diferente planificación de su vida, tener mayor libertad de acción una vez llegada la jubilación y con ello retomar o experimentar diversas actividades recreativas, las personas que pueden disfrutar de estos años adicionales de vida suelen ser aquellas que gozan de un buen estado de salud. Sin embargo, cuando el envejecimiento se caracteriza por disminución de la capacidad física y mental, las consecuencias para las personas mayores y para la sociedad serán mucho más negativas (OMS, 2015).

Antes de iniciar con la descripción de los problemas en materia de salud que aquejan a las personas de la tercera edad es importante hacer referencia a características más generales del envejecimiento.

### 1.1 Teorías del envejecimiento

Para mejorar la calidad y expectativa de vida de los adultos mayores se han desarrollado diferentes teorías que explican el porqué de los cambios que se dan como parte del ciclo de vida de los seres humanos. Algunas de estas teorías del envejecimiento pueden ser clasificadas como lo descrito en la Tabla 1.

Tabla 1

*Teorías del envejecimiento*

Teorías de la programación génica	Teorías de tasa variable
Teoría de la senectud programada	Teoría del desgaste
Teoría endócrina	Teoría de los radicales libres
Teoría inmunológica	Teoría de la tasa de la vida
Teoría evolutiva	Teoría autoinmune

Tomado de: *Desarrollo humano*, Papalia, D., 2012, p. 555-557

Como grupo, las teorías de la programación génica proponen que el envejecimiento es el resultado de un plan incorporado en los genes. La primera de ellas denominada teoría de la senectud programada, la cual sostiene que hay genes específicos que se *conectan* y *desconectan*. Dentro de ese mismo grupo está la

teoría endócrina, la cual propone que los genes controlan los cambios hormonales y al existir una disminución de los niveles hormonales, se da un proceso de atrofia de algunos órganos. Bajo un esquema similar la teoría inmunológica propone que ciertos genes ocasionan deficiencias del sistema inmunológico, por lo que el cuerpo queda vulnerable a enfermedades infecciosas y se deteriora con la edad. Otra variante de estas teorías, la teoría evolutiva, sostiene que el envejecimiento es un rasgo que permite a los organismos solo vivir lo suficiente para reproducirse; una crítica que pone en duda esta propuesta es que la expectativa de vida de los seres humanos ha ido en aumento, lo cual va en contra de lo propuesto desde estos puntos de vista evolutivos (Papalia et al., 2012).

Las teorías de tasa variable o de error, consideran que el envejecimiento es resultado de procesos aleatorios que varían de una persona a otra. Entre estas, la teoría del desgaste postula que el cuerpo envejece como resultado del daño acumulado a nivel molecular, de manera que a medida que la gente envejece sus células son menos capaces de reparar o reemplazar las partes dañadas de sí mismas. La teoría de los radicales libres se centra en los efectos nocivos que tienen los átomos o moléculas de oxígeno que se generan como resultado del metabolismo y que tienen una reacción dañina con las proteínas, grasas carbohidratos e incluso con el ADN; este daño se acumula con la edad y ha sido asociado a enfermedades como la artritis, la atrofia muscular, las cataratas, el cáncer y trastornos neurológicos como la enfermedad de Parkinson (Stadtman, 1992). La teoría de la tasa de la vida, propone que el cuerpo tiene una cantidad de energía limitada, para realizar una cantidad de trabajo determinada, por lo que entre más rápido se gaste esta energía, o mayor sea la velocidad del metabolismo, menor será la duración de la vida del organismo. Finalmente, la teoría autoinmune sostiene que en un cuerpo envejecido puede haber errores por parte del sistema inmunológico el cual liberaría anticuerpos que atacarían a las propias células del cuerpo (Papalia et al., 2012).

Más allá del enfoque teórico que se utilice para su explicación, el envejecimiento, así como cualquier otra etapa del desarrollo humano, conlleva una serie de cambios en diferentes ámbitos de la vida de una persona, algunos de los cuales serán descritos a continuación según la esfera de la vida a la que corresponden: físicos, sociales y cognitivos.

## **1.2 Cambios físicos**

El envejecimiento biológico es irreversible y aumenta en función de la edad de una persona. Hay cambios en el metabolismo y la estructura fisicoquímica de las células, lo cual lleva a problemas en la auto-regulación, regeneración, funcionamiento y estructura de los tejidos y órganos. Algunos de los principales cambios a nivel biológico se presentan en la Tabla 2.

## **1.3 Cambios psicosociales**

Los cambios que a nivel biológico atraviesa una persona durante el envejecimiento afectan la capacidad de adaptación que tiene con el ambiente que la rodea, la condición física que tiene y las actividades sociales en las que participa. De manera que estos cambios influyen en el desempeño del adulto mayor en su entorno inmediato, su familia y la sociedad (Dziechciaz & Filip, 2014).

Gran parte de los cambios psicosociales por los que puede atravesar una persona durante el envejecimiento estarán determinados por la actitud que tenga el individuo hacia la vejez. Cada persona tiene diferentes roles dentro de una sociedad, los cuales se encuentran condicionados culturalmente, en algunos casos estos roles desaparecen cuando una persona entra en la tercera edad, en otros casos dichos roles se ven modificados o se adquieren otros (Dziechciaz & Filip, 2014).

Durante el desarrollo y particularmente en la vejez, se viven una serie de pérdidas, en donde amigos y familiares fallecen, hijos se mudan del hogar materno; hay pérdida de la salud en algunos casos, y puede haber disminución de los intereses. En algunas ocasiones como producto de retirarse del escenario laboral los individuos presentan un sentimiento de soledad, reducción de la motivación y contactos sociales, así como una percepción de aislamiento y empobrecimiento. Gran parte de todo lo anterior dependerá del estilo de vida que haya tenido una persona en la adultez temprana. Debido a que en la sociedad occidental moderna se promueve como estereotipo de “éxito” la juventud, puede ser difícil para una persona mayor adaptarse a este nuevo estilo de vida, por lo que en ocasiones presentan depresión, apatía o indiferencia ante el ambiente (Dziechciaz & Filip, 2014).

Tabla 2 Descripción de los cambios en el cuerpo debidos al envejecimiento

<b>Cambios en los sistemas del cuerpo humano debidos al envejecimiento</b>		
<b>Sistema</b>	<b>Cambios funcionales</b>	<b>Cambios estructurales</b>
<b>Circulatorio</b>	Disminución de la velocidad de conducción de células del corazón Falla de válvulas venosas	Depósitos de calcio y grasa Degeneración Fibrosis
<b>Respiratorio</b>	Reducción de capacidad respiratoria	Disminución del tamaño de la tráquea y bronquios
<b>Digestivo</b>	Reducción en motilidad gástrica Disminuye secreción de ácido gástrico	Pérdida de dientes
<b>Urogenital</b>	Disminución en flujo sanguíneo renal y filtración glomerular Disminución de capacidad de la vejiga	Reducción de tamaño y peso en riñones Aumento de tamaño y peso de la próstata Atrofia vaginal
<b>Musculo-esquelético</b>	Limitaciones en movilidad	Aumento de la grasa y reducción del músculo Disminución en densidad de los huesos Degeneración de cartílago
<b>Nervioso</b>	Problemas en neurotransmisión y mecanismos de transducción de señales	Reducción en peso del cerebro Atrofia de sustancia blanca Ampliación de ventrículos

Tomado de: *Biological psychological and social determinants of old age: bio-psycho-social aspects of human aging*, Dziechciaz, M., 2014, 21(4), p. 835-838. *Geriatría y gerontología para el médico internista*, Melgar, F., 2012

## 1.4 Cambios cognitivos

Debido a los cambios en las estructuras que componen el sistema nervioso central y con ello la alteración del sistema funcional que componen estas estructuras, el envejecimiento está ligado a un proceso de cambio que incluye el declive y mejora en algunas funciones cognitivas, sin embargo, es importante diferenciar entre los cambios asociados a un envejecimiento normal y aquellos relacionados a una enfermedad como el deterioro cognitivo leve o la demencia (Harada et al., 2013). En estudios donde se han realizado comparaciones transversales del desempeño cognitivo de adultos mayores en diferentes edades, indican que las diferencias más importantes relacionadas con la edad, se observan en tareas de velocidad psicomotora y memoria episódica (Bates & Wolbers, 2014; Krueger & Salthouse, 2010; Schaie, 2005; van Hooren et al., 2007).

Los cambios cognitivos en el envejecimiento, no son proporcionales con el incremento de la edad y algunas habilidades se deterioran con mayor rapidez que otras, hay funciones cognitivas que son resistentes a este deterioro o incluso mejoran con la edad (Christensen, 2001; Harada, Natelson, Love, & Triebel, 2013). A continuación se presenta un cuadro descriptivo de estos cambios según la función cognitiva basados en diferentes reportes en la literatura:

Tabla 3 Descripción de los principales cambios en cognición asociados al envejecimiento normal

Autor	Función cognitiva	Definición	Ejemplos	Estatus según la edad	Inicio del cambio o declive
<i>Christensen (2001)</i>	<i>Inteligencia fluida</i>	Capacidad de manejar nueva información y adaptarse al ambiente	Solución de problemas y razonamiento	Declive después de alcanzar su punto máximo a los treinta años de vida	Tercera década de la vida
<i>Christensen (2001)</i>	<i>Inteligencia cristalizada</i>	Habilidades y conocimientos que han sido practicados durante mucho tiempo y resultan familiares	Vocabulario y conocimiento general	Permanece estable o mejora	<Sexta o séptima década de vida
<i>Christensen (2001)</i>	<i>Velocidad de procesamiento</i>	Velocidad para realizar una actividad cognitiva	Velocidad de respuesta motora	Declive el cual se acelera en la vejez	Tercera década de la vida
<i>Harada (2013)</i>	<i>Atención</i>	Habilidad para concentrarse y focalizarse en un estímulo específico	Atención selectiva, atención dividida	Declive	A partir de la sexta década de la vida

<b>Autor</b>	<b>Función cognitiva</b>	<b>Definición</b>	<b>Ejemplos</b>	<b>Estatus según la edad</b>	<b>Inicio del cambio o declive</b>
<i>Weaver (2006)</i>	<i>Memoria episódica</i>	Recuerdo de eventos personales, experiencias vividas	Recuerdos verbalizables vinculados al contexto de adquisición	Declive a lo largo de la vida	Tercera década de la vida, estabilidad a los 60 años y decae a los 75-80 años de edad
<i>Caserta (2009)</i>					
<i>Harada (2013)</i>	<i>Memoria semántica</i>	Información, uso del lenguaje, conocimiento práctico	Conocimientos, creencias generales	Estable, el declive inicia en etapas tardías de la vida	80 años edad
<i>Harada (2013)</i>	<i>Memoria no declarativa (procedural)</i>	Operaciones pre-semánticas, acciones o recuerdos no verbalizables	Aprendizaje de conductas motoras y habilidades para adaptarse de forma rápida a cambios ambientales	Permanece estable	--
<i>Shafto (2014)</i>	<i>Lenguaje</i>	Dominio cognitivo compuesto por habilidades fluidas y cristalizadas; es una de las formas de comunicación más importante de los seres humanos	Comprensión Vocabulario <sup>†</sup> Denominación por confrontación y fluencia verbal*	Permanece estable Mejora <sup>†</sup> Declive*	-- <sup>†</sup> 60 años *70 años
<i>Harada (2013)</i>	<i>Habilidad visoespacial</i>	Entender el espacio en dos o tres dimensiones	Habilidades de construcción Percepción de objetos y percepción espacial	Declive (habilidades constructivas) Permanecen estables (percepción)	Desde los 45 años
<i>Harada (2013)</i>	<i>Función ejecutiva</i>	Procesos mentales involucrados en el manejo y adaptación a situaciones nuevas; organización de ideas y acciones simples en comportamientos complejos	Razonamiento inductivo Formación de conceptos, flexibilidad mental, abstracción Similitudes y razonamiento de material familiar	Declive Declive Permanecen estables	45 años de edad > 70 años --

NOTA: <sup>†</sup>Mejora a partir de los 60 años en vocabulario. \*Declive a partir de los 70 años en fluencia verbal

Como se ha mencionado, existe una gran variabilidad de la edad de inicio de los cambios cognitivos según cada individuo, se ha atribuido gran parte de esta variabilidad a factores genéticos, sin embargo, existen enfermedades físicas, factores psicológicos y deficiencias sensoriales pueden relacionarse a cambios cognitivos que aparecen en esta etapa de la vida (Harada et al., 2013).

## **1.5 Envejecimiento exitoso**

El término envejecimiento exitoso, saludable o satisfactorio, se encuentra en la literatura desde la década de los 40's del siglo pasado (Melgar, 2012). Actualmente se ha conceptualizado que el envejecimiento exitoso ocurre cuando el proceso de envejecer está libre de enfermedades; el término sugiere diversas ideas como longevidad, satisfacción con la vida, ausencia de discapacidad, envejecimiento activo e independencia (Moody, 2005; Dziechciaz & Filip, 2014).

Se han postulado ciertas hipótesis sobre los factores que podrían contribuir a un envejecimiento exitoso, o bien a retrasar la aparición de ciertas deficiencias. La primera de ellas es la hipótesis del estilo de vida, la cual afirma que el mantener un estilo de vida activo e involucrarse en ciertas actividades puede prevenir una disminución en la función cognitiva de una persona, ya sea correspondiente con la edad o a causa de una enfermedad. Los estudios que apoyan esta hipótesis parten del supuesto de que las personas con alto funcionamiento cognitivo, a diferencia de aquellos con deterioro, se involucran con mayor frecuencia en actividades como juegos de mesa, lectura o uso de aparatos novedosos; tienden a llevar una vida físicamente más activa y son parte de grupos sociales o ambientes en los que la convivencia con otros pares es frecuente (Harada et al., 2013).

En segundo lugar, se encuentra la hipótesis de la reserva cognitiva, la cual postula que factores como tener un nivel educativo alto, participar en diversas actividades y tener niveles socioeconómicos elevados son factores que protegen o permiten compensar a los individuos de las manifestaciones clínicas de algunas enfermedades cerebrales (Shafto & Tyler, 2014). Dentro de este marco surge el concepto de reserva pasiva, el cual se refiere a características genéticamente determinadas de un individuo, por ejemplo, el volumen cerebral, el número de neuronas y de sinapsis. Lo anterior es complementado por la reserva activa, que se refiere a la capacidad que tiene el cerebro de reorganizarse, en forma de plasticidad en el procesamiento neuronal, lo cual ayuda a compensar las pérdidas debidas a cambios neuropatológicos (Harada et al., 2013).

Además de estas hipótesis, el reentrenamiento cognitivo surge como una alternativa mediante la cual los sujetos pueden ser adiestrados para mejorar su rendimiento en las pruebas cognitivas, adicionalmente se ha documentado que dicho entrenamiento conlleva una mejora en el rendimiento en las actividades de la vida diaria de los individuos, efecto que permanece posterior al entrenamiento (Harada et al., 2013).

En resumen, el tipo de envejecimiento o cómo envejeció el organismo de un individuo depende de muchos factores, como el estilo de vida, las prácticas culturales, la alimentación, factores psicológicos y sociales del entorno de la persona (Melgar, 2012).

## Capítulo 2. Demencia y deterioro cognitivo

Una parte de la población adulta mayor sufre de un envejecimiento denominado patológico, que se atribuye a causas originadas por enfermedades agudas o crónicas, factores ambientales, hábitos tóxicos, presencia de tumores, traumatismos físicos, estrés cotidiano, entre otros (Rossell, Herrera, & Rico, 2004). La presencia de estas y otras enfermedades puede llevar a un deterioro del estado de salud y capacidad del adulto mayor, respecto de esto, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) en 2012 indagó sobre la capacidad que tienen los AM mexicanos para realizar, sin ayuda, actividades de la vida diaria, ya sea actividades básicas de autocuidado (comer, usar el baño, contener esfínteres, asearse, vestirse, caminar) y actividades instrumentadas de la vida diaria (AIVD), que son las que permiten a la persona adaptarse al entorno y mantener su independencia en la comunidad. Se estimó que, a nivel nacional, más de una cuarta parte de los adultos mayores (26.9%) presentó algún grado de discapacidad, es decir, tenía dificultad para realizar al menos una actividad básica. En relación con las AIVD, 24.6% de los adultos mayores tenía dificultad para realizar al menos una actividad instrumental. En ambas condiciones se observó que las prevalencias incrementan a medida que aumenta la edad, y es mayor en las mujeres en comparación con los hombres (Gutiérrez et al., 2012)

Algunas enfermedades crónicas que contribuyen al envejecimiento patológico y la discapacidad han tenido en los últimos años un aumento en prevalencia debido al incremento de la expectativa de vida de los adultos mayores. Dentro de este grupo de enfermedades se encuentran las demencias que, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, constituyen un problema de salud pública a nivel mundial (WHO, 2012).

En el aspecto cognitivo existe un deterioro que es diferente a los cambios sutiles que caracterizan a un envejecimiento saludable, este decremento puede darse por la disminución en la agudeza sensorial propias de la edad, sin embargo, cuando el funcionamiento cognitivo cae por debajo de los valores obtenidos por sus pares, es posible que ese declive sea un síntoma de alguna enfermedad (Weaver et al., 2006).

## **2.1 Demencia**

La demencia es un síndrome que implica el deterioro progresivo de las funciones cognitivas de una persona, además de la dependencia funcional de los pacientes en las actividades de la vida diaria (Cunningham, McGuinness, Herron, & Passmore, 2015). Según su etiología, la demencia es el resultado de diferentes procesos patológicos y es precedida por cambios en la cognición que son diferentes del envejecimiento normal (Miu et al., 2016). Como ya se mencionó anteriormente uno de los criterios diagnósticos de las demencias implica la pérdida o deterioro de ciertas funciones cognitivas. En el caso de la EA los problemas en la memoria episódica son un signo característico de esta enfermedad (Balthazar, Yasuda, Cendes, & Damasceno, 2010).

### **2.1.1 Epidemiología de las demencias**

Se ha reportado que a nivel mundial en el año 2015 había alrededor de 47 millones de personas viviendo con demencia, de las cuales el 60% vivía en países de mediano o bajo ingreso económico. Además, se estima que cada año hay aproximadamente 10 millones de casos nuevos, las proyecciones a 15 años indican que habrá cerca de 75 millones de personas viviendo con demencia en el año 2030 y para el 2050 la cifra llegará a los 132 millones de personas (Prince et al., 2015).

Se considera que en México esta enfermedad afecta entre el 6-8% de las personas mayores de 60 años (Miu et al., 2016). En nuestro país existen diferentes reportes sobre la prevalencia de esta enfermedad. El grupo de investigación en demencias 10/66 México, ha reportado una prevalencia en área urbana del 7.4% mientras que para el área rural reporta un 7.3% (Llibre Rodriguez et al., 2008). De manera similar la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) en 2012 reportó una prevalencia de demencia de 7.9%. Por otra parte con datos obtenidos del Estudio Nacional de Salud y Envejecimiento en México (ENASEM) se ha reportado una prevalencia de demencia del 6.1% (Mejia-Arango & Gutierrez, 2011; Gutiérrez et al., 2012). Cabe destacar que el primer reporte fue realizado con métodos específicamente diseñados para identificar demencia en estudios poblacionales, el segundo en el marco de la encuesta maestra de salud en México y el último en un estudio específico de envejecimiento, los últimos dos, además, cuentan con representatividad nacional en México.

Respecto a los factores de riesgo que se asocian al desarrollo de demencia, en términos generales se encuentran la edad avanzada, bajos niveles de educación, consumo de tabaco, diabetes e hipertensión. Específicamente para la población mexicana, se encuentran la edad avanzada, el sexo femenino, el bajo

nivel educativo, la depresión, la enfermedad cardíaca y la diabetes. En este marco Miu y cols. (2016) analizaron los factores asociados al funcionamiento cognitivo de personas mexicanas mayores de 50 años, mediante el análisis de los datos obtenidos por el estudio en envejecimiento global de la Organización Mundial de la Salud (WHO-SAGE). Este estudio reveló que el bajo nivel cognitivo de los participantes fue asociado significativamente a la edad avanzada, vivir en una localidad rural, menor ingreso económico, y el autorreporte de dificultades severas o extremas con la memoria, dificultades con actividades básicas de la vida diaria y el no consumo de alcohol; con base en estos resultados los autores han documentado factores modificables y no modificables son asociados al desempeño cognitivo en población mexicana (Miu et al., 2016).

### **2.1.2 Cambios cognitivos asociados a la demencia**

Las demencias tienen diferentes etiologías y con ello las áreas del cerebro que se ven afectadas por las diferentes enfermedades que las ocasionan, de tal manera que sus manifestaciones clínicas son muy variadas; aunque de manera muy general se ha descrito un perfil común a las demencias que se puede resumir de la siguiente manera: alteraciones en la memoria y aprendizaje, dificultad en la concentración, afectación del juicio, deterioro de la capacidad lingüística, desorientación y deterioro de la destreza motora (Peña-Cassanova, 2007).

Otras alteraciones que se presentan en estos pacientes son la presencia de alteraciones en el estado de ánimo, síntomas conductuales generalmente cuando el deterioro cognitivo es grave, síntomas psicóticos como delirios o alucinaciones y trastornos del ciclo sueño-vigilia (Peña-Cassanova, 2007).

### **2.1.3 Etapas previas del desarrollo del síndrome demencial**

El concepto de deterioro cognitivo leve (DCL) se refiere a un estado de transición entre los cambios cognitivos asociados al envejecimiento normal y los déficits asociados a una demencia, de manera que se considera que los pacientes con DCL tienen un declive cognitivo mayor al esperado en el envejecimiento “natural”, pero no suficiente para ser considerado una demencia (Petersen & Negash, 2008). Esta entidad hace referencia a los pacientes que tienen una disminución en el desempeño de una o más de sus funciones mentales, pero que preservan su funcionalidad (Petersen, 2016). El deterioro cognitivo leve es una entidad clínica heterogénea, Petersen (2001) la divide en cuatro subgrupos dependiendo de qué desempeño tienen en memoria y el número de dominios cognitivos afectados. Dicha clasificación resulta en los siguientes grupos: el deterioro cognitivo leve amnésico de un dominio, el

deterioro cognitivo amnésico multidominio, el deterioro cognitivo no amnésico de un dominio y el deterioro cognitivo no amnésico multidominio.

En la mayoría de los procesos demenciales, específicamente en la enfermedad de Alzheimer, sucede un largo periodo preclínico en el que déficits cognitivos tempranos pueden ser detectados (Palmer, Backman, Winblad, & Fratiglioni, 2003). Existe evidencia de que algunos déficits cognitivos pueden identificarse previamente en las personas que desarrollarán EA en un periodo de 10 años o más, y que dichas deficiencias cognitivas no se manifiestan en personas que después de este tiempo permanecerán libres de demencia. Estos problemas en el funcionamiento cognitivo se han podido identificar años antes del desarrollo de la enfermedad e incluso décadas antes del inicio de la misma. Particularmente el funcionamiento de un individuo en tareas de memoria episódica está entre los factores más estudiados para la predicción de la progresión a demencia. La fuerza de asociación de estos problemas en la cognición aumenta conforme el periodo entre la evaluación basal y el diagnóstico se acorta; el periodo preclínico en la EA es caracterizado habitualmente, por un inicio temprano en donde los déficits son notorios, seguido de un periodo de estabilidad hasta unos años antes del diagnóstico, donde ocurre un declive cognitivo precipitado (Backman, Jones, Berger, Laukka, & Small, 2004).

El interés por estas etapas preclínicas de la enfermedad de Alzheimer ha sido motivado por la necesidad de intervenciones terapéuticas tempranas (Caselli et al., 2014). Diversas investigaciones han buscado un patrón de deterioro cognitivo previo al desarrollo del síndrome demencial en participantes de estudios poblacionales (Elias et al. 2000; Chen et al., 2001; Albert et al., 2001; Backman et al., 2004). Entre estos estudios parece existir el consenso de que la memoria episódica es uno de las funciones cognitivas que sufren de un declive pre-mórbido. Algunos de los estudios que presentan dicha evidencia se describen a continuación.

Con el objetivo de analizar los factores cognitivos y genéticos involucrados en la fase prodrómica de la enfermedad de Alzheimer (EA) Albert y colaboradores (2001) estudiaron el a un total de 165 participantes los cuales según su puntaje de CDR (Clinical Dementia Rating) son clasificados 123 con EA cuestionable y 42 sanos al inicio del estudio. Se aplicó a los participantes una batería neuropsicológica que incluyó medidas de memoria episódica, función ejecutiva, lenguaje, habilidades espaciales, atención sostenida e inteligencia; adicionalmente se les realizaron análisis de sangre e imagen por resonancia magnética, así como estudios de tomografía computarizada por emisión

monofotónica (SPECT por sus siglas en inglés), con un seguimiento tres años después de la evaluación basal, aplicando los mismos protocolos. Estos autores reportan que medidas neuropsicológicas de memoria (aprendizaje verbal y memoria visual), así como de función ejecutiva, evaluada mediante el el Trail Making Test parte B (TMT-B), son útiles para discriminar individuos que convertirán de AM sanos a EA, y diferenciar entre aquellos que tienen un problema leve de memoria que no progresaran a EA.

Chen y colaboradores (2001), analizaron los datos de 551 participantes de un estudio poblacional llevado a cabo en los Estados Unidos de América llamado MoVIES (Monongahela Valley Independent Elders Survey) en el que se realizaron evaluaciones cognitivas en dos fases con seguimientos a 1.5 y 3.5 años, para comparar a los AM que permanecieron cognitivamente sanos en ambas evaluaciones (n=483), con aquellos diagnosticados con enfermedad de Alzheimer (EA) (n= 68). Cada participante fue evaluado con las pruebas cognitivas de tamizaje del CERAD, que fueron modificadas para su uso en estudios de campo. En el estudio se reporta que el declive cognitivo en la etapa pre-sintomática de la EA no es uniforme, de manera que los dominios cognitivos de memoria (aprendizaje de palabras, recuerdo diferido y reconocimiento de una lista de palabras), así como la función ejecutiva (TMT A – B) se deterioran de manera prominente en los sujetos que desarrollarán EA comparados con aquellos que permanecen sanos; este grupo de trabajo concluye que el deterioro en estas funciones es un factor predictivo 3.5 años antes del desarrollo de los síntomas de la EA (Chen et al., 2001).

Analizando los datos del estudio poblacional canadiense Canadian Study of Health and Aging, Tierney y colaboradores (2005) buscaron determinar si los tests neuropsicológicos predicen con exactitud la enfermedad de Alzheimer incidente después de cinco y diez años de estudio. En el mencionado estudio se realizaron tres evaluaciones a los participantes. La primera de ellas entre los años de 1991 y 1992 en un total de 10,263 personas de 65 años y más que vivían en 10 provincias (urbanas y rurales) de Canadá. La muestra consistió de dos grupos, el primero conformado por aquellos adultos mayores, que obtuvieron un puntaje correspondiente a “deterioro” en el 3MS (The Modified Mini-Mental State) o institucionalizados por algún trastorno cognitivo, el segundo consistió en una muestra aleatorizada de 494 adultos mayores de población abierta, que no tuvieran problemas según el tamizaje con el 3MS. Se realizó una historia médica, evaluación cognitiva y del estado funcional de los participantes. A cada participante se midieron signos vitales y tamizaje cognitivo por parte de enfermeras, aplicación de

pruebas cognitivas por un psicometrista, examinación física y neurológica por un médico, quien realizó un diagnóstico preliminar basándose en las evaluaciones realizadas por las enfermeras. Además de coleccionar información brindada por un informante. En la segunda fase, llevada a cabo entre los años de 1995 y 1996 se determinó la incidencia y progresión de la demencia tomando en cuenta los criterios diagnósticos del DSM –IV; se llevaron a cabo las mismas evaluaciones que en la primera fase. Entre los años de 2001 y 2002 todos los participantes que siguieran vivos y libres de diagnóstico de demencia fueron invitados a participar en una evaluación neuropsicológica. El objetivo de esta tercera fase fue determinar la conversión del deterioro cognitivo a demencia. Para cada fase se utilizó un modelo en el cual se determinaron qué pruebas neuropsicológicas identificaban a los sujetos en riesgo de desarrollar demencia. Para el análisis de datos 10 años antes del diagnóstico, la única variable neuropsicológica significativa fue el recuerdo verbal diferido, tomando en cuenta la edad y escolaridad. En el modelo utilizado para el análisis 5 años antes de la enfermedad, las variables significativas fueron el recuerdo verbal diferido, fluencia verbal semántica, el test de memoria de la batería de Wechsler, edad y escolaridad, siendo el recuerdo diferido el de mayor significancia. Este grupo de trabajo concluye que el deterioro en el recuerdo diferido de una lista de aprendizaje verbal, puede ser evidente en aquellos en riesgo de desarrollar EA al menos 10 años antes del diagnóstico, mientras que las alteraciones en otras pruebas neuropsicológicas son evidentes hasta cinco años antes en aquellos sujetos en riesgo de desarrollar la enfermedad (Tierney, Yao, Kiss, & McDowell, 2005).

Partiendo del supuesto de que los pacientes con deterioro cognitivo leve difieren de los adultos mayores sanos en medidas de memoria, pero son similares en otras funciones cognitivas, el grupo liderado por Karrasch (Karrasch, Sinerva, Gronholm, Rinne, & Laine, 2005), llevó a cabo comparaciones de la batería neuropsicológica del CERAD (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*) en tres grupos diferentes. La batería del CERAD ha demostrado no ser afectada por la edad en sujetos sanos y se ha encontrado que los puntajes de recuerdo diferido de la lista de aprendizaje de palabras y el puntaje de savings, un indicador introducido por Welsh y cols en 1991, que consiste en el número de palabras recordadas correctamente en el recuerdo diferido en comparación con las recordadas en el tercer ensayo de aprendizaje, son también preservados en el envejecimiento normal, pero que empiezan a mostrar problemas en etapas tempranas de la demencia haciéndolos importantes para la detección temprana de esta disfunción cognitiva. La muestra consistió en 15 sujetos cognitivamente sanos, 15 pacientes con DCL y 15 con EA probable. Se realizó una evaluación neuropsicológica usando la

Wechsler Adult Intelligence Scale, el Mini Mental State Examination (MMSE), el Trail Making Test, el test de retención visual de Benton y el test de denominación de Boston, adicionalmente todos se les aplicó la batería del CERAD. Este grupo de investigación reporta que en el puntaje del MMSE, el recuerdo diferido, reconocimiento y los savings de la lista de aprendizaje verbal hubo diferencias significativas entre los AM con DCL y el grupo con Alzheimer, siendo las personas con EA los que tenían un peor rendimiento. Análisis adicionales mostraron que la lista de aprendizaje de palabras fue la única prueba que sirvió para discriminar entre los AM sanos y las personas con DCL, de manera que las personas con deterioro cognitivo leve tuvieron un desempeño menor en comparación a las personas sanas pero más alto al compararse con las personas con EA. Este reporte es consistente con la teoría de que la codificación del material verbal correspondiente a la memoria episódica es deficiente para las personas con DCL (Karrasch, et al., 2005).

Funciones cognitivas como memoria episódica, funciones ejecutivas, habilidad verbal y visuoespacial, atención y velocidad perceptual se ven afectadas en las etapas preclínicas de la demencia. Una constante en los estudios es encontrar que las tareas que valoran a la memoria episódica pueden ser particularmente efectivas para la detección de individuos en alto riesgo de desarrollar deterioro cognitivo (Backman, Jones, Berger, Laukka, & Small, 2005; Sotaniemi et al., 2012). Adicionalmente se ha encontrado que estructuras cerebrales como el hipocampo, pieza clave para la consolidación de la memoria episódica y la memoria retrógrada, presenta alteraciones patológicas antes del diagnóstico clínico de demencia. De manera que se ha sugerido que un deterioro en el recuerdo aunado a problemas en consolidación y codificación pueden ser una característica de la etapa preclínica de la EA (Backman et al. 2005; Kolb & Wishaw, 2009).

Con el objetivo de detectar deterioro en la memoria desde etapas tempranas o subclínicas de la demencia, el grupo de trabajo de Weaver (2006) evaluó a un total de 107 voluntarios participantes en un estudio sobre el envejecimiento y salud mental en Australia. Los participantes fueron sometidos a una evaluación neurológica, cognitiva (batería CERAD), de factores de riesgo y funcionalidad, además se registró el grado de quejas subjetivas de memoria que referían los participantes. La muestra fue dividida en dos grupos según el estado de su memoria, estimado mediante la calificación de recuerdo diferido de la lista de aprendizaje de palabras, la cual consistió en la presentación de 10 palabras durante tres ensayos, tomando en cuenta que si el sujeto recordaba menos de 6 palabras existía un deterioro en la

memoria, sin fines diagnósticos. Los resultados del estudio muestran que los participantes que tenían un deterioro en la memoria presentaban un peor desempeño en otras funciones cognitivas evaluadas como la función ejecutiva, la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento y la fluencia verbal. El desempeño de este grupo no es considerado como normal, pues no existían diferencias en edad y escolaridad con el grupo de personas sin deterioro en memoria, por lo que se menciona que es poco probable que estas diferencias sean atribuibles al envejecimiento normal (Weaver et al., 2006).

En el año 2008 fue publicado un reporte con los datos de 3,777 adultos mayores de 65 años del estudio epidemiológico francés (PAQUID), el cual consistió en el seguimiento de los participantes por 15 años mediante evaluaciones neuropsicológicas, de funcionalidad y síntomas depresivos. Se encontró que hasta 12 años antes del desarrollo de la demencia los participantes tienen un declive en la fluencia verbal semántica, no así en medidas de cognición global, visuoespaciales o de lenguaje. En este estudio los investigadores postulan que el declive en las tareas de memoria semántica pueden ser un correlato neuropsicológico de la acumulación de la patología de la EA en el lóbulo temporal del cerebro, la cual ocurre incluso 12 años antes de la manifestación clínica de la demencia. Este deterioro cognitivo progresivo se acompaña con la presencia de un aumento de síntomas depresivos en las personas que al finalizar el seguimiento son diagnosticadas con demencia, lo que sugiere que la depresión puede ser una reacción temprana al deterioro cognitivo percibido. Una limitación de ese estudio es la falta de una medida de memoria episódica, una de las funciones claves para la detección de la EA (Amieva et al., 2008).

Para determinar los cambios neuropsicológicos tempranos en la enfermedad de Alzheimer se analizaron los datos obtenidos en el estudio suizo BASEL (Basel Study on the Elderly), esta cohorte fue seguida cada dos años a lo largo de 12 años, los participantes fueron sometidos a un cuestionario médico de tamizaje y a una evaluación neuropsicológica completa que cubriera la mayoría de los dominios cognitivos, el estado de ánimo y medidas subjetivas tanto de funcionamiento neuropsicológico como médico. Con datos de este estudio, Schmid y colaboradores en 2013, compararon el desempeño en línea base de 29 individuos que progresaron a EA en el curso de 8 años. Estos 29 participantes fueron pareados con otros 29 participantes en el estudio que permanecieron cognitivamente normales en el mismo periodo. Como parte de las medidas cognitivas incluidas, se encontraba la batería neuropsicológica del CERAD. Los resultados de este análisis muestran que las quejas subjetivas de

memoria, análisis cualitativos y cuantitativos de memoria episódica verbal y de figuras, el funcionamiento visuoespacial, el funcionamiento de lóbulos frontales, el estado de ánimo depresivo y signos cardiovasculares representan un grupo de síntomas que anteceden a la aparición de la EA. De especial interés para este trabajo es el hecho de que las medidas de memoria episódica verbal y visual eran los mejores predictores de progresión a demencia tipo Alzheimer (Schmid, Taylor, Foldi, Berres, & Monsch, 2013).

En un reporte realizado en 2013 se analizó el seguimiento de 550 individuos con deterioro cognitivo leve que fueron sometidos a un seguimiento neuropsicológico y clínico dentro del cual se observó que la memoria episódica predice la conversión temprana demencia en diferentes subtipos de deterioro cognitivo leve. Dicho estudio se llevó a cabo en Barcelona entre los años 2006 y 2011. Los participantes fueron diagnosticados con deterioro cognitivo leve según los criterios de Petersen, tenían un CDR de 0.5, todos mayores de 60 años sin problemas auditivos o visuales y con una muestra de material genético en el inicio del estudio. Los pacientes con deterioro cognitivo leve que tenían problemas en el recuerdo diferido y en el reconocimiento de las palabras en una tarea de aprendizaje verbal eran clasificados como personas con problemas en la codificación y almacenamiento, por otro lado, las personas con dificultades en el recuerdo diferido pero con buen rendimiento en el reconocimiento eran clasificados como personas con problemas de memoria. Se tomaron en cuenta otras comorbilidades que pudieran afectar el rendimiento de los pacientes para así clasificarlos en diferentes grupos. Se reclasificó a los participantes con deterioro cognitivo leve en DCL posible y DCL probable según Lopez et al., 2003; de manera que las personas con deterioro cognitivo leve probable eran aquellas libres de comorbilidades mientras que las personas con deterioro cognitivo leve posible tenían otras enfermedades psiquiátricas neurológicas o sistémicas que podrían causar estos déficits cognitivos o bien no se tenía información suficiente de ellos. Adicionalmente se identificó a los pacientes con deterioro cognitivo leve que convirtieron a demencia durante el seguimiento. También hubo personas clasificadas como no convertidores que permanecieron con el diagnóstico deterioro cognitivo leve; aquellos que normalizaron su desempeño fueron excluidos del estudio; todos los participantes tuvieron al menos un seguimiento y el tiempo de seguimiento promedio fue de 26.6 meses con un rango de 6-28 meses. Se hicieron exámenes neurológicos, neuropsicológicos y entrevistas por parte de trabajo social. La batería neuropsicológica fue de la Fundación ACE (Alegret et al., 2012) que evalúa orientación en tiempo, espacio y persona, el test de dígitos Digit Span, diseño de bloques, similitudes, subtest de la escala de

Wechsler de la cual se utilizó el aprendizaje de una lista de palabras, repetición, comprensión verbal, el test de denominación de Boston, el test del reloj de Luria, fluencia verbal fonológica y semántica y una versión española del test del reloj. Dentro de los resultados no hubo diferencias significativas entre la edad y el género, pero si en el nivel educativo. En toda la muestra la mayoría de las personas con deterioro cognitivo leve estaban afectados en dominios cognitivos múltiples (88%) y solo 12% estaban afectados en un solo dominio cognitivo. Las personas con deterioro cognitivo leve amnésico presentaron en un 65% un problema en el almacenamiento de la memoria, mientras que sólo un 35% tenía problemas en el recuerdo. Sólo el desempeño en las tareas de memoria, recuerdo verbal diferido y reconocimiento, mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre los 4 grupos de deterioro cognitivo leve, en el análisis de predictores de conversión a demencia (Espinosa et al., 2013).

Debido a que los déficits en el aprendizaje están presentes en etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer y pueden ocurrir previos a la manifestación clínica de la enfermedad, que se han observado tasas bajas de aprendizaje en personas con deterioro cognitivo leve y un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad de Alzheimer en los siguientes 2 años después del diagnóstico de DCL; un grupo de investigadores en Finlandia exploró las diferencias potenciales en las curvas de aprendizaje entre las personas que tenían deterioro cognitivo amnésico persistente (si 20 meses después del diagnóstico tenían un desempeño  $\leq$  al percentil 10 en tareas de memoria), los que tenían deterioro cognitivo leve no amnésico persistente, aquellos con deterioro cognitivo leve que se recuperaron (AM que en alguno de dos seguimientos posteriores mostraban un desempeño cognitivo normal), y un grupo de adultos mayores sanos. Para ello examinaron el desempeño de los pacientes ya mencionados en la prueba de aprendizaje verbal de Rey (RAVLT), en tres evaluaciones (a los 0 meses, a los 9 meses y a los 20 meses), al final de las cuales los pacientes fueron reclasificados de acuerdo a la estabilidad del deterioro cognitivo leve. Dado que los test neuropsicológicos usados en el estudio son sensibles a las diferencias entre los grupos en cuanto factores demográficos, ansiedad, depresión y nivel de inteligencia premórbido se analizó el potencial efecto que pudieran tener estas variables. La única variable que tuvo un efecto significativo fue la edad que se consideró como covariable para análisis posteriores. Los pacientes en el grupo con deterioro cognitivo leve amnésico persistente tuvieron un peor desempeño comparados con los otros tres grupos. El grupo con deterioro cognitivo leve no amnésico también tuvo un desempeño bajo comparado con los adultos mayores sanos. Se observó una disminución en la curva de aprendizaje de las personas del grupo con deterioro cognitivo leve amnésico comparado con los otros grupos;

adicionalmente en comparación los otros grupos de deterioro cognitivo leve amnésico persistente, los que se recuperaron y los AM sanos demuestran una curva de aprendizaje que aumenta constantemente entre cada ensayo (Klekociuk & Summers, 2014).

Dado que la etapa preclínica de la demencia parece ser el momento ideal para realizar intervenciones en personas en riesgo de desarrollar la enfermedad, un grupo de trabajo estadounidense buscó caracterizar los cambios neuropsicológicos longitudinales en dos grupos: sujetos con y sin el alelo  $\epsilon 4$  del gen de la apolipoproteína de tipo E, (que en presencia del péptido beta-amiloide, pierde su estructura funcional, lo que impide la correcta eliminación del beta-amiloide y favorece a la acumulación en forma de placas a nivel cerebral), quienes tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer. Se reclutaron participantes mayores de 21 años en el condado de Maricopa, de quienes se obtuvieron los datos sociodemográficos, historial médico y familiar, así como la determinación de su estatus del alelo del APOE. Se aplicaron pruebas neuropsicológicas para la evaluación de memoria episódica verbal y visual, funciones ejecutivas, lenguaje, habilidades visoespaciales y razonamiento abstracto. Aunado a esto se aplicaron cuestionarios a los participantes y sus informantes sobre cambios en hábitos, personalidad y funcionamiento motor. Los dominios de memoria y función ejecutiva fueron los más afectados por la edad de los participantes, sin importar que fueran portadores o no del gen APOE, pero solo la memoria sufre un declive en función a la cantidad de APOE  $\epsilon 4$  de los participantes, de manera tal que los sujetos cognitivamente sanos presentaron un menor declive en su funcionamiento cognitivo en comparación con aquellos que son portadores del gen. Sin embargo, este estudio no identifica que sujetos serán más proclives de desarrollar demencia según su desempeño en las pruebas cognitivas, de tal manera que el riesgo de desarrollar EA solo se observó considerando factores genéticos (Caselli et al., 2014).

En resumen, no solo la memoria episódica es un marcador cognitivo eficiente para la progresión a demencia, ya que también la fluidez verbal, habilidades visoespaciales y razonamiento abstracto son habilidades que parecen verse afectadas desde etapas tempranas de la enfermedad, por lo que la combinación de varias medidas cognitivas puede ofrecer mayor eficacia para la detección de personas en riesgo de demencia incidente (Backman et al., 2004; Bastin & Salmon, 2014).

Algunos otros marcadores clínicos son una mala calidad de sueño; dentro de los marcadores neuroquímicos los niveles de proteínas A $\beta$ 1-42 en líquido cefalorraquídeo y sangre; por otra parte los

estudios de neuroimagen estructural proponen como marcadores la atrofia en la corteza entorrinal, el hipocampo y cortezas de asociación, además de la reducción del volumen cerebral y un aumento en el tamaño de los ventrículos; en la neuroimagen funcional un decremento en las conexiones entre las estructuras del lóbulo temporal medial también parecen ser marcadores de riesgo; finalmente a nivel genético se considera que ser portador del gen APOE y un aumento en el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) parecen estar asociados al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (Tan, Yu, & Tan, 2014).

El diagnóstico clínico temprano del deterioro cognitivo leve o la demencia permite a la realización de intervenciones antes de que el daño ocurra o bien posponer la progresión de la demencia, también ayuda en términos legales de manera que el paciente pueda arreglar situaciones legales y la toma de decisiones para un futuro (Sanford, 2017).

Investigaciones recientes indican que el deterioro cognitivo leve es inestable al realizar un seguimiento, los resultados heterogéneos de las personas que tienen este diagnóstico pueden deberse a una baja especificidad y sensibilidad de los test de memoria que se aplican para detectar un deterioro, especialmente cuando sólo se administra un test de memoria en una sola ocasión en el tiempo para determinar deterioro cognitivo leve amnésico como un diagnóstico (Klekociuk & Summers, 2014).

Por otra parte, se ha descrito que hay un declive en varios dominios cognitivos en fases preclínicas de la enfermedad de Alzheimer, sin embargo, uno de los procesos cognitivos que se deterioran al inicio de la demencia y el cual es considerado una característica central de este proceso demencial es la memoria episódica (Amieva et al., 2005; Backman et al., 2004). La caracterización de estos problemas en el aprendizaje y la memoria pueden facilitar el diagnóstico y ayudar a identificar áreas de facilitación para los pacientes (Woodard, Dunlosky & Salthouse, 1999).

## **Capítulo 3. Memoria episódica**

### **3.1 Definición de memoria**

Se ha definido a la memoria como la conservación de la información sobre una señal luego de que la acción de la señal ha desaparecido; o bien como la habilidad de guardar información sensorial para su posterior recuperación como imágenes, pensamientos e ideas; lo cual requiere de aprendizaje desde un punto de vista cognitivo. Así un sistema cognitivo de memoria estaría hecho de representaciones neurales guardadas de los estímulos, las cuales pueden ser primero reconocidas y luego conectadas para crear asociaciones (Petri, 1994).

Existen diferentes etapas en la memoria: una fase de registro, en la cual el sujeto recibe la información, una fase de codificación o de conservación de la información y una fase de evocación o de recuperación de la memoria. El tiempo que retenemos la información puede variar desde segundos (como en la retención de dígitos), hasta semanas o años (como en nuestros recuerdos de la infancia).

### **3.2 Tipos de memoria**

La memoria no es una sola o de un solo tipo, existen diferentes tipos de memoria, cada uno dependiente de diferentes estructuras cerebrales y con diferentes funciones adaptativas: memoria de corto y memoria de largo plazo (distinción basada en el tiempo) y memoria verbal, visual, auditiva, táctil o motora, de acuerdo con la modalidad sensorial en la que se presente el estímulo. Es preciso también distinguir la memoria semántica de la episódica. Esta última corresponde a las memorias de la vida diaria seleccionadas según su valor afectivo, y se organizan alrededor de un eje biográfico espaciotemporal, propio de cada individuo (Nyberg et al., 2000), es una función psicológica compleja asociada con el acto consciente de recordar información concreta y sobre experiencias personales. Inversamente, la memoria semántica corresponde a los aprendizajes culturales mediados por símbolos, sin referencia personal, que varían en función del nivel cultural, el país y la época. (Balthazar et al., 2010).

Así como no existe un solo tipo de memoria, no es una sola estructura cerebral la involucrada en estos procesos. Junto con el lóbulo temporal medial el hipocampo, son indispensables para la consolidación de nueva información. Otras estructuras como la corteza prefrontal están involucradas en la construcción de las memorias y el recuerdo (Balthazar et al., 2010). A continuación, se presenta un esquema en donde se resumen los tipos de memoria y algunas estructuras cerebrales asociadas a estas funciones (Tabla 4):

Tabla 4

*Tipos de memoria*

Declarativa	No declarativa
Recuerdos sobre hechos o eventos	Condicionamiento clásico (cerebelo)
Semántica (lóbulo temporal medial)	Condicionamiento emocional (amígdala)
Episódica (lóbulo temporal medial)	Aprendizaje de hábitos (neostriado)
	Priming (neocorteza)

Modificado de: *Neurología de la conducta y neuropsicología*, Peña-Casanova, J., 2007, p. 296-300.

### 3.3 Cambios en memoria episódica asociados al envejecimiento

De manera específica, la disminución del desempeño en tareas de memoria y otras habilidades cognitivas en adultos mayores, pueden ser atribuidas a una disminución en la agudeza sensorial y a la velocidad de procesamiento, lo que genera que las tareas no sean completadas de manera correcta, o bien que exista una pérdida de información, lo que limitaría la posibilidad de codificación de la misma. Además, los adultos mayores (AM) son más sensibles a la interferencia, requieren de mayor tiempo para tomar ventaja de los ensayos de repetición, tienen una reducción de recursos de asociación y son menos capaces de iniciar de forma espontánea estrategias de codificación, lo que resulta en un pobre desempeño en las pruebas de memoria y mayor susceptibilidad de tener recuerdos o reconocimientos erróneos (Grady & Craik, 2000).

Aunque el envejecimiento tiene efectos sobre la memoria, no todas los tipos de memoria cambian de la misma forma. Se ha encontrado la presencia de gradientes positivos en la memoria semántica conforme aumenta la edad de los AM. Por otra parte, formas de memoria como el *priming* y la memoria de procedimientos cambian poco en etapas finales de la adultez. La memoria episódica por su parte es considerada como la forma de memoria que se ve más afectada por el envejecimiento de un individuo. De manera similar la memoria de trabajo sufre un declive en edades avanzadas (Christensen, 2001; Harada et al., 2013).

Blachstein y Vakil (2016), analizaron cambios en una tarea de aprendizaje verbal dependiendo del grupo de edad al que pertenecieran los sujetos israelíes, utilizando los datos normativos de la prueba de aprendizaje verbal de Rey (RAVLT). Se analizó el desempeño de niños entre 8 y 17 años y en adultos de entre 20 y 91 años de edad. Este grupo de trabajo reportó que la tasa de aprendizaje, es decir el número de palabras recordadas en cada ensayo, aumenta conforme pasan los cinco ensayos y que estos resultados se modifican según la edad. De manera que el grupo que tiene un desempeño más alto son aquellos que se encuentran en las edades de 20 a 29 años, mientras que los grupos en edades de 8 a 10 años y de 60 a 69 años recordaron un menor número de palabras en comparación con los adultos jóvenes. El grupo de edad en el que se refiere el menor número de palabras recordadas son aquellos que tienen más de 70 años. De manera similar los niños y los adultos mayores son los que olvidan un mayor número de las palabras previamente aprendidas. En general se reporta que los adultos mayores tienen un perfil de aprendizaje más estable que los otros grupos de edad, sin embargo, olvidan más palabras y también hay una mayor tendencia a incluir palabras que no estaban en la lista original. Otra medida en la que los adultos mayores muestran un peor desempeño es el número de palabras recordadas en el primer ensayo, la cual refleja una disminución en el uso de procesos asociativos. Estos autores proponen que los resultados pueden deberse a un déficit asociativo o a un uso menos efectivo de estrategias de aprendizaje por parte de los grupos de mayor edad (Blachstein & Vakil, 2016).

Cuando un individuo no es capaz de recordar la información puede ser debido a que la información no fue codificada o almacenada en la memoria. Otra alternativa es que el individuo no pueda recuperar la información aprendida (Krendl, Ambady, & Kensinger 2015).

### **3.4 Evaluación de la memoria episódica en adultos mayores**

Se ha distinguido entre dos tipos de memoria episódica, la anterógrada y la retrógrada y a su vez en la evaluación de las funciones cognitivas también debe diferenciarse entre las modalidades auditivas y visuales. La memoria episódica anterógrada se evalúa mediante tareas de aprendizaje, como puede ser el recuerdo de textos o el aprendizaje de listas de palabras. La memoria retrógrada se evalúa a través del recuerdo de acontecimientos autobiográficos, sin embargo, este tipo de tareas no siempre son confiables debido a la falta de una fuente que corrobore los datos que los pacientes están dando (Peña-Cassanova, 2007).

Dado que el deterioro en la memoria es una característica de las demencias desde hace unos años la investigación se ha enfocado en tratar de utilizar diferentes medidas neuropsicológicas para la identificación temprana de los sujetos que están en riesgo de desarrollar demencia. Si bien la memoria episódica no ha sido la única función cognitiva que se ha identificado como un buen indicador del deterioro cognitivo característico de las demencias, junto con las funciones ejecutivas, es uno de los más reportados en la literatura, dado que no solo es un signo patognomónico de esta enfermedad, si no también uno de los signos más tempranos en aparecer. En estudios longitudinales la evaluación de la memoria ha probado ser útil para la identificación de pacientes que se encuentran en etapas incipientes de la enfermedad o incluso en identificar a aquellos que desarrollaran el síndrome hasta 10 años antes de que se presenten los síntomas clínicos (Albert et al., 2001; Chen et al., 2001; Schmid et al., 2013; Tierney et al., 2005; Weaver et al., 2006).

Dentro de la evaluación de la memoria episódica se encuentran las tareas de aprendizaje verbal en donde generalmente se presenta una lista de palabras durante diferentes ensayos y su recuerdo en cada uno de ellos, para generar de esta manera una curva de aprendizaje a través de los ensayos y posteriormente una evaluación del recuerdo de estas palabras luego de una tarea de interferencia (Blachstein & Vakil, 2016). Se ha reportado que esta forma de evaluación de la memoria tiene altos niveles de sensibilidad y especificidad para detectar enfermedades que generan problemas de memoria tales como el deterioro cognitivo leve, la enfermedad de Alzheimer y epilepsia del lóbulo temporal (Gavett et al., 2012). En muchas ocasiones los puntajes de recuerdo diferido son reportados como buenos predictores del desarrollo de demencia tipo EA, tanto en población abierta como en personas con deterioro cognitivo leve. En comparación con el reconocimiento de las palabras, otra forma de evaluar la lista de aprendizaje, el recuerdo diferido representa una mayor demanda de recursos de recuperación, por lo que es muchas veces más sensible a problemas en la memoria y mejor indicador de problemas en la codificación o consolidación de la misma (Backman et al., 2004; Bastin & Salmon, 2014).

Los test que evalúan la memoria a largo plazo son los que presentan una mayor sensibilidad para el diagnóstico neuropsicológico de la demencia, como lo es el caso de la lista de palabras del CERAD (Nitrini et al., 2004), aunque es una prueba que se ve influenciada por la escolaridad y la cultura, si se presenta de manera auditiva a los participantes, es una buena herramienta de evaluación (Callahan et al., 1996; Nitrini et al., 2004).

### **3.5 Lista de aprendizaje de palabras del CERAD**

El CERAD (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*) fue fundado en 1986 con el objetivo de estandarizar evaluaciones confiables y válidas para la enfermedad de Alzheimer en diferentes centros de los Estados Unidos de América. Consta de cuatro evaluaciones generales: clínica, neuropsicológica, neuropatológica y de neuroimagen (Fillenbaum et al., 2008). Dentro de la batería neuropsicológica utilizada en este programa se encuentra una lista de aprendizaje de palabras, de la cual se evalúa el recuerdo diferido y reconocimiento de las palabras. Esta tarea permite la evaluación de la memoria de recuerdo libre y la capacidad de aprender nueva información verbal; consiste en la presentación de una lista de diez palabras durante tres ensayos y el recuerdo diferido de dichas palabras luego de una tarea de interferencia que dure de cinco a ocho minutos (Lamberty, Kennedy, & Flashman, 1995)

Este test neuropsicológico fue validado originalmente en una población norteamericana con alto grado de escolaridad (Morris et al., 1989), sin embargo, hay estudios que se dedicaron a probar su utilidad en otro tipo de poblaciones. En 1999, Unversagt y colaboradores, probaron la utilidad clínica de la batería en una muestra de participantes cognitivamente sanos y pacientes con demencia de una población originaria de Jamaica, de un área semi-rural. Este grupo de trabajo encontró que en personas cognitivamente sanas, con puntuaciones bajas, la utilidad diagnóstica es baja, pero concluyen que es una batería eficaz en la discriminación de demencia, siendo la lista de aprendizaje de palabras del CERAD una de las dos pruebas que mejor discriminan entre los grupos, seguida del test de denominación de Boston (Unverzagt et al., 1999). El estudio, fue realizado con el objetivo de conocer el grado en que las variables sociodemográficas afectan el desempeño en la batería neuropsicológica del CERAD en una muestra de afroamericanos sanos mayores de 65 años. Este grupo reporta que la muestra de este estudio es más vieja y con menor grado de escolaridad a la muestra en la que se reportan los datos normativos originales reportados (Morris et al., 1989). Se reportó de manera específica, que el test de Denominación de Boston y la lista de aprendizaje de palabras se ven afectados por características sociodemográficas, siendo la escolaridad la variable más influyente, de manera que un mayor nivel educativo caracteriza a las personas con mejor desempeño. Por otra parte, la variable de edad tiene efectos solo en los índices de memoria. Como parte de las conclusiones del estudio el grupo de trabajo plantea que es necesario ajustar el punto de corte del recuerdo diferido en poblaciones que tengan mayor edad y menos educación,

además de reportar que el puntaje de “*savings*” sería el más útil como herramienta diagnóstica al estar menos afectado por edad y educación que otros índices (Unverzagt et al., 1999).

Por parte del grupo de investigación en demencias 10/66 en 2009 Sosa y cols. publicaron los datos normativos de la batería cognitiva utilizada en este estudio para cinco países de América Latina (Cuba, República Dominicana, Perú, Venezuela y México), China e India. En análisis se enfoca en las siguientes pruebas de la batería: 1) la evaluación global cognitiva del CSI-D; 2) la lista de aprendizaje de palabras adaptada del CERAD (recuerdo inmediato y recuerdo diferido); 3) fluencia verbal semántica con la categoría de animales. Los resultados reportados son de 13,649 adultos mayores sin diagnóstico de demencia divididos en cuatro grupos de edad y cinco grupos según su grado educativo. Las personas de mayor edad y menor nivel educativo tuvieron un peor desempeño en las tres medidas cognitivas en todos los centros. En general en las dos puntuaciones de la lista de palabras (aprendizaje y recuerdo diferido) se observó un peor desempeño en aquellos que pertenecían a áreas rurales en comparación con los provenientes de áreas urbanas. Los hallazgos específicos en nuestro país muestran que para el recuerdo inmediato, el número de palabras recordadas disminuye conforme aumenta la edad y aumenta en los participantes con mayor escolaridad; las mujeres de áreas urbanas tienen un mejor desempeño mientras que los hombres de áreas rurales presentan puntuaciones más bajas en esta tarea. Por otra parte, en el recuerdo diferido, los resultados son semejantes en cuanto a la influencia de las variables edad y escolaridad, en conjunto las mujeres urbanas muestran el mejor desempeño y los hombres de áreas urbanas el peor desempeño (Sosa et al., 2009).

## **Planteamiento del problema**

Considerando que la demencia es una enfermedad cada vez más frecuente y para la cual no existe un tratamiento que detenga su curso, es importante la identificación temprana de las personas que podrían padecer el síndrome. Con este fin diversos estudios han caracterizado que algunas variables sociodemográficas como la edad, el sexo, el bajo nivel educativo y un nivel socioeconómico bajo son factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Así mismo otros problemas de salud como la depresión, los problemas de sueño, los eventos vasculares, la diabetes y los problemas conductuales se han asociado también al deterioro cognitivo, ya sea como agravantes o como factores de riesgo para demencia. Los marcadores cognitivos son parte de esta línea de investigación que busca la identificación temprana de sujetos en riesgo de desarrollar la enfermedad, con pruebas de fácil acceso y no invasivas a los pacientes para así brindar a los afectados una atención oportuna y adecuada. En particular las pruebas de memoria semántica, entre las que destaca la tarea de aprendizaje verbal y la evaluación de su correspondiente recuerdo diferido.

Bajo este marco la pregunta de investigación del presente trabajo es:

¿Existe una relación entre el desempeño en una prueba de aprendizaje verbal y la incidencia de deterioro cognitivo leve y de demencia en adultos mayores a tres años de seguimiento?

## **Justificación**

La transición demográfica por la que está atravesando la población mundial ha llevado a un aumento en el porcentaje de adultos mayores y con ello a una mayor prevalencia de enfermedades crónicas o degenerativas como la demencia. La demencia es una de las enfermedades que genera mayor gasto a nivel mundial y al no existir un tratamiento para detener su desarrollo es necesario estudiar indicadores de etapas tempranas de la enfermedad.

Las pruebas cognitivas que evalúan el aprendizaje verbal han mostrado ser herramientas útiles para identificar sujetos en riesgo de demencia, además de ser de fácil acceso y no invasivas en los pacientes; su uso en estudios longitudinales ha mostrado efectividad en la identificación de participantes que progresarán a un diagnóstico de demencia en poblaciones anglosajonas y europeas.

Utilizar herramientas de bajo costo adaptadas a las características de nuestra población podría facilitar la identificación en sujetos en riesgo de desarrollar demencia incluso años antes de la presencia de los síntomas clínicos, en escenarios de atención primaria y con ello, se podrían desarrollar estrategias de intervención, lo cual representaría un beneficio para los pacientes, las familias y la sociedad.

## **Objetivos**

### *General*

Describir el desempeño en una tarea de aprendizaje verbal de adultos mayores sin deterioro cognitivo y analizar su relación con la incidencia de deterioro cognitivo leve o demencia a tres años de seguimiento.

### *Específicos*

Describir las características sociodemográficas (edad, sexo, escolaridad, analfabetismo y zona de residencia) de los adultos mayores al inicio del seguimiento.

Describir el desempeño en el recuerdo inmediato, recuerdo diferido, aprendizaje total y porcentaje de recuerdo de una lista de aprendizaje de palabras.

Describir la frecuencia de problemas de salud (síntomas depresivos, antecedentes de accidentes cerebrovasculares, diabetes, problemas de sueño y síntomas neuropsiquiátricos) conocidos como factores de riesgo para deterioro cognitivo o demencia.

Analizar la asociación del desempeño cognitivo, las características sociodemográficas y problemas de salud como factores protectores o de riesgo con la incidencia de deterioro cognitivo leve o demencia.

## **Hipótesis**

Al ser los indicadores de desempeño en tareas de memoria como recuerdo inmediato, recuerdo diferido, aprendizaje total y porcentaje de recuerdo útiles para identificar sujetos en riesgo y pronosticar deterioro cognitivo, el rendimiento en estas pruebas es diferencial entre los participantes sanos, los que progresan a deterioro cognitivo leve y demencia.

## Método

### *Diseño*

Es un estudio no experimental, longitudinal de análisis evolutivo de grupo (cohorte) (Hernández Sampieri, 2010)

### *Población*

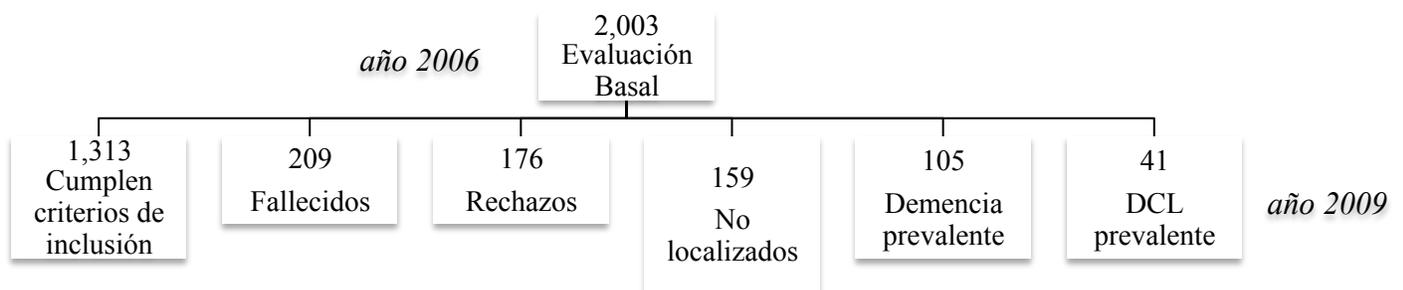
De un universo de 2003 participantes de la evaluación basal, en el seguimiento a tres años 209 AM fallecieron, 176 rechazaron su participación y 159 no se pudieron localizar. Se excluyeron participantes que en la evaluación basal cumplieran con los criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve y que cumplieran con los criterios diagnósticos para demencia.

### *Muestra*

Se analizaron los datos de 1313 participantes, de los cuales 1131 se mantuvieron cognitivamente sanos (CS) al final del seguimiento a tres años; 62 desarrollaron deterioro cognitivo leve (DCL) y 120 resultaron casos incidentes de demencia (D), según los criterios diagnósticos presentados en Anexo 1 y Anexo 2.

### Figura 1

*Diagrama del estatus de los participantes de la cohorte en la evaluación basal (año 2006) y el seguimiento (año 2009).*



## **Criterios de selección**

### *Criterios de inclusión*

- Adultos mayores de 65 años y más
- Sexo indistinto
- Participantes que cuenten con evaluaciones completas al inicio y al final del seguimiento a tres años.

### *Criterios de exclusión*

- Participantes que cumplan con los criterios diagnósticos para demencia según el algoritmo del grupo 10/66 o los criterios diagnósticos del DSM-IV en la evaluación basal (Prince et al., 2008)
- Participantes que cumplan con los criterios diagnósticos para deterioro cognitivo leve de la clínica Mayo (Sosa et al., 2012) en la evaluación basal.
- Información incompleta de los participantes en las pruebas cognitivas o que impida establecer la presencia/ausencia de deterioro cognitivo o demencia al inicio o al final del seguimiento.

### *Procedimiento*

El presente trabajo es un análisis de los datos obtenidos por el Grupo de Investigación en Demencias 10/66 en México, en un seguimiento cuya evaluación basal se realizó entre diciembre de 2005 y julio de 2007. La primera fase (basal), inició con un censo puerta a puerta en dos zonas: a) urbana, en la delegación Tlalpan, cuatro AGEBS (Áreas Geoestadísticas Básicas, delimitadas por el INEGI) de la delegación Tlalpan, y b) rural, en el estado de Morelos (ocho pueblos de los municipios de Tepoztlán y Huitzilac). Una vez identificados los posibles participantes (adultos de 65 años y más) se extendía una invitación a participar en el estudio. Los adultos mayores que aceptaron participar completaban una evaluación con tres fuentes de información: a) una entrevista semi-estructurada al participante, que incluyó una evaluación cognitiva; b) examinación física por parte de un médico y c) entrevista a un informante o cuidador. En la segunda fase (seguimiento), mediante la información de contacto, previamente recolectada, se rastreó a los adultos mayores que formaron parte de la evaluación basal para la aplicación de las mismas evaluaciones. Esta segunda evaluación se realizó entre 2008 y 2010, con el mismo procedimiento para las zonas urbana y rural.

- El Grupo de Investigación en Demencias 10/66.

Fue fundado en el año 1998, está formado por un conjunto de investigadores y clínicos del campo de las demencias. Recibe su nombre del porcentaje de la investigación epidemiológica a nivel mundial llevada a cabo en países de ingreso mediano y bajo en el campo de las demencias (10.0%) y la cantidad de personas afectadas por esta enfermedad a nivel mundial que vivían en esos países (66.0%), cuando se fundó el grupo (Prince et al., 2007). Es coordinado en el Kings College de Londres y sus objetivos principales son: generar investigación de calidad en torno a las demencias en países de ingreso económico medio o bajo; usar esos datos para hacer análisis comparativos de la prevalencia e incidencia de demencia, sus costos asociados y factores de riesgo; confirmar la validez predictiva de los diagnósticos de demencia y deterioro cognitivo según el algoritmo desarrollado por el grupo. Este grupo tiene presencia en diversos países de ingreso económico medio y bajo y realiza estudios poblacionales en: India, China, Nigeria, Cuba, Republica Dominicana, Brasil, Venezuela, México, Puerto Rico y Perú. (Prince et al., 2007).

### *Instrumentos*

- Evaluación cognitiva - Community Screening Interview for Dementia (CSI-D)

Consiste en una entrevista estructurada, en dos partes, una entrevista directa y una entrevista indirecta a un informante, como una referencia del funcionamiento cognitivo del adulto mayor, mediante la evaluación de sus actividades de la vida diaria, actividades laborales y relaciones sociales. Este instrumento de tamizaje para demencia fue creado para su uso con muestras provenientes de diferentes entornos lingüísticos y socioeconómicos (Hall et. al, 1993). Demostró ser útil en la discriminación entre personas con demencia y cognitivamente sanas en estudios poblacionales: dos llevados a cabo en Canadá, uno con población caucásica y el otro con miembros de la tribu Cree; uno en afroamericanos residentes de Indianápolis en EUA; otro en una comunidad rural en Nigeria y finalmente en un estudio con participantes jamaquinos residentes de una comunidad de ascendencia africana en Kingston (K. S. Hall et al., 2000). Además, ha sido validado transculturalmente en países de ingreso económico medio y bajo, ha mostrado no verse afectado por la escolaridad (Prince et al., 2011) (Prince, Acosta, Chiu, Scazufca, & Varghese, 2003). Este instrumento proporciona una estimación del desempeño cognitivo global mediante la evaluación de la orientación en lugar y en tiempo, comprensión, memoria, denominación, praxias y pensamiento abstracto (Hall et. al, 1993).

- Aprendizaje de palabras

El instrumento cognitivo utilizado incluye una tarea de aprendizaje de palabras, en la cual se evalúa el recuerdo inmediato y el recuerdo diferido de diez palabras. Esta tarea permite la evaluación de la memoria de recuerdo libre y la capacidad de aprender nueva información verbal. De entre las diversas propuestas para la administración de esta prueba en este trabajo se utiliza la del CERAD, que considera, desde su primer descripción, la posibilidad de distinguir con base en sus puntajes, entre pacientes con EA y adultos mayores cognitivamente sanos (Morris et al., 1989). La lista de palabras del CERAD consiste de 10 palabras no relacionadas semánticamente, que se proporcionan con un intervalo de un segundo entre cada palabra. Se presenta esta lista durante tres ensayos, después de cada ensayo se le pide al participante que repita las palabras, para evaluar el recuerdo inmediato y generar una curva de aprendizaje. Posteriormente, se evalúa el recuerdo diferido de las palabras luego de una tarea de interferencia que dure de cinco a ocho minutos. Una adaptación realizada por el 10/66 en la aplicación de esta prueba consiste en que para todos los sujetos la lista es leída en voz alta por el examinador lo que la hace más apropiada como instrumento diagnóstico al disminuir de esta manera la afectación del desempeño por escolaridad o lecto-escritura (Unverzagt et al., 1999).

En relación al uso de esta tarea para distinguir entre sujetos con deterioro cognitivo y sin él, Welsh y colaboradores introducen el análisis del porcentaje de recuerdo o “savings” como parte de la lista de aprendizaje verbal, este indicador consiste en el número de palabras recordadas correctamente en el recuerdo diferido en comparación con las recordadas en el tercer ensayo de aprendizaje (Welsh, Butters, Hughes, Mohs, & Heyman, 1991). En el presente trabajo los tres puntajes de la tarea que fueron analizados son: 1) el aprendizaje de palabras conceptualizado como el número de palabras recordadas correctamente en los tres ensayos; 2) el recuerdo diferido entendido como el número de palabras recordadas después de la tarea de interferencia y 3) los “savings” que se obtienen de la división del total de palabras correctamente evocadas en el recuerdo diferido entre el número de palabras evocadas en el tercer ensayo. Mediante el cálculo de esta puntuación es posible tener el porcentaje de recuerdo, en el recuerdo diferido con respecto al último ensayo de aprendizaje y funciona como un indicador de la tasa de olvido (Welsh et al., 1991).

La lista de palabras del CERAD consiste de 10 palabras no relacionadas semánticamente, presentadas al participante en una hoja impresa, en cada uno de los tres ensayos con un intervalo de un segundo entre

cada palabra. Se dicta esta lista en tres ensayos, después de cada uno se le pide al participante que diga las palabras que recuerde para evaluar el recuerdo inmediato. Posteriormente, se evalúa el recuerdo diferido de las palabras luego de una tarea de interferencia que dure de cinco a ocho minutos.

Tabla 5

*Operacionalización de las variables*

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Operacionalización</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categorías</b>	<b>Estadístico de análisis</b>
Sexo	Condición biológica que distingue a los miembros de una especie.	Sexo biológico del individuo	Cualitativa Nominal	Hombre/ Mujer	Chi cuadrada ( $X^2$ )
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del participante hasta el momento de la evaluación basal	Años cumplidos. Esta es verificada mediante: el interrogatorio al participante, al informante y la consulta de un documento oficial.	Cualitativa Ordinal	Grupos de edad: 64-69 70-74 75-79 80+	Chi cuadrada ( $X^2$ )
Escolaridad	Período de instrucción escolar formal.	Número de años de escolaridad concluidos y acreditados al momento de la evaluación.	Cualitativa Ordinal	Grupos de escolaridad: Nula Primaria Primaria incompleta Secundaria o más	Chi cuadrada ( $X^2$ )
Analfabetismo	Incapacidad para realizar una tarea de lectoescritura.	Autorreporte de la incapacidad de leer el periódico o una carta.	Cualitativa Nominal	Presencia o ausencia de analfabetismo	Chi cuadrada ( $X^2$ )
Zona de residencia	Contexto sociocultural específico en que habita un individuo, que cuenta con ciertas características de infraestructura en servicios, salud, alimentación, educación, etc.	Lugar de residencia del adulto mayor	Cualitativa Nominal	Urbana o rural	Chi cuadrada ( $X^2$ )
Deterioro cognitivo leve incidente	Desarrollo de una disminución en el desempeño cognitivo, sin compromiso en la funcionalidad del individuo	Desarrollo de deterioro cognitivo leve según los criterios diagnósticos de la Clínica Mayo entre la evaluación inicial y el seguimiento	Cualitativa Nominal	Presencia o ausencia de deterioro cognitivo leve incidente	Chi cuadrada ( $X^2$ )
Demencia incidente	Diagnóstico clínico de demencia de nuevo establecimiento, que implica el deterioro progresivo de las	Desarrollo de demencia según los criterios del algoritmo 10/66 o del DSM-IV entre la	Cualitativa Nominal	Presencia o ausencia de demencia incidente	Chi cuadrada ( $X^2$ )

Variable	Definición	Operacionalización	Tipo de variable	Categorías	Estadístico de análisis
	funciones cognitivas que afecta las actividades de la vida diaria del adulto mayor	evaluación inicial y el seguimiento			
Aprendizaje de palabras en tres ensayos	Proceso de consolidación de la memoria en cada uno de los tres ensayos	Número palabras recordadas en cada uno de los tres ensayos de aprendizaje	Cuantitativa Discreta	0 a 10 para cada uno de los tres ensayos	Análisis de varianza de una sola vía (ANOVA)
Aprendizaje total de palabras	Proceso de consolidación de la memoria acumulada en los tres ensayos	Suma del total palabras recordadas en los tres ensayos de la prueba de aprendizaje	Cuantitativa Discreta	0 a 30	Análisis de varianza de una sola vía (ANOVA)
Recuerdo diferido	Evocación de la memoria verbal	Total de palabras recordadas por el participante luego de tareas de interferencia	Cuantitativa Discreta	0 a 10	Análisis de varianza de una sola vía (ANOVA)
Alteraciones en aprendizaje	Problemas en el proceso de codificación y almacenamiento de la información	Rendimiento en el aprendizaje total de una desviación estándar o más por debajo de lo correspondiente a la edad y escolaridad de cada individuo	Cualitativa Nominal	Presencia o ausencia	Chi cuadrada ( $\chi^2$ )
Porcentaje de recuerdo o <i>savings</i>	Porcentaje de recuerdo libre de un individuo de material previamente aprendido	Cociente del número de palabras evocadas en el recuerdo diferido entre el total de palabras evocadas en el tercer ensayo multiplicado por 100.	Cuantitativa Continua	Porcentaje de palabras recordadas (0% a 100%)	Chi cuadrada ( $\chi^2$ )
Síntomas depresivos	Alteraciones del estado de ánimo que cumplen o no criterios clínicos de depresión y que interfieren en la funcionalidad de los individuos, entre los que se encuentran sentimientos de tristeza, llanto, pérdida de interés, entre otros.	Presencia de síntomas depresivos clínicamente significativos evaluados mediante la escala de depresión geriátrica EURO-D.	Cualitativa Nominal	Punto de corte de $\geq 4$ identifica casos de probable depresión	Chi cuadrada ( $\chi^2$ )
Antecedentes de accidentes cerebro-vasculares	Historia de interrupción o reducción del suministro de sangre al cerebro, lo cual hace que el tejido cerebral	Autorreporte	Cualitativa Nominal	Presencia o ausencia de antecedentes de ACV	Chi cuadrada ( $\chi^2$ )

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Operacionalización</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categorías</b>	<b>Estadístico de análisis</b>
	sufra daños irreversibles por la ausencia temporal de oxígeno y nutrientes.				
Diabetes	Alteraciones en metabolismo de la insulina y la glucosa en sangre	Niveles de glicemia en ayuno, $\geq 126$ mg/dl; o autorreporte de diabetes mellitus	Cualitativa Nominal	Presencia o ausencia de diabetes en la evaluación basal	Chi cuadrada ( $\chi^2$ )
Problemas de sueño	Alteración en el patrón de sueño durante el último mes	Autorreporte de problemas de sueño en el último mes.	Cualitativa Nominal	Presencia o ausencia de problemas sueño	Chi cuadrada ( $\chi^2$ )
Síntomas neuro-psiquiátricos	Presencia de síntomas conductuales y psicológicos identificados como riesgo para demencia incidente.	Variable aditiva con cinco síntomas: delirios, alucinaciones, depresión, ansiedad o conducta motora aberrante evaluados mediante el Inventario Neuro-Psiquiátrico (versión cuestionario)	Cualitativa Ordinal	Presencia de 0-1 síntoma; 2 síntomas ó 3 o más de síntomas neuro-psiquiátricos	Chi cuadrada ( $\chi^2$ )

## Consideraciones éticas

Previo a cada una de las evaluaciones se obtuvo la aceptación a participar en el estudio por medio de consentimiento informado, el proyecto fue autorizado por los comités de bioética e investigación del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” y del Kings College de Londres, Inglaterra.

## Análisis estadístico

Se clasificó a los sujetos de acuerdo a la presencia o ausencia de deterioro cognitivo leve o demencia en el seguimiento, conformando tres grupos: cognitivamente sanos, deterioro cognitivo leve incidente o demencia incidente. Con base en esta agrupación se describen y comparan las características sociodemográficas, clínicas y el desempeño cognitivo (recuerdo inmediato, recuerdo diferido, aprendizaje total, alteraciones en aprendizaje y savings) de los participantes.

Para la descripción de las variables se utilizaron medidas de resumen y variabilidad de acuerdo al nivel de medición de las variables. Se consideraron estadísticamente significativos valores correspondientes a un error alfa iguales o menores a 0.05. Una vez identificadas las variables asociadas al desarrollo de demencia o deterioro cognitivo se emplearon modelos de Poisson con intervalos de confianza robustos para estimar de manera multivariada la asociación de dichas características con la incidencia de deterioro cognitivo leve o demencia incidentes, modelando razones de incidencia acumulada. Todos los análisis se realizaron en el programa Stata 14.1.

## Resultados

En las variables sociodemográficas se encuentran diferencias significativas en: edad, escolaridad, analfabetismo y zona de residencia (urbana/rural) entre los participantes sanos y los que desarrollaron demencia (tabla 6). Respecto a la distribución del sexo, el porcentaje de mujeres y hombres entre los grupos no mostró diferencias significativas ( $p=0.176$  y  $p=0.57$ ). En cuanto porcentaje de analfabetismo, los participantes CS y con DCL tienen porcentajes de 19.6% y 19.7%, respectivamente, mientras que en el grupo de demencia incidente el 47.1% era analfabeta ( $p<0.001$ ). Por otro lado, se observa que en el área rural hay un porcentaje más alto de personas con DCL o demencia que en el área urbana, mientras que en el área urbana el porcentaje mayor es para aquellos que permanecen cognitivamente sanos ( $p<0.001$ ).

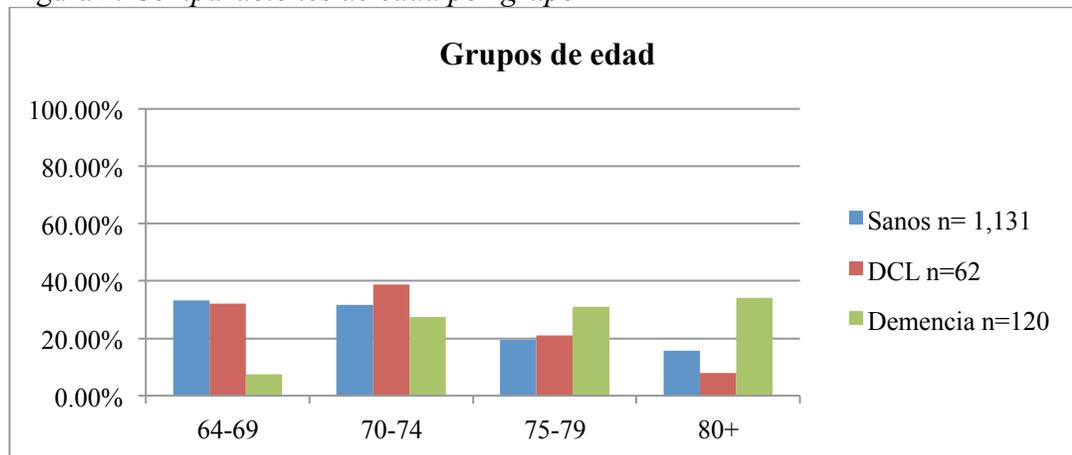
Tabla 6. *Datos descriptivos de las variables sociodemográficas de la muestra en la evaluación basal*

Variable	Categoría	Cognitivamente sanos n=1,131	DCL n=62	Valor $p^{\S}$	Demencia n=120	Valor $p^{\star}$
Sexo	Mujeres	64.90%	56.40%	0.176	67.50%	0.57
	Hombres	35.10%	43.50%		32.50%	
Analfabetismo $\ddagger$		19.60%	19.70%	0.985	47.10%	<0.001
Zona de residencia $\ast\ddagger$	Urbana	54.80%	27.40%	<0.001	35.80%	<0.001
	Rural	45.20%	72.60%		64.20%	

NOTA:  $\ast$ dif sig Sanos vs DCL;  $\ddagger$  dif sig Sanos vs Demencia.  $\S$ comparación AM CS vs DCL.  $\star$ comparación AM CS

De acuerdo a otros resultados incluidos en la figura 2, la mayoría de las personas cognitivamente sanas y los casos incidentes de deterioro cognitivo leve se encuentran en la sexta y séptima década de la vida, mientras que los casos de demencia se encuentran en su mayoría por arriba de los 75 años de edad.

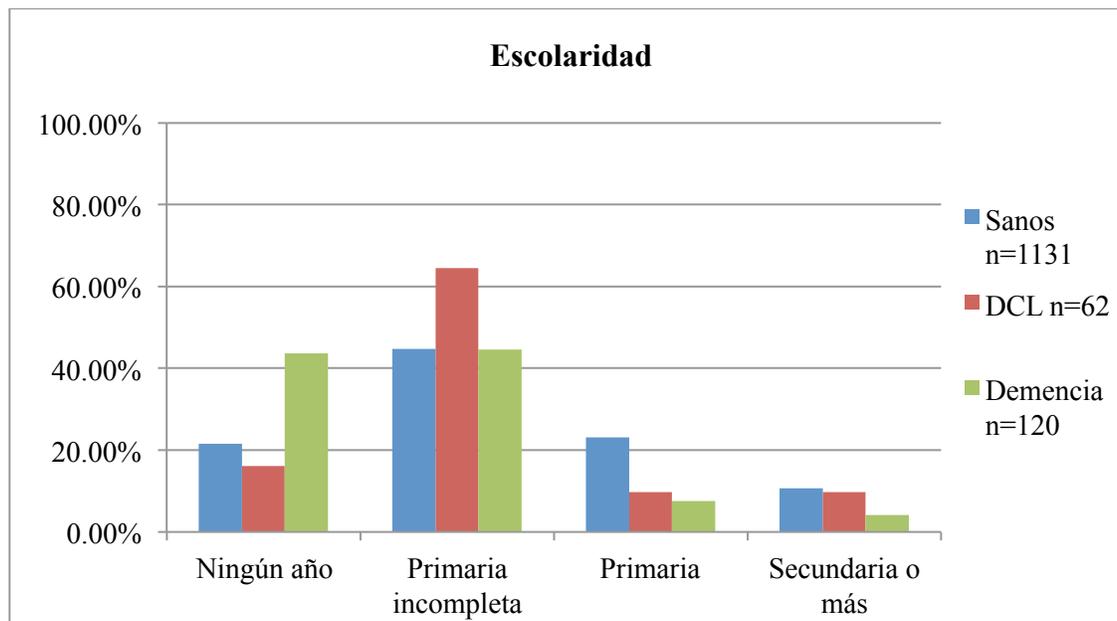
Figura 2. *Comparaciones de edad por grupo*



NOTA: dif sig Sanos vs Demencia  $p<0.001$

Respecto a la escolaridad, en la figura 3 se observa que en el grupo de CS hay una mayor proporción de los participantes con escolaridad de primaria completa o superior en comparación con los otros dos grupos, DCL y demencia, sin embargo, en la muestra en general la escolaridad más frecuente de los participantes es la primaria incompleta o nula.

Figura 3. Comparaciones de escolaridad por grupo



NOTA: \* dif sig Sanos vs DCL  $p=0.014$ ; † dif sig Sanos vs Demencia  $p=0.002$

En las variables cognitivas (tabla 7), mediante el COGSCORE (puntaje cognitivo del instrumento CSI-D) se clasificó a los participantes en dos grupos: sin deterioro cognitivo o con deterioro cognitivo probable, el grupo CS muestra un mayor porcentaje de participantes sin deterioro y un 19.7% con deterioro cognitivo probable. Con respecto al grupo de DCL, un total de 74.2% fueron clasificados sin deterioro y el resto con deterioro cognitivo probable. Para los casos de demencia incidente, en la evaluación basal 63.3% de los participantes eran clasificados con deterioro cognitivo probable; las diferencias solo son significativas entre los CS y los casos de demencia ( $p<0.001$ ). De igual manera en los puntajes de recuerdo inmediato, recuerdo diferido y el total de aprendizaje, los grupos presentan diferencias significativas, siendo los de puntajes más altos los CS, seguidos de los participantes con DCL y con los puntajes más bajos los participantes de demencia incidente ( $p<0.001$ ). Los participantes cognitivamente sanos tienen en un 14.2% alteración en el aprendizaje, seguidos de las personas con DCL, quienes presentan el mayor porcentaje de estas alteraciones en toda la muestra con un 30.7% ( $p<0.001$ ) y los casos de demencia incidente tienen alteraciones en el aprendizaje un 23.3% ( $p=0.008$ ). Otra puntuación de interés relacionada con el aprendizaje verbal fueron los savings, clasificados como

conservados si recordaban el 80% o más de lo que aprendían y como alterados si recordaban < 80% de lo aprendido.

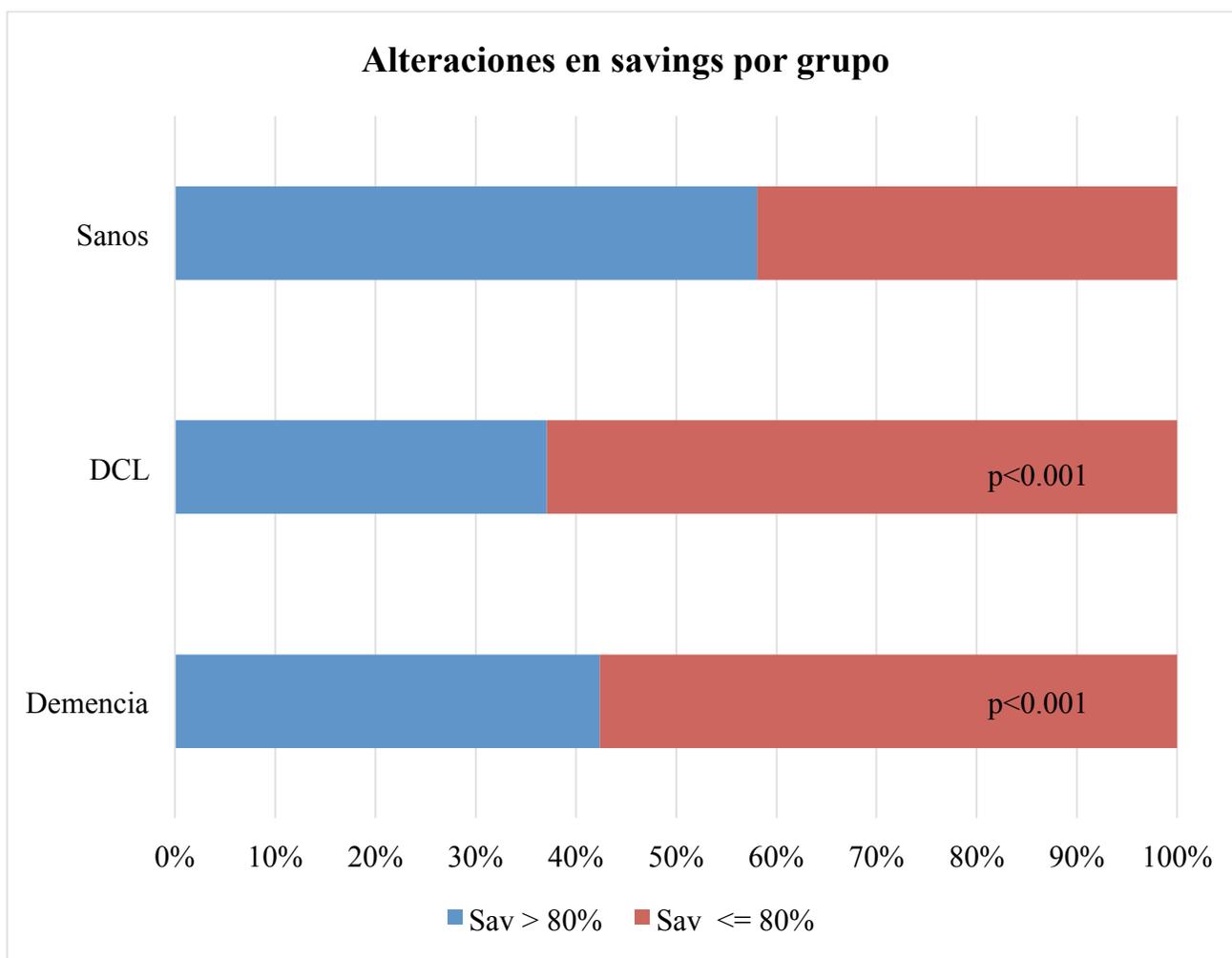
Tabla 7. Datos descriptivos de las variables cognitivas de la muestra en la evaluación basal

Variable	Categoría	Cognitivamente sanos n=1,131	DCL n=62	Valor p <sup>§</sup>	Demencia n=120	Valor p <sup>•</sup>
COGSCORE	Sin deterioro cognitivo	80.30%	74.20%	0.243	36.70%	<0.001
	Deterioro cognitivo probable	19.70%	25.80%		63.30%	
Lista de aprendizaje verbal	Recuerdo inmediato*†	5.66 (1.66)	4.85 (1.61)	<0.001	4.35 (1.50)	<0.001
	Recuerdo diferido*†	4.64 (1.81)	3.5 (1.53)	<0.001	3.01 (2.02)	<0.001
	Aprendizaje total*†	13.52 (3.84)	11.11 (3.61)	<0.001	10.45 (3.44)	<0.001
	Alteración en aprendizaje*†	14.20%	30.70%	<0.001	23.30%	0.008
Savings	≥ 80%	58.10%	37.10%	<0.001	42.40%	<0.001
	< 80%	41.90%	62.90%		57.60%	

NOTA: \* dif sig Sanos vs DCL; † dif sig Sanos vs Demencia. § comparación AM CS vs DCL. • comparación AM CS

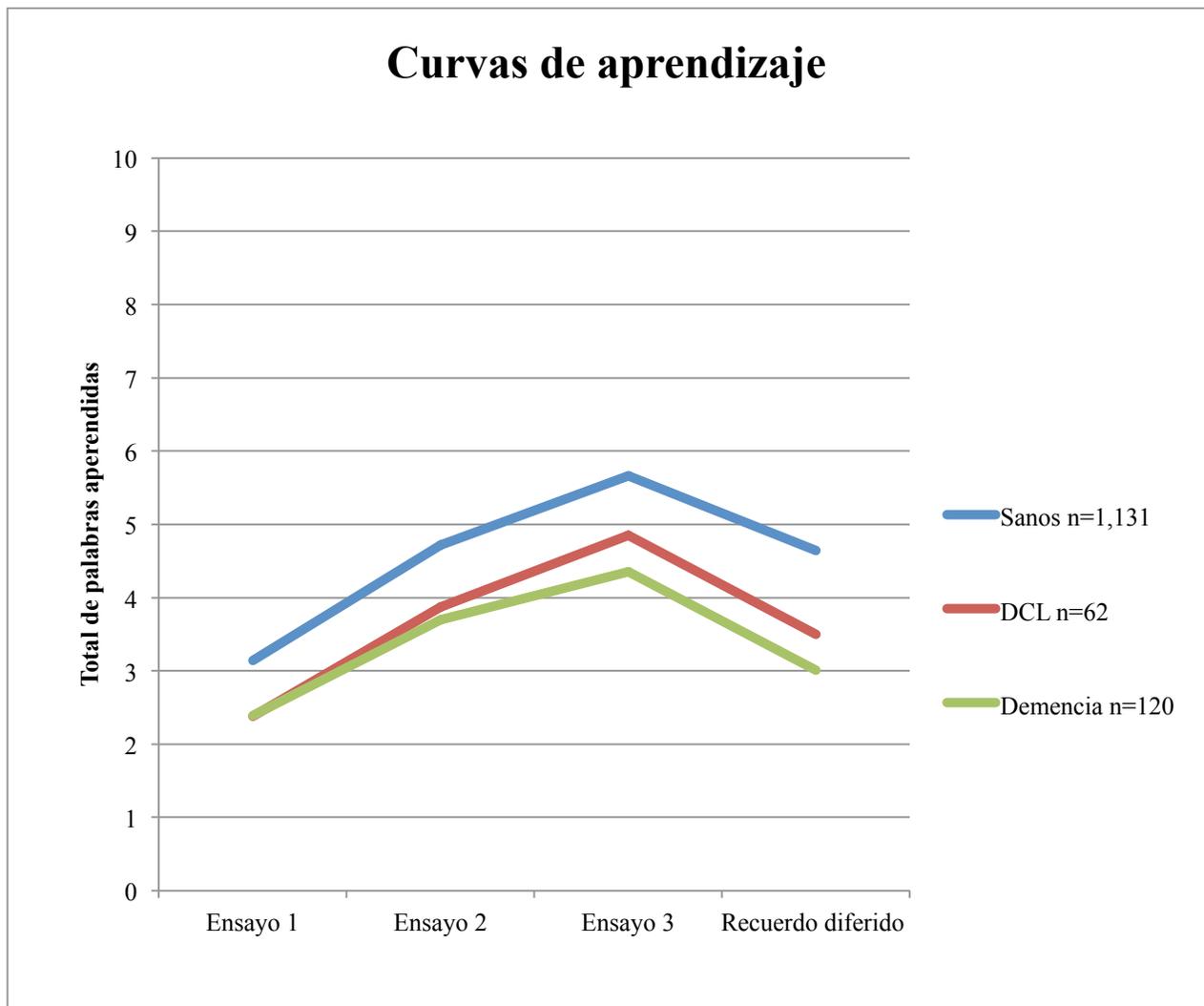
En la Figura 4 se observa de manera gráfica la proporción de participantes que presentan alteraciones en el porcentaje de recuerdo. Hay un menor porcentaje de participantes con alteración en esta puntuación en el grupo de aquellos que permanecen cognitivamente sanos (41.9%), en comparación se observa que un mayor porcentaje de las personas con DCL tienen esta puntuación alterada (62.0%) seguidos por los participantes con demencia (57.63%) y, de igual forma las diferencias entre los grupos mostraron ser significativas ( $p < 0.001$ ).

Figura 4. *Proporción de participantes con savings alterados por grupo*



En la Figura 5 se presentan las curvas de aprendizaje por grupo, tomando en cuenta los tres ensayos y el recuerdo diferido de las palabras. Se puede observar que los participantes CS aprenden un mayor número de palabras en cada ensayo y recuerdan más palabras en el recuerdo diferido con respecto a los otros dos grupos de estudio (DCL y demencia). Por su parte el grupo de participantes con DCL es diferenciado de los participantes con demencia a partir del ensayo dos de la prueba, siendo que aprenden y recuerdan más palabras de aquellos con demencia incidente.

Figura 5. Representación de las curvas de aprendizaje promedio por grupo



En cuanto a la presencia de los problemas de salud considerados como factores de riesgo para el desarrollo de demencia en la tabla 8 se observa que los síntomas depresivos presentan diferencias significativas entre los grupos CS y demencia incidente ( $p=0.006$ ), hay un menor porcentaje de estos síntomas en los CS, seguidos por los casos de deterioro cognitivo leve y los casos de demencia. Los antecedentes de accidente cerebrovascular no muestran diferencias significativas ( $p=0.077$  y  $p=0.155$ ). La presencia de diabetes es diferente en cada uno de los grupos de estudio, siendo el grupo de personas cognitivamente sanas los que presenta un menor porcentaje de la enfermedad, seguidos por los participantes con deterioro cognitivo leve y, al final en un mayor porcentaje los participantes con demencia; estas diferencias son significativas solo para la comparación de AM CS y demencia incidente ( $p=0.009$ ). El análisis de los problemas de sueño muestra una distribución similar a las variables antes reportadas entre los grupos, el grupo con demencia tiene el mayor porcentaje de estas dificultades de sueño, seguido por el grupo con deterioro cognitivo leve y finalmente las cifras más bajas correspondientes al grupo de adultos mayores cognitivamente sanos, no se encontraron diferencias en las comparaciones entre los grupos grupos ( $p=0.106$  y  $p=0.137$ ). Finalmente, la presencia de síntomas neuropsiquiátricos fue agrupada de forma ordinal (0-1 síntoma; 2 síntomas; 3 o más síntomas) para la descripción de estos problemas en cada grupo. Se observa que en los grupos de CS y DCL hay una menor frecuencia de estos problemas, mientras que en el grupo de demencia se observa un mayor porcentaje, siendo estas diferencias significativas con un valor  $p<0.001$ .

Tabla 8. *Datos descriptivos de los problemas de salud de la muestra en la evaluación basal*

Variable	Categoría	Cognitivamente sanos n=1,131	DCL n=62	Valor $p^{\S}$	Demencia n=120	Valor $p^{\bullet}$
Síntomas depresivos $\ddagger$	EURO-D	26.20%	32.30%	0.292	38.10%	0.006
Antecedentes de accidentes cerebrovasculares		5.20%	11.30%	0.077	8.30%	0.155
Diabetes $\ddagger$		24.00%	26.70%	0.641	35.50%	0.009
Problemas de sueño		26.20%	35.50%	0.106	32.50%	0.137
Síntomas neuro-psiquiátricos $\ast\ddagger$	0-1	87.50%	79.00%	<0.001	65.00%	<0.001
	2	9.60%	9.70%		21.70%	
	$\geq 3$	2.80%	11.30%		13.30%	

NOTA:  $\ast$  dif sig Sanos vs DCL;  $\ddagger$  dif sig Sanos vs Demencia.  $\S$  comparación AM CS vs DCL.  $\bullet$  comparación AM CS

Mediante el cálculo de razones de riesgo (RR) en modelos multivariados, se estimó la asociación de cada variable con el DCL y con la demencia incidente a tres años de seguimiento.

En el cálculo de las RR para el DCL incidente se consideraron todas las variables con diferencias significativas en el análisis bivariado, de las cuales únicamente la zona de residencia y los síntomas neuropsiquiátricos mostraron una asociación significativa. En la tabla 9 se presentan las RR crudas y ajustadas para cada puntaje de la lista de aprendizaje de palabras del CERAD, así como su correspondiente intervalo al 95% de confianza (IC95%). Las RR sin ajuste (riesgos simples) del recuerdo inmediato, diferido y el total de aprendizaje oscilan entre 0.76 y 0.85. Las alteraciones en el aprendizaje y en los savings presentan un riesgo de 2.50 (IC95% 1.50-4.20) al comparar AM CS y el grupo de demencia incidente; y un RR de 2.25 (IC95% 1.36-3.72) al compararlos con el grupo DCL. Sin embargo, una vez realizada la estimación controlando por las variables de ajuste (zona de residencia, aprendizaje total y síntomas neuropsiquiátricos), únicamente el recuerdo diferido y los savings se observan asociados significativamente. De manera que una persona CS que recuerde menos del 80% de lo aprendido tiene 2.24 veces más de riesgo de desarrollar DCL en un seguimiento a tres años de manera independiente a la zona de residencia, el aprendizaje total y los síntomas neuropsiquiátricos.

Tabla 9. Razones de incidencia acumulada para deterioro cognitivo leve

	Riesgos simples (IC95%)	Riesgos ajustados (IC95%) <sup>†</sup>
<b>Recuerdo inmediato</b>	0.76 (0.66-0.87)	1.22 (0.88-1.68)
<b>Recuerdo diferido</b>	0.72 (0.64-0.80)	0.81 (0.70-0.94)
<b>Total de aprendizaje</b>	0.85 (0.80-0.90)	-
<b>Alteraciones en el aprendizaje</b>	2.50 (1.50-4.20)	1.07 (0.55-2.10)
<b>Savings ≤ 80%</b>	2.25 (1.36-3.72)	2.24 (1.37-3.66)

NOTA: <sup>†</sup>Ajustados por zona de residencia, aprendizaje total y síntomas neuropsiquiátricos

Posteriormente se estimaron las RR de cada variable estudiada con la incidencia demencia. En los modelos sin ajustar, todas las puntuaciones analizadas de la lista de aprendizaje verbal se encontraron asociadas a la demencia incidente (tabla 10). De manera específica las alteraciones en el aprendizaje y los savings tuvieron una RR de 1.71 (IC95% 1.17-2.53) y 1.77 (IC95%1.25-2.51), respectivamente. Una

vez que se realizó el ajuste del modelo por factores de riesgo conocidos para el desarrollo de demencia como la edad, analfabetismo, zona de residencia, deterioro cognitivo probable (COGSCORE), diabetes, síntomas depresivos y la presencia de síntomas neuropsiquiátricos, únicamente las alteraciones en el aprendizaje no se asociaron a la demencia incidente. En el recuerdo inmediato, por cada palabra aprendida en el ensayo 3, un participante tiene 17% menos riesgo de desarrollar demencia. Para el recuerdo diferido la RR fue de 0.79 (IC95% 0.71-0.87), 21% menos riesgo por cada palabra aprendida, y para el total de palabras aprendidas la RR es de 0.89 (IC95% 0.85-0.94), 11% menos riesgo por cada palabra aprendida. Finalmente, el riesgo al tener alteraciones en los savings ( $\leq 80\%$ ) fue de 1.45 (IC95% 1.02-2.06) en comparación con los saving conservados, por lo que una persona con alteraciones en los savings tiene hasta 45% más riesgo de desarrollar demencia en tres años en comparación con una persona sin dichas alteraciones, independientemente de otros factores de riesgo reportados en la literatura.

Tabla 10. *Razones de incidencia acumulada para demencia*

	Riesgos simples (IC95%)	Riesgos ajustados (IC95%)*
<b>Recuerdo inmediato</b>	0.66 (0.60-0.72)	0.76 (0.68-0.85)
<b>Recuerdo diferido</b>	0.67 (0.61-0.73)	0.79 (0.71-0.87)
<b>Total de aprendizaje</b>	0.83 (0.80-0.86)	0.89 (0.85-0.94)
<b>Alteraciones en el aprendizaje</b>	1.71 (1.17-2.53)	1.50 (0.99-2.18)
<b>Savings <math>\leq 80\%</math></b>	1.77 (1.25-2.51)	1.45 (1.02-2.06)

*NOTA:* \*Ajustados por edad, analfabetismo, zona de residencia, casos COGSCORE, diabetes, síntomas depresivos y síntomas neuropsiquiátricos

## Discusión

En concordancia con lo reportado en otros estudios, en este trabajo se observó que el grupo de adultos mayores que desarrollará demencia a tres años de seguimiento es significativamente mayor en edad al compararse con los participantes cognitivamente sanos, confirmando así que la variable de edad es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de demencia. Del mismo modo, la escolaridad es diferente entre los tres grupos de estudio, de manera que casi un tercio de las personas que permanecen cognitivamente sanas durante el seguimiento tenían escolaridad básica, secundaria o superior, lo cual apoya la hipótesis de que un mayor nivel educativo es un factor protector y/o permite a los individuos compensar los déficits ocasionados por algunas enfermedades cerebrales, siendo potencialmente un indicador de reserva cognitiva (Shafto & Tyler, 2014).

En el desempeño de diversos procesos cognitivos, la escolaridad juega un papel importante, a esta variable se le han atribuido influencias sobre factores como la reserva cognitiva o el uso de estrategias de compensación, ya sea internas o externas al individuo. Se ha documentado que las personas con niveles de escolaridad menores tienen un desempeño más bajo en diversas funciones cognitivas (fluencia verbal, comprensión, cálculo, viso construcción) incluso en grupos de adultos mayores sanos (Unverzagt et al., 1999; Ardila, Ostrosky-Solis, Rosselli & Gómez, 2000; Sosa et al., 2009; Liu, Kuo, Tang, Chau, Ho, Kwok, ... & Chu, 2011). Adicionalmente el uso de estrategias de compensación también es diferente entre personas con escolaridad alta (secundaria o superior) y baja (nivel básico) pues en el caso de los primeros hacen mayor uso de estrategias internas como la práctica o repetición de una actividad o la modificación de las metas, mientras que las personas con menor nivel educativo suelen valerse de elementos externos, como la ayuda de otras personas para enfrentar las demandas que se presentan en el medio (Mayordomo, Sales & Melendez, 2015). En nuestro reporte, incluso considerando los bajos niveles de escolaridad y alfabetización en los participantes (y con ello de manera indirecta el uso de estrategias de compensación y la reserva cognitiva), la evaluación de la memoria episódica se asoció de manera independiente para la identificación de casos incidentes de deterioro cognitivo leve y demencia.

Por otro lado, en el análisis de la prueba de cognición global (COGSCORE), casi el 20% de las personas cognitivamente sanas se clasificaron según la prueba, con deterioro cognitivo probable, lo cual pudiera estar asociado a los cambios en los procesos cognitivos propios del envejecimiento o a variables externas, como depresión o ansiedad de los participantes (Del Brutto et al., 2015). Esta misma prueba clasifica a más del 70% de las personas con DCL como libres de deterioro, probablemente porque

tratándose de una prueba de cognición global, esta no es suficiente para detectar los problemas específicos del DCL o bien por la inestabilidad que caracteriza esta entidad en términos de progresión o reversión/recuperación, según lo reportado previamente (Klekociuk & Summers, 2014). En el caso de los participantes con demencia la prueba de cognición global identifica a 63.3% con deterioro cognitivo, resultado que puede asociarse a las diferencias individuales, el tiempo y curso de la enfermedad, con la severidad de la demencia o el subtipo, el cual no es posible analizar con los datos disponibles hasta el momento. Este resultado también puede deberse a que el grupo de demencia está definido por criterios clínicos que incluyen otras variables, como el deterioro en actividades de la vida diaria y no solo por pruebas cognitivas.

Un resultado no esperado es la proporción de personas cognitivamente sanas que presentan alteraciones en el puntaje de savings, ya que el 41% de este grupo fue clasificado con alteraciones, que representa las palabras recordadas de lo aprendido previamente, lo cual podría estar asociado a problemas de atención o fijación de la información propias del envejecimiento (Harada et al., 2013). Sería importante considerar la eficacia de los puntos de corte, en el caso de las alteraciones en el aprendizaje y los savings, los cuales han sido probados en otras poblaciones, sin embargo, sus propiedades psicométricas aún deben ser evaluadas en nuestra muestra de adultos mayores. Previos grupos de trabajo con muestras similares a la nuestra, plantean que es necesario ajustar el punto de corte del recuerdo diferido en poblaciones que tengan mayor edad y menos educación, además de reportar que el puntaje de “*savings*” sería el más útil como herramienta diagnóstica al estar menos afectado por edad y educación que otros índices (Unverzagt et al., 1999).

Ha sido reportado en la literatura que antes de determinar algún grado de deterioro se debe tomar en cuenta el rendimiento basal de los adultos mayores en ciertas tareas, puesto que hay participantes cuyo desempeño se encuentra en los rangos inferiores de algunos puntajes en tareas cognitivas, y que probablemente en un seguimiento continúen puntuando bajo aunque se encuentren sanos, por lo que se debe tener precaución al clasificarlos en un rendimiento “anormal” tanto en la práctica clínica como con fines de investigación (Mistridis et al., 2015). Una fortaleza de este reporte es la consideración del desempeño de toda la muestra para el establecimiento de los puntos de corte para determinar alteraciones en el aprendizaje, considerando en el rendimiento basal, lo esperado para la edad y escolaridad de cada participante.

Dado que el tema central del presente trabajo es la memoria episódica en adultos mayores es importante acotar que dentro de los procesos que la componen también se dan deficiencias por el incremento en la edad (Harada et al., 2013); además, generalmente, los individuos de mayor edad presentan una mayor prevalencia de comorbilidades o problemas de salud relacionados a la incidencia de demencia, como problemas cardiovasculares, endócrinos, inmunes o inflamatorios los cuales por sí mismos se asocian a un deterioro sutil en la cognición (Harrington et al., 2017).

En estudios anteriores (Elias et al., 2000; Chen et al., 2001; Albert et al., 2001; Au, Chan & Chiu, 2003; Backman et al., 2004; Tierney et al., 2005; Schmid et al., 2013) se ha documentado evidencia de que la evaluación de algunas funciones cognitivas, en especial la evaluación de la memoria episódica permite identificar deterioro previo al desarrollo de síntomas clínicos de las demencias. Los trabajos previamente citados fueron estudios de seguimiento, que al igual que el presente trabajo se centraban en el análisis de funciones cognitivas que pudieran resultar marcadores premórbidos de las demencias. En dichos trabajos el bajo desempeño cognitivo, en adultos mayores cognitivamente sanos en la línea base en una tarea de aprendizaje verbal, fue característico de las personas que a lo largo del seguimiento desarrollaron algún grado de deterioro cognitivo, mostrando así la efectividad de esta tarea para la identificación temprana de personas en riesgo de desarrollar deterioro cognitivo. En el presente trabajo se encuentran resultados consistentes con estas evidencias, que colocan al recuerdo diferido como un puntaje sensible a estos cambios tempranos en la evocación de la información aprendida; además se encuentran que otros puntajes *compuestos* de esta tarea (alteraciones en el aprendizaje y savings) son también sensibles para la detección de estos problemas y representan una alternativa para la medición de problemas en la consolidación o aprendizaje de la información (Au et al., 2003).

Los resultados de este trabajo reflejan, primero, que en la evaluación basal hay diferencias en cada ensayo de la lista de aprendizaje verbal y que estas puntuaciones se encuentran, en diferente magnitud, asociadas al riesgo de desarrollar DCL o demencia, incluso al considerar otras variables que se han documentado como factores de riesgo para el desarrollo de estos problemas (Lojo-Seoane, Facal, & Juncos-Rabadán, 2012; Beaudreau, Kaci Fairchild, Spira, Lazzeroni & O'hara, 2013; Salinas, Hiriart, Acosta, Sosa, & Prince, 2016; Acosta et al., 2017).

Para el deterioro cognitivo leve se han reportado como factores de riesgo mayor edad, menor escolaridad o bajo nivel socioeconómico y la presencia de síntomas neuropsiquiátricos (Lojo-Seoane, Facal, & Juncos-Rabadán, 2012; Beaudreau et al., 2013), variables que en este reporte se utilizaron para justar el

modelo multivariado y entre las cuales, únicamente el área de residencia y la presencia de más de tres síntomas neuropsiquiátricos resultan significativamente asociados, lo anterior podría interpretarse en nuestra muestra, a que el nivel socioeconómico y el bajo nivel de escolaridad característicos de la zona rural podrían tener un efecto sinérgico. Es de interés que otras variables típicamente relacionadas con el deterioro cognitivo como la edad y el sexo femenino (Miu, et al., 2016) en nuestro reporte no presenta un efecto en los índices de memoria para el DCL y únicamente la edad es significativa en los ajustes para el grupo de demencia incidente, lo que indicaría que la variable de sexo tiene poco efecto en estas puntuaciones y que, aunque la edad si presenta significancia, su influencia es menor en comparación en el nivel educativo (Unverzagt et al., 1999). Por otro lado, la consideración de problemas de salud que han sido relacionados con la incidencia de demencia (Schmid et al., 2013) como lo fueron los problemas de sueño o antecedentes de ACV, no mostraron tener diferencias entre los grupos en la evaluación basal, por lo cual no fueron incluidas en los modelos finales. Mientras que la consideración de la presencia de diabetes y síntomas neuropsiquiátricos para el desarrollo de demencia mostraron resultados consistentes en el presente estudio con respecto a lo reportado anteriormente con reportes realizados por nuestro grupo de investigación (Salinas et al., 2016; Acosta et al., 2017).

Se observó que en el grupo de DCL, el riesgo de las alteraciones en los puntajes de recuerdo diferido y savings eran mayores que el riesgo para demencia incidente en presencia de alteraciones en estas mismas pruebas, lo anterior puede deberse a un patrón no lineal de deterioro en aquellos que son clasificados con DCL incidente. Se ha reportado que este grupo tiene, en la memoria episódica, periodos de desempeño estable seguidos de un declive acelerado, lo cual representaría mayor variabilidad con respecto a aquellos casos de demencia incidente (Klekociuk & Summers, 2014). Otro factor a considerar que tiene influencia en las evaluaciones de la cognición son los mecanismos compensatorios, aquellas estrategias conductuales y cognitivas que ayudan a los adultos mayores a mitigar o superar la disminución en los procesos de memoria y de las que se pueden beneficiar algunos de los participantes (Cloutier, Chertkow, Kergoat, Gauthier & Belleville, 2015). En la vida cotidiana los adultos mayores que presentan esta disminución en el rendimiento en la memoria, suelen hacer uso de elementos externos, como las agendas o apoyo familiar, para adaptarse a las demandas ambientales o bien modificar sus conductas o metas para así sobrellevar este tipo de problemas (Mayordomo, Sales & Melendez, 2015).

Una ventaja en el modelo aquí presentado es que variables como la edad y otros problemas de salud, que pudieran influenciar el desempeño cognitivo fueron considerados en el análisis, de manera que los resultados son independientes de dichos factores de riesgo para el deterioro cognitivo.

La valoración de la memoria episódica resulta una herramienta útil no solo para el diagnóstico de las demencias, si no para la detección temprana de estos cambios en la cognición de personas que se encuentren en riesgo de desarrollar demencia o deterioro cognitivo leve en una muestra de adultos mayores mexicanos. La eficacia de estas pruebas puede recaer en que evalúan procesos de codificación y consolidación de la memoria, cuyo correlato neuropsicológico, se ha reportado son estructuras cerebrales como el hipocampo y el lóbulo temporal, zonas en donde la acumulación de la patología de la EA se ha observado hasta 12 años antes de las manifestaciones clínicas de la demencia, por lo que estos problemas en la adquisición de la información más allá de un umbral de memoria a corto plazo, mostrando un “efecto meseta” en el aprendizaje es una característica de la etapa preclínica de la EA (Backman et al. 2005; Amieva, et al., 2008; Kolb & Wishaw, 2009). Al ser una prueba sencilla y de fácil acceso al personal de salud, su uso como una prueba de tamizaje en escenarios de atención primaria podría ser de gran utilidad para referir a los pacientes al siguiente nivel de atención para evaluaciones específicas, y que de esta manera se tenga un diagnóstico y manejo oportuno de los casos de demencia. Una de las principales aportaciones de este análisis es que aún con la consideración de factores de riesgo reportados en la literatura como relacionados al desarrollo de demencia y deterioro, estos puntajes sencillos para evaluar la memoria episódica resultan útiles para la identificación temprana de los casos incidentes de demencia y deterioro cognitivo leve.

Dentro de las limitaciones de este trabajo hay que considerar que dadas las características del estudio no es posible determinar la etapa preclínica en la que se encontraba cada participante al inicio del estudio, aunque todos estaban libres de deterioro cognitivo, los casos de deterioro cognitivo leve o demencia incidente pudieron estar en diferentes puntos del declive cognitivo. Adicionalmente las nuestras evaluaciones son generales y si bien el diagnóstico se realiza mediante una adaptación de ritmos diagnósticos no se cuanta con evaluaciones clínicas. Si bien los resultados son generalizables dentro de nuestra muestra, esta no es representativa de todo México.

En este reporte se presentó el análisis de las puntuaciones más estudiadas de una lista de aprendizaje verbal, sin embargo, para análisis futuros sería de relevante estudiar otros indicadores como los efectos de primacía o recencia, que permiten analizar más detalladamente las estrategias utilizadas por los participantes para el aprendizaje así como el registro de intrusiones o perseveraciones que en algunos procesos demenciales han sido reportados como señales de la severidad de la enfermedad.

## **Conclusión**

En el presente trabajo se reporta la asociación del desempeño en una tarea de aprendizaje verbal con la incidencia de deterioro cognitivo leve o demencia. Se encontró que las alteraciones en los puntajes de recuerdo diferido y savings muestran asociaciones significativas con ambos desenlaces de estudio, aún después de ser ajustados por otros factores de riesgo conocidos para deterioro cognitivo leve o demencia incidente entre los que se encuentran variables sociodemográficas, cognitivas y de salud. De esta manera los resultados arrojados por este análisis confirman la hipótesis planteada, siendo que los indicadores de desempeño en tareas de memoria episódica son eficaces para la identificación de sujetos en riesgo de desarrollar demencia o deterioro cognitivo leve, hasta tres años antes del comienzo de los síntomas.

Las alteraciones en el aprendizaje verbal, incluyendo el porcentaje de recuerdo (savings) resultaron características de riesgo para desarrollar DCL o demencia, independientemente de otros factores de riesgo conocidos y evaluados mediante instrumentos sencillos y de bajo costo para su uso en estudios poblacionales. La identificación de estos problemas en el aprendizaje o codificación de la información podrían brindar a los clínicos la oportunidad de implementar programas de intervención que favorezcan el proceso de registro y restablecimiento del uso de estrategias memoria, como la agrupación semántica o la agrupación serial, que facilitan el almacenamiento y evocación de la información para una mejora en la funcionalidad de algunos pacientes (Sánchez, Arévalo, Vallecilla, Quijano & Arabia, 2014).

## Referencias

- Acosta, I., Borges, G., Aguirre-Hernandez, R., Sosa, A. L., Prince, M., & 10/66 Dementia Research Group. (2017). Neuropsychiatric symptoms as risk factors of dementia in a Mexican population: A 10/66 Dementia Research Group study. *Alzheimer's & Dementia*.
- Albert, M. S., Moss, M. B., Tanzi, R., & Jones, K. (2001). Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *J Int Neuropsychol Soc*, 7(5), 631-639.
- Alegret, M., Espinosa, A., Vinyes-Junqué, G., Valero, S., Hernández, I., Tárraga, L., ... & Boada, M. (2012). Normative data of a brief neuropsychological battery for Spanish individuals older than 49. *Journal of clinical* 34(2), 209-219.
- Amieva, H., Jacqmin-Gadda, H., Orgogozo, J. M., Le Carret, N., Helmer, C., Letenneur, L., . . . Dartigues, J. F. (2005). The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain*, 128(Pt 5), 1093-1101. doi: 10.1093/brain/awh451
- Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J. M., Peres, K., Barberger-Gateau, P., . . . Dartigues, J. F. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol*, 64(5), 492-498. doi: 10.1002/ana.21509
- Ardila, A., Ostrosky-Solis, F., Rosselli, M., & Gómez, C. (2000). Age-related cognitive decline during normal aging: the complex effect of education. *Archives of clinical neuropsychology*, 15(6), 495-513.
- Au, A., Chan, A. S., & Chiu, H. (2003). Verbal learning in Alzheimer's dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9(3), 363-375.
- Backman, L., Jones, S., Berger, A. K., Laukka, E. J., & Small, B. J. (2004). Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer's disease. *J Intern Med*, 256(3), 195-204. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01386.x
- Backman, L., Jones, S., Berger, A. K., Laukka, E. J., & Small, B. J. (2005). Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychology*, 19(4), 520-531. doi: 10.1037/0894-4105.19.4.520
- Balthazar, M. L., Yasuda, C. L., Cendes, F., & Damasceno, B. P. (2010). Learning, retrieval, and recognition are compromised in aMCI and mild AD: are distinct episodic memory processes mediated by the same anatomical structures? *J Int Neuropsychol Soc*, 16(1), 205-209. doi: 10.1017/s1355617709990956
- Bastin, C., & Salmon, E. (2014). Early neuropsychological detection of Alzheimer's disease. *Eur J Clin Nutr*, 68(11), 1192-1199. doi: 10.1038/ejcn.2014.176
- Bates, S. L., & Wolbers, T. (2014). How cognitive aging affects multisensory integration of navigational cues. *Neurobiol Aging*, 35(12), 2761-2769. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.04.003
- Beaudreau, S. A., Kaci Fairchild, J., Spira, A. P., Lazzeroni, L. C., & O'hara, R. (2013). Neuropsychiatric symptoms, apolipoprotein E gene, and risk of progression to cognitive impairment, no dementia and dementia: the Aging, Demographics, and Memory Study (ADAMS). *International journal of geriatric psychiatry*, 28(7), 672-680.
- Blachstein, H., & Vakil, E. (2016). Verbal learning across the lifespan: an analysis of the components of the learning curve. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 23(2), 133-153. doi: 10.1080/13825585.2015.1063579
- Callahan, C. M., Hall, K. S., Hui, S. L., Musick, B. S., Unverzagt, F. W., & Hendrie, H. C. (1996). Relationship of age, education, and occupation with dementia among a community-based sample of African Americans. *Arch Neurol*, 53(2), 134-140.

- Caselli, R. J., Locke, D. E., Dueck, A. C., Knopman, D. S., Woodruff, B. K., Hoffman-Snyder, C., . . . Reiman, E. M. (2014). The neuropsychology of normal aging and preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, *10*(1), 84-92. doi: 10.1016/j.jalz.2013.01.004
- Caserta, M. T., Bannon, Y., Fernandez, F., Giunta, B., Schoenberg, M. R., & Tan, J. (2009). Normal brain aging: clinical, immunological, neuropsychological, and neuroimaging features. *International review of neurobiology*, *84*, 1-19.
- Cloutier, S., Chertkow, H., Kergoat, M. J., Gauthier, S., & Belleville, S. (2015). Patterns of cognitive decline prior to dementia in persons with mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, *47*(4), 901-913.
- Cunningham, E. L., McGuinness, B., Herron, B., & Passmore, A. P. (2015). Dementia. *Ulster Med J*, *84*(2), 79-87.
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S. H., Cauley, J. A., DeKosky, S. T., & Ganguli, M. (2001). Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: a prospective community study. *Arch Gen Psychiatry*, *58*(9), 853-858.
- Christensen, H. (2001). What cognitive changes can be expected with normal ageing? *Aust N Z J Psychiatry*, *35*(6), 768-775. doi: 10.1046/j.1440-1614.2001.00966.x
- Del Brutto, O. H., Mera, R. M., Del Brutto, V. J., Maestre, G. E., Gardener, H., Zambrano, M., & Wright, C. B. (2015). Influence of depression, anxiety and stress on cognitive performance in community-dwelling older adults living in rural Ecuador: Results of the A tahualpa P roject. *Geriatrics & gerontology international*, *15*(4), 508-514.
- Dziechciaz, M., & Filip, R. (2014). Biological psychological and social determinants of old age: bio-psycho-social aspects of human aging. *Ann Agric Environ Med*, *21*(4), 835-838. doi: 10.5604/12321966.1129943
- Elias, M. F., Beiser, A., Wolf, P. A., Au, R., White, R. F., & D'agostino, R. B. (2000). The preclinical phase of Alzheimer disease: a 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Archives of neurology*, *57*(6), 808-813.
- Espinosa, A., Alegret, M., Valero, S., Vinyes-Junque, G., Hernandez, I., Mauleon, A., . . . Boada, M. (2013). A longitudinal follow-up of 550 mild cognitive impairment patients: evidence for large conversion to dementia rates and detection of major risk factors involved. *J Alzheimers Dis*, *34*(3), 769-780. doi: 10.3233/jad-122002
- Fillenbaum, G. G., van Belle, G., Morris, J. C., Mohs, R. C., Mirra, S. S., Davis, P. C., . . . Heyman, A. (2008). Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years. *Alzheimers Dement*, *4*(2), 96-109. doi: 10.1016/j.jalz.2007.08.005
- Gavett, B. E., Lou, K. R., Daneshvar, D. H., Green, R. C., Jefferson, A. L., & Stern, R. A. (2012). Diagnostic accuracy statistics for seven Neuropsychological Assessment Battery (NAB) test variables in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Appl Neuropsychol Adult*, *19*(2), 108-115. doi: 10.1080/09084282.2011.643947
- Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. 2a. ed. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2013.
- Grady, C. L., & Craik, F. I. (2000). Changes in memory processing with age. *Curr Opin Neurobiol*, *10*(2), 224-231.
- Hall, K. S., Gao, S., Emsley, C. L., Ogunniyi, A. O., Morgan, O., & Hendrie, H. C. (2000). Community screening interview for dementia (CSI 'D'); performance in five disparate study sites. *Int J Geriatr Psychiatry*, *15*(6), 521-531.
- Hall, K. S., Hendrie, H.H, Brittain, H.M., Norton, J.A., Rodgers, D.D., Prince, C.S., Pillay, N., Blue, A.W., Kaufert, J.N., Nath, A. R., Shelton, P., Postl, B.D., Osuntokun, B.O., Hendrie, H.C.,

- Rodgers, D.D., Nath, A. R., Hugh, C. (1993). The development of a dementia screening interview in two distinct languages. *Int J Methods Psychiatr Res*, 3(6), 1-28.
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*, 29(4), 737-752. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.002
- Harrington, K. D., Lim, Y. Y., Ames, D., Hassenstab, J., Rainey-Smith, S., Robertson, J., . . . Maruff, P. (2017). Using Robust Normative Data to Investigate the Neuropsychology of Cognitive Aging. *Arch Clin Neuropsychol*, 32(2), 142-154. doi: 10.1093/arclin/acw106
- Karrasch, M., Sinerva, E., Gronholm, P., Rinne, J., & Laine, M. (2005). CERAD test performances in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*, 111(3), 172-179. doi: 10.1111/j.1600-0404.2005.00380.x
- Klekociuk, S. Z., & Summers, M. J. (2014). The learning profile of persistent mild cognitive impairment (MCI): a potential diagnostic marker of persistent amnesic MCI. *Eur J Neurol*, 21(3), 470-477, e423-474. doi: 10.1111/ene.12333
- Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (2009). *Fundamentals of human neuropsychology*. Macmillan.
- Krendl, A. C., Ambady, N., & Kensinger, E. A. (2015). The dissociable effects of stereotype threat on older adults' memory encoding and retrieval. *J Appl Res Mem Cogn*, 4(2), 103-109. doi: 10.1016/j.jarmac.2015.02.001
- Krueger, L. E., & Salthouse, T. A. (2010). Differences in Acquisition, Not Retention, Largely Contribute to Sex Differences in Multitrial Word Recall Performance. *Pers Individ Dif*, 49(7), 768-772. doi: 10.1016/j.paid.2010.06.024
- Lamberty, G. J., Kennedy, C. M., & Flashman, L. A. (1995). Clinical utility of the CERAD word list memory test. *Appl Neuropsychol*, 2(3-4), 170-173. doi: 10.1080/09084282.1995.9645357
- Liu, K. P., Kuo, M. C., Tang, K. C., Chau, A. W., Ho, I. H., Kwok, M. P., ... & Chu, L. W. (2011). Effects of age, education and gender in the Consortium to Establish a Registry for the Alzheimer's Disease (CERAD)-Neuropsychological Assessment Battery for Cantonese-speaking Chinese elders. *International psychogeriatrics*, 23(10), 1575-1581.
- Lojo-Seoane, C., Facal, D., & Juncos-Rabadán, O. (2012). ¿Previene la actividad intelectual el deterioro cognitivo? Relaciones entre reserva cognitiva y deterioro cognitivo ligero. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 47(6), 270-278.
- Lopez, O. L., Jagust, W. J., DeKosky, S. T., Becker, J. T., Fitzpatrick, A., Dulberg, C., ... & Carlson, M. (2003). Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Archives of neurology*, 60(10), 1385-1389.
- Lourenco, R. A., Ribeiro-Filho, S. T., Moreira Ide, F., Paradela, E. M., & Miranda, A. S. (2008). The Clock Drawing Test: performance among elderly with low educational level. *Rev Bras Psiquiatr*, 30(4), 309-315.
- Llibre Rodriguez, J. J., Ferri, C. P., Acosta, D., Guerra, M., Huang, Y., Jacob, K. S., . . . Prince, M. (2008). Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. *Lancet*, 372(9637), 464-474. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61002-8
- Mayordomo, T., Sales, A., & Meléndez, J. C. (2015). Estrategias de compensación en adultos mayores: diferencias sociodemográficas y en función de la reserva cognitiva. *anales de psicología*, 31(1), 310-316.
- Mejia-Arango, S., & Gutierrez, L. M. (2011). Prevalence and incidence rates of dementia and cognitive impairment no dementia in the Mexican population: data from the Mexican Health and Aging Study. *J Aging Health*, 23(7), 1050-1074. doi: 10.1177/0898264311421199
- Melgar, F., Montenegro, E.P. (2012). *Geriatría y gerontología para el médico internista* (1 ed.). Bolivia: La Hoguera.
- Mistridis, P., Egli, S. C., Iverson, G. L., Berres, M., Willmes, K., Welsh-Bohmer, K. A., & Monsch, A. U. (2015). Considering the base rates of low performance in cognitively healthy older adults improves the accuracy to identify neurocognitive impairment with the Consortium to Establish a

- Registry for Alzheimer's Disease-Neuropsychological Assessment Battery (CERAD-NAB). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 265(5), 407-417. doi: 10.1007/s00406-014-0571-z
- Miu, J., Negin, J., Salinas-Rodriguez, A., Manrique-Espinoza, B., Sosa-Ortiz, A. L., Cumming, R., & Kowal, P. (2016). Factors associated with cognitive function in older adults in Mexico. *Glob Health Action*, 9, 30747. doi: 10.3402/gha.v9.30747
- Moody, H. R. (2005). From successful aging to conscious aging. In M. Wykle, P. Whitehouse, & D. Morris (Eds.), *Successful aging through the life span: Intergenerational issues in health* (pp. 55–68). New York: Springer.
- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., . . . 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(9), 1159-1165.
- Most, F. (2017). Early Detection and Diagnosis of Alzheimer's Dementia: Alzheimer Association.
- Nitrini, R., Caramelli, P., Herrera Junior, E., Porto, C. S., Charchat-Fichman, H., Carthery, M. T., . . . Lima, E. P. (2004). Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. *J Int Neuropsychol Soc*, 10(4), 634-638. doi: 10.1017/s1355617704104062
- Nyberg, L., Persson, J., Habib, R., Tulving, E., McIntosh, A. R., Cabeza, R., & Houle, S. (2000). Large scale neurocognitive networks underlying episodic memory. *J Cogn Neurosci*, 12(1), 163-173.
- OMS. (2015). Informe Mundial sobre el envejecimiento y la salud (pp. 32): Organización Mundial de la Salud.
- Palmer, K., Backman, L., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2003). Detection of Alzheimer's disease and dementia in the preclinical phase: population based cohort study. *Bmj*, 326(7383), 245.
- Papalia, D. E., Feldman, R. D., Martorell, G., Morán, E. B., Herrera, M. V., Salinas, M. E. O., & Dávila, J. F. J. (2012). *Desarrollo humano*: McGraw-Hill / Interamericana de España, S.A.
- Peña-Casanova, J. (2007). *Neurología de la conducta y neuropsicología*. Ed. Médica Panamericana.
- Petersen, R. C. (2016). Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneap Minn)*, 22(2 Dementia), 404-418. doi: 10.1212/con.0000000000000313
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., . . . Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 58(12), 1985-1992.
- Petersen, R. C., & Negash, S. (2008). Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr*, 13(1), 45-53.
- Petri, H. y. M., M. (1994). Behaviorism, Cognitivism and the Neuropsychology of Memory. *American Scientist*, 82(1), 30-37.
- Prince, M., Acosta, D., Chiu, H., Sczufca, M., & Varghese, M. (2003). Dementia diagnosis in developing countries: a cross-cultural validation study. *Lancet*, 361(9361), 909-917. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12772-9
- Prince, M., Acosta, D., Ferri, C. P., Guerra, M., Huang, Y., Jacob, K. S., . . . Hall, K. S. (2011). A brief dementia screener suitable for use by non-specialists in resource poor settings--the cross-cultural derivation and validation of the brief Community Screening Instrument for Dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 26(9), 899-907. doi: 10.1002/gps.2622
- Prince, M., Ferri, C. P., Acosta, D., Albanese, E., Arizaga, R., Dewey, M., . . . Uwakwe, R. (2007). The protocols for the 10/66 dementia research group population-based research programme. *BMC Public Health*, 7, 165. doi: 10.1186/1471-2458-7-165
- Prince, M. J., de Rodriguez, J. L., Noriega, L., Lopez, A., Acosta, D., Albanese, E., . . . Uwakwa, R. (2008). The 10/66 Dementia Research Group's fully operationalised DSM-IV dementia computerized diagnostic algorithm, compared with the 10/66 dementia algorithm and a clinician diagnosis: a population validation study. *BMC Public Health*, 8, 219. doi: 10.1186/1471-2458-8-219

- Prince, M. J., Wimo, A., Guerchet, M. M., Ali, G. C., Wu, Y.-T., & Prina, M. (2015). *World Alzheimer Report 2015 - The Global Impact of Dementia: Alzheimer's Disease International*.
- Rossell, N. Y., Herrera, R. R., & Rico, M. A. (2004). *Introducción a la psicogerontología*: Pirámide.
- Salinas, R. M., Hiriart, M., Acosta, I., Sosa, A. L., & Prince, M. J. (2016). Type 2 diabetes mellitus as a risk factor
- Sánchez, A. M., Arévalo, K., Vallecilla, M., Quijano, M. C., & Arabia, B. (2014). La memoria audioverbal en adultos mayores con deterioro cognitivo leve y un grupo control. *CES Psicología*, 7(1), 35-47.
- Sanford, A. M. (2017). Mild Cognitive Impairment. *Clin Geriatr Med*, 33(3), 325-337. doi: 10.1016/j.cger.2017.02.005
- Schaie, K. W. (2005). What Can We Learn From Longitudinal Studies of Adult Development? *Res Hum Dev*, 2(3), 133-158. doi: 10.1207/s15427617rhd0203\_4
- Shafto, M. A., & Tyler, L. K. (2014). Language in the aging brain: the network dynamics of cognitive decline and preservation. *Science*, 346(6209), 583-587.
- Schmid, N. S., Taylor, K. I., Foldi, N. S., Berres, M., & Monsch, A. U. (2013). Neuropsychological signs of Alzheimer's disease 8 years prior to diagnosis. *J Alzheimers Dis*, 34(2), 537-546. doi: 10.3233/jad-121234
- Sosa, A. L., Albanese, E., Prince, M., Acosta, D., Ferri, C. P., Guerra, M., . . . Stewart, R. (2009). Population normative data for the 10/66 Dementia Research Group cognitive test battery from Latin America, India and China: a cross-sectional survey. *BMC Neurol*, 9, 48. doi: 10.1186/1471-2377-9-48
- Sosa, A. L., Albanese, E., Stephan, B. C., Dewey, M., Acosta, D., Ferri, C. P., . . . Stewart, R. (2012). Prevalence, distribution, and impact of mild cognitive impairment in Latin America, China, and India: a 10/66 population-based study. *PLoS Med*, 9(2), e1001170. doi: 10.1371/journal.pmed.1001170
- Sotaniemi, M., Pulliainen, V., Hokkanen, L., Pirttila, T., Hallikainen, I., Soininen, H., & Hanninen, T. (2012). CERAD-neuropsychological battery in screening mild Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*, 125(1), 16-23. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01459.x
- Stadtman, E. R. (1992). Protein oxidation and aging. *Science*, 257(5074), 1220-1224.
- Tan, C. C., Yu, J. T., & Tan, L. (2014). Biomarkers for preclinical Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 42(4), 1051-1069. doi: 10.3233/jad-140843
- Tierney, M. C., Yao, C., Kiss, A., & McDowell, I. (2005). Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years. *Neurology*, 64(11), 1853-1859. doi: 10.1212/01.wnl.0000163773.21794.0b
- Unverzagt, F. W., Morgan, O. S., Thesiger, C. H., Eldemire, D. A., Luseko, J., Pokuri, S., . . . Hendrie, H. C. (1999). Clinical utility of CERAD neuropsychological battery in elderly Jamaicans. *J Int Neuropsychol Soc*, 5(3), 255-259.
- van Hooren, S. A., Valentijn, A. M., Bosma, H., Ponds, R. W., van Boxtel, M. P., & Jolles, J. (2007). Cognitive functioning in healthy older adults aged 64-81: a cohort study into the effects of age, sex, and education. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 14(1), 40-54. doi: 10.1080/138255890969483
- Weaver, C. J., Maruff, P., Collie, A., & Masters, C. (2006). Mild memory impairment in healthy older adults is distinct from normal aging. *Brain Cogn*, 60(2), 146-155. doi: 10.1016/j.bandc.2005.10.004
- Welsh, K., Butters, N., Hughes, J., Mohs, R., & Heyman, A. (1991). Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Arch Neurol*, 48(3), 278-281.
- World Health Organization. (2012). *Dementia: a public health priority*. World Health Organization.

Woodard, J. L., Dunlosky, J. A., & Salthouse, T. A. (1999). Task decomposition analysis of intertrial free recall performance on the Rey Auditory Verbal Learning Test in normal aging and Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*, *21*(5), 666-676. doi: 10.1076/jcen.21.5.666.872

Zúñiga, E., Vega, D. (2004) Envejecimiento de la población de México: reto del siglo XXI.

## Anexos

Anexo 1. Criterios diagnósticos para deterioro cognitivo leve amnésico según la clínica Mayo elaborados por Petersen y colaboradores:

1. Quejas de pérdida de memoria, preferiblemente corroborada por un informador fiable.
2. Pérdida de memoria objetiva, teniendo en cuenta la edad y el nivel educativo del sujeto.
3. Función cognitiva general conservada.
4. Actividades de la vida diaria intactas o solo levemente afectadas.
5. El sujeto no presenta demencia.

Anexo 2. Criterios diagnósticos para Delirium, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognoscitivos, según el DSM-IV

1. Deterioro de memoria es el déficit mas precoz y prominente,
2. Dicho deterioro se presenta junto con
  - I. Deterioro de lenguaje
  - II. Deterioro en la capacidad de funciones motoras
  - III. Fallos en el reconocimiento o identificación de objetos
  - IV. Alteraciones en la actividad constructiva (de ejecución)
3. Los criterios 1 y 2 deben ser lo suficientemente graves como para provocar un deterioro significativo en la actividad social o laboral y
4. Han de representar un déficit respecto al nivel previo de actividad
5. Estos síntomas no deben presentarse exclusivamente durante el delirium y ni deberse a otro trastorno mental.