

# Gerontopsiquiatría en esquemas

Deterioro cognitivo leve



Dra. Alicia B Kabanchik

# Gerontopsiquiatría en esquemas

## Deterioro cognitivo leve



Editorial Sciens  
BUENOS AIRES

Kabanchik, Alicia

Gerontopsiquiatría en esquemas: deterioro cognitivo / Alicia Kabanchik. - 1a ed. -

Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sciens, 2016.

144 p.; 24 x 17 cm.

ISBN 978-987-3973-14-7

1. Psiquiatría. 2. Gerontología. 3. Medicina. I. Título.

CDD 616.89

PRIMERA EDICIÓN  
SEPTIEMBRE DE 2016

IMPRESO EN ARGENTINA

Queda hecho el depósito  
que establece la Ley 11.723

ISBN 978-987-3973-14-7

© 2016, Editorial Sciens SRL ®  
Franklin Roosevelt 3917, 1° "K", CABA  
Tel/Fax: (5411) 4543-9365  
[www.sciens.com.ar](http://www.sciens.com.ar)  
[info@sciens.com.ar](mailto:info@sciens.com.ar)

No se permite la reproducción parcial o total, el almacenamiento, el alquiler, la transmisión o la transformación de este libro, en cualquier forma o por cualquier medio, sea electrónico o mecánico, mediante fotocopias, digitalización u otros métodos, sin el permiso previo y escrito del editor. Su infracción está penada por las leyes 11.723 y 25.446.





# Prólogo

Es una gran satisfacción presentar este libro en esquemas de la Dra. Alicia Kabanchik, no solo por su dedicación a la psicogeriatría desde lo asistencial, sino también en el campo de la investigación y la docencia.

Cada “hijo” suyo es de utilidad para los lectores y por carácter transitivo también para los adultos mayores que asistimos.

Es de conocimiento general que estamos asistiendo a un proceso de envejecimiento poblacional, es decir, la transformación demográfica de las sociedades, caracterizado por el crecimiento de la proporción de individuos de edades avanzadas respecto de los más jóvenes, asimismo asistimos a un aumento de la expectativa de vida y de la longevidad.

Los médicos, principalmente los de atención primaria, se encuentran frecuentemente con quejas de memoria como motivo de consulta en sus pacientes. Deben resolver alrededor del 60 % de consultas de personas mayores en su jornada laboral.

Las personas mayores tienen gran heterogeneidad. Los cambios cognitivos en las personas de edad también tienen gran variabilidad, así como tienen dependencia individual de la reserva funcional y cognitiva.

Celebramos que la Dra. Kabanchik con su amplia experiencia nos acerque hoy este libro sobre deterioro cognitivo leve en esquemas.

El texto recorre las definiciones, la evolución, la relación con los síndromes geriátricos, el diagnóstico, la fisiopatología, la prevención y los tratamientos, así como la probable conversión a demencias de este trastorno psicogeriatrónico.

Esta publicación es útil y de rápida consulta de bolsillo también para el equipo interdisciplinario ya que puede ampliar conocimientos al respecto, y es nuestro fin desde la docencia brindar la máxima calidad de atención socio sanitaria a los adultos mayores.

Finalmente, deseo expresar mi felicitación a la autora, sin duda su afán de trasmitir sus conocimientos y experiencia nos hará mejores profesionales a quienes ya nos dedicamos a la geriatría, a los estudiantes de grado y a quienes desde otras especialidades o disciplinas se ocupan del cuidado de los adultos mayores.

**Prof. Dra. Margarita Murgieri.**

**Doctora en Medicina. Médica Geriatra. Máster en Gerontología Social Aplicada. Magíster en Género, Sociedad y Políticas.**

**Directora de la Carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Morón.**

**Vicepresidente de la Sociedad Argentina de Gerontología y Geriatría.**







## Prefacio

En 1996, en Ginebra se emitió la Declaración de Consenso sobre la atención psiquiátrica a las personas de edad avanzada, producido conjuntamente por la OMS y por la sección de Psiquiatría Geriátrica de la Asociación Mundial de Psiquiatría con la colaboración de varias ONGs pertinentes, y la participación de expertos procedentes de países de distintas regiones de la OMS.

Allí se expresa: *“La psiquiatría geriátrica es una rama de la psiquiatría, y forma parte de la provisión de atención multidisciplinaria a la salud mental del anciano. La especialidad es denominada a veces psiquiatría geriátrica, psiquiatría de la vejez o psicogeriatría.”*

*Su campo de acción es la atención psiquiátrica a personas en edad de jubilación y por encima de esta. Muchos servicios fijan una edad “de corte” a los 65, pero esta puede variar según los países y las prácticas locales: varios servicios especializados contemplan la ayuda a personas más jóvenes con demencia. La especialidad se caracteriza por su orientación comunitaria y su aproximación multidisciplinaria, la evaluación, diagnóstico y tratamiento. La especialidad se ocupa del amplio abanico de enfermedades mentales y sus consecuencias, especialmente los trastornos afectivos y de ansiedad, las demencias, las psicosis de la vejez y el abuso de sustancias. Además, la especialidad ha de ocuparse de ancianos que hayan desarrollado enfermedades mentales crónicas en una edad más temprana. De todos modos, las patologías psiquiátricas en la edad avanzada suelen coexistir con dolencias físicas, y presentan muchas posibilidades de verse complicadas por problemas sociales. Los ancianos pueden también presentar más de un diagnóstico psiquiátrico. Los factores arriba mencionados, junto con los cambios biológicos, sociales y culturales asociados al envejecimiento, pueden alterar significativamente la presentación clínica de las enfermedades mentales en la edad avanzada. Los sistemas actuales de diagnóstico (ICD-10, DSM-5, etc.) no tienen demasiado en cuenta todos estos factores en el adulto mayor, los deterioros cognitivos leves suelen ser subdiagnosticados y subtratados, la formación médica de pregrado no incluye la psicogeriatría y el médico se maneja con los parámetros correspondientes al adulto.”*

El objetivo de esta obra fue trabajar en esquemas las patologías más frecuentes en la consulta psicogeriatrífica.

En este volumen Deterioro cognitivo leve en el adulto mayor se desarrollan las definiciones del término, sus características, prevalencia, clasificaciones, diagnóstico, diagnóstico diferencial, neuropatología terapéutica farmacológica psicoterapéutica y prevención desde la interdisciplina.

¿Por qué en esquemas?

Un esquema es una representación gráfica y visual que ayuda en la memorización y cognición.

Es una organización estructural de la información que marca los aspectos importantes de un texto, localizando las fuentes cognoscitivas.

Esta modalidad de abordaje acerca del deterioro cognitivo leve está orientada a ser un material de consulta rápida, en particular para los jóvenes profesionales en su práctica cotidiana.



### Agradecimientos

A la reconocida Prof. Dra. Margarita Murgieri  
por haber realizado el prólogo de este libro.

A mi esposo por su permanente afecto y colaboración.  
Dedico este trabajo a mi familia, colegas y estudiantes.



Agradezco al Laboratorio Casasco por ayudar a difundir este material.



## Datos del autor

Dra. Alicia B Kabanchik

Médica Especialista en Psiquiatría

Dra. en Salud Mental UBA

Magíster en Psiconeurofarmacología Universidad Favaloro

Directora de la Carrera de Especialista en Psicogeriatría Universidad Maimónides



# Índice

Envejecimiento normal .....	25
Características del envejecimiento normal .....	26
Edad .....	27
Cambios cerebrales estructurales en el envejecimiento .....	28
Definición de olvidos .....	29
Antecedentes .....	30
Olvidos benignos y patológicos .....	31
Deteriorio de la memoria asociado a la edad (AAIM) .....	32
Subcategorías de AAIM/DMAE .....	33
Deterioro cognitivo leve. Evolución del concepto .....	34
CDR Memoria .....	35
Escalas GDS .....	36
DCL Criterios de Petersen 1999, 2009, 2016 .....	37
Revisión de criterios de DCL .....	39
Subtipos de deterioro cognitivo leve .....	40
Áreas y funciones .....	42
Diferencias entre DCL - a y DCL - na en resonancia magnética del cerebro estructural .....	43
Diferencias entre DCL y demencia leve .....	44
Factores de riesgo del DCL .....	45
APOE .....	46
Predictores del riesgo del DCL .....	47
Homocisteinemia .....	48
Trastornos del sueño en DCL .....	49
El síndrome metabólico .....	50
Reserva cerebral .....	51
Reserva cerebral / cognitiva .....	52
Reserva cognitiva .....	53
Subtipos de DCL .....	54
Reversión del DCL. Estudios .....	55
ICD - 10 / DSM 5 .....	56
Etiología .....	57
DCL E de Parkinson. Estudio .....	58
DCL vascular .....	59

Traumático de cráneo .....	60
Depresión .....	61
Enfermedades médicas .....	62
Alcohol .....	63
Progresión .....	64
Factores de riesgo de conversión de DCL a demencia .....	65
Estudios .....	66
Diabetes .....	67
Pérdida de peso .....	68
Estrés .....	69
Tesis doctoral UBA .....	70
Síntomas psicológicos y conductuales .....	71
Alteraciones psiquiátricas en DCL .....	72
Microglia .....	73
Predictores de progresión de DCL a demencia .....	74
Síndromes geriátricos y DCL: .....	75
Sarcopenia .....	76
Desnutrición .....	77
Síndrome de fragilidad .....	78
Prevalencia e incidencia .....	79
Prevalencia de los subtipos de DCL .....	82
Síntomas clínicos .....	83
Fenómeno de la punta de la lengua (PDR) .....	84
Envejecimiento poblacional .....	85
El incremento de la tasa de envejecimiento .....	86
Metodología diagnóstica .....	87
Diagnóstico diferencial .....	88
Derivación al especialista .....	89
Entrevista con el paciente, la familia, el informante .....	90
Evaluación neuropsicológica en adultos mayores .....	91
Test de cribado o rastreo general .....	92
MMSE de Folstein 1975 .....	93
Test del dibujo del Reloj (TDC) .....	94
Fluencia verbal en español .....	95
Test Your Memory .....	96

La Evaluación Cognitiva Montreal .....	97
Valoración emocional .....	98
Índice de Barhtel .....	99
Batería neuropsicológica Cerdad 2004 .....	100
Déficits de la fluidez .....	101
Comparaciones neuropsicológicas .....	102
Laboratorio .....	103
Neuroimágenes monitoreo básico .....	104
Neuroimágenes de complejidad .....	105
MRI – PET .....	106
MRIf .....	107
Conectoma estructural. Estudio .....	108
Tipos de biomarcadores .....	109
Biomarcadores de neuroimagen .....	110
Biomarcadores en LCR .....	111
Olfato, emociones y disfunciones .....	112
El uso diario de la computadora en DCL .....	113
Diagnóstico diferencial DCL / Demencias .....	114
La neuroinflamación .....	115
Lesiones neuropatológicas .....	116
Abordajes terapéuticos .....	117
Ansiedad .....	118
Vitamina B .....	119
Ejercicio físico .....	120
Guía .....	122
Prevención .....	123
Tratamientos psicológicos .....	125
Rasagilina .....	126
Inhibidores de la colinesterasa .....	127
Donepezilo .....	128
Rivastigmina .....	130
Galantamina .....	132
Efectos adversos .....	134
Interacciones .....	135
Memantina .....	136

Memantina Interacciones .....	138
Efectividad de los tratamientos para el deterioro cognitivo .....	140
Conclusión .....	141







# ENVEJECIMIENTO NORMAL

Envejecer es un proceso que se inicia al finalizar la fase de crecimiento y madurez de los individuos, alrededor de los 25 años.

Se es adulto mayor por consenso a partir de los 65 años.

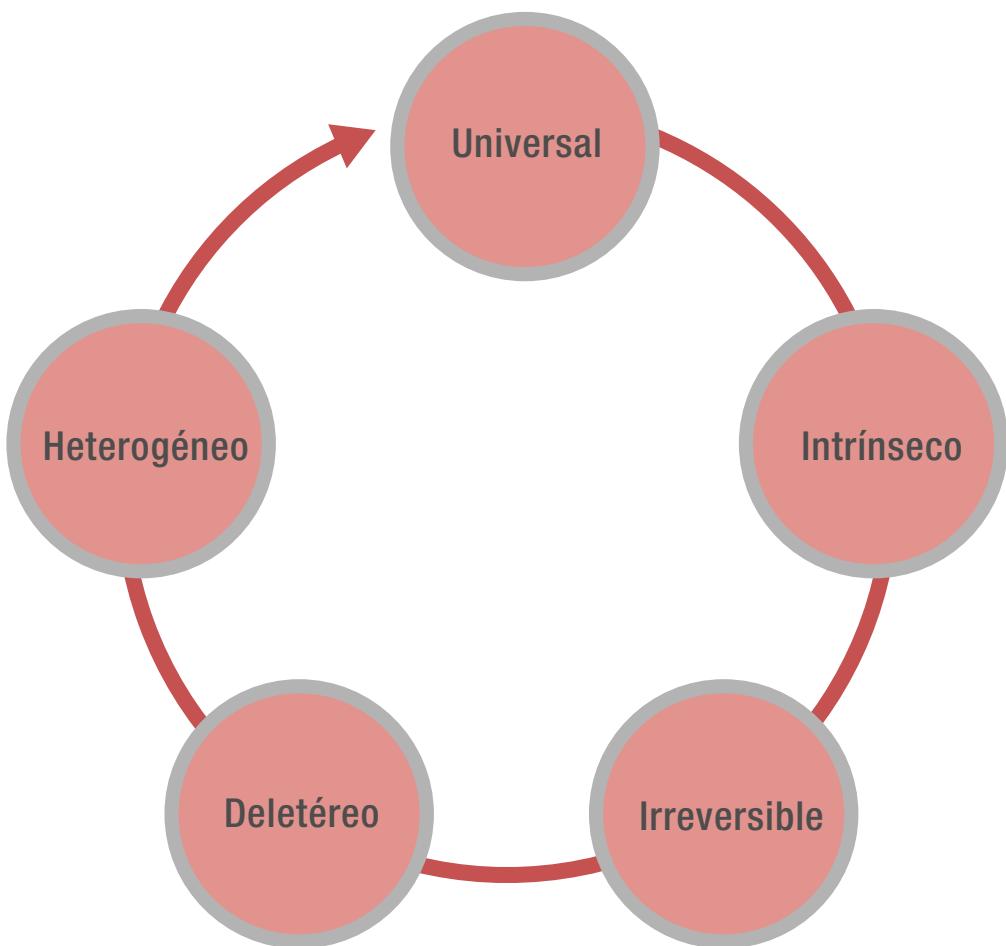
Al principio sus efectos son imperceptibles y van siendo más visibles con el paso del tiempo.

Hay mayor vulnerabilidad y fragilidad.

Envejecer no es una enfermedad.



## Características del envejecimiento normal





## EDAD

El máximo de edad conocido en los humanos (alrededor de los 115 -120 años) no parece haber cambiado en varios miles de años.

Cada vez más personas llegan a edades que antes solo alcanzaban algunos privilegiados.

Es evidente un mayor envejecimiento global.

Por lo tanto, lo que se ha incrementado es la expectativa de vida, pero no la duración de la vida humana.



## Cambios cerebrales estructurales en el envejecimiento

La estructura del cerebro está cambiando constantemente desde el nacimiento y durante toda la vida.

Los mayores cambios observados están en la corteza frontotemporal, y en el putamen, tálamo y núcleo accumbens.

La reducción anual es de entre el 0,5% y el 1,0%.

Es factible que la reducción volumétrica del cerebro tenga poca relación con la pérdida neuronal.

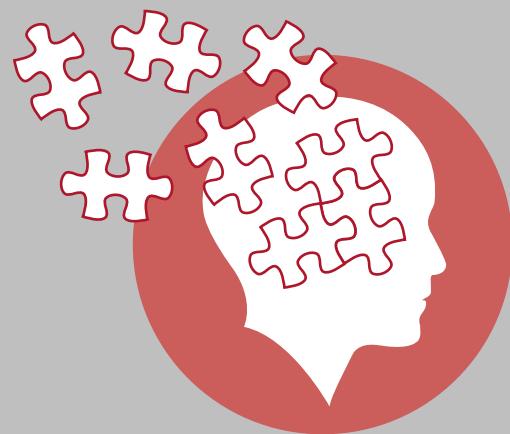
Probablemente, la contracción de las neuronas, las reducciones de espinas sinápticas, y un menor número de sinapsis representan las reducciones de la sustancia gris.

Además la longitud de los axones mielinizados se reduce considerablemente, hasta casi el 50%.

Hay reducción de las capacidades cognitivas específicas, por ejemplo la velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y la memoria episódica. Estas reducciones son en un grado sustancial mediada por los cambios neuroanatómicos.

Lo que significa que entre el 25% y el 100% de las diferencias entre los participantes jóvenes y viejos en las funciones cognitivas seleccionadas se puede explicar por las diferencias de las características estructurales del cerebro.

*Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences*  
Fjell A Walhovd K Rev Neurosci. 2010



## Definición de olvidos

Del latín *oblitus*:

pérdida de memoria de un suceso

Prefijo: *ob* (contra); *livisci* (ponerse tenso).

Es un deslizarse de la memoria.

# ANTECEDENTES

1962

1986

1989

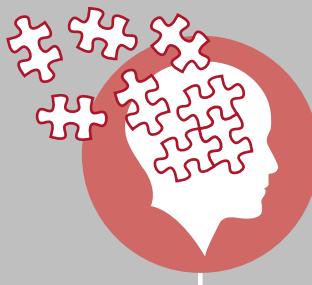
1991

- Olvidos benignos y  
patológicos

- AAIM / DMAE  
- Deterioro de la  
memoria asociado a  
la edad

- ACMI  
- LLF  
- Deterioro de la  
memoria consistente  
con la edad  
- Olvido de la  
senectud

- DCL / MCI  
- Deterioro cognitivo  
leve



En 1962, Kral fue el primero en acuñar la denominación de 'olvido benigno de la senescencia' para designar los trastornos mnésicos frecuentes en los ancianos, caracterizados por la dificultad para recordar nombres, fechas y situaciones de la vida.

## Olvido benigno



Dificultad inmediata de recordar nombres, lugares, fechas



los recuerdan en otro momento



recuerdan la situación



los distractores favorecen el olvido



suelen tener conciencia de situación



se defienden con frases explicativas



forma parte del envejecimiento normal

## Olvido patológico



Olvidan los episodios recientes



conservan la memoria retrógrada



son llevados a la consulta por un familiar



preguntan o informan reiteradas veces



pueden presentar episodios de desorientación



requieren evaluación profesional



## Deteriorio de la memoria asociado a la edad (AAIM)

En 1986, un grupo de investigadores del National Institute of Mental Health (NIMH) y otros centros de investigación de EE. UU. y Europa propone una terminología y unos criterios diagnósticos para una nueva entidad neuropsicológica denominada.

Deterioro de la memoria asociado a la edad: DMAE / AAIM.

Crook T, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S: Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change - Report of a National Institute of Mental Health work group. *Dev Neuropsychol* 2: 261-276, 1986.

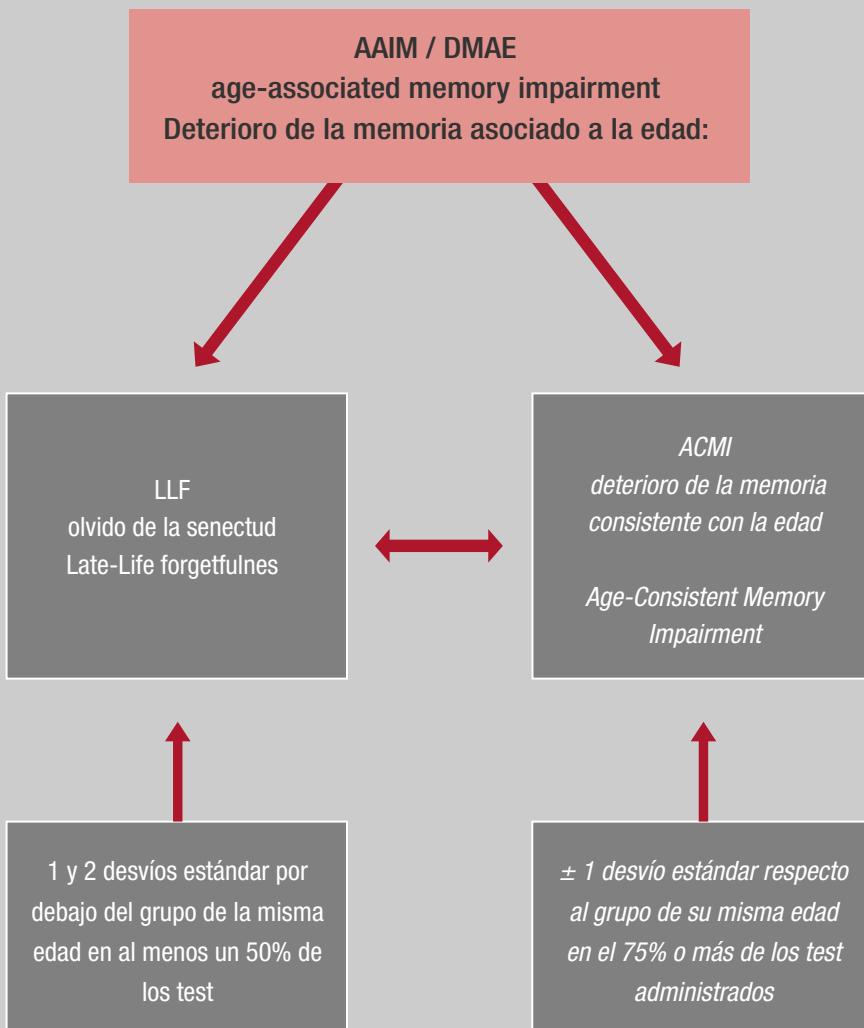
Son personas con quejas de pérdida de memoria a partir de los 50 años que puntuarán “al menos una desviación estándar por debajo de la media establecida para adultos jóvenes en un test estandarizado de memoria reciente con datos normativos adecuados”. (Crook T.; 1986). El punto débil de estos criterios fue que permitían detectar el rendimiento normal, pero no definir una pérdida de memoria patológica.

*AAIM: Age-associated memory impairment.*

*DMAE: Deterioro de la memoria asociado a la edad.*

## Subcategorías de AAIM/DMAE

*Blackford RC, La Rue A (1989) Criteria for diagnosing age-associated memory impairment: proposed improvements from the field  
Dev Neuropsychol 1989; 5: 295-306*

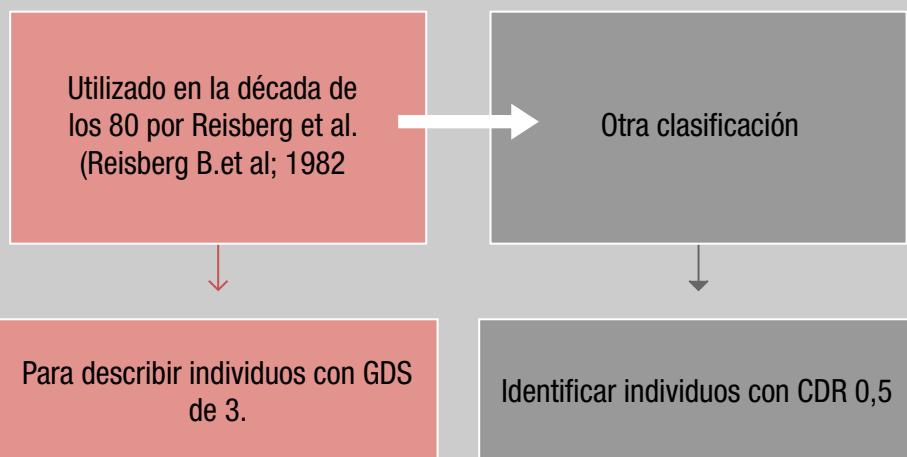




## DETERIORO COGNITIVO LEVE (DLC) MILD COGNITIVE IMPAIRMENT (MCI)

El primero en usar el término deterioro cognitivo leve fue Flicker, en 1991  
Cuadro de pérdida reciente de memoria más allá de lo esperable a la edad y nivel  
educativo.

Neurology. 1991 Jul;41(7):1006-9.Mild cognitive impairment in the elderly: predictors  
of dementia.Flicker C, Ferris SH, Reisberg B.



*GDS y CDR son escalas de clasificación de deterioro cognitivo pero no de diagnósticos específicos.*

*Hughes CP, L Berg, Danziger WL, Coben LA, RL Martin. Una nueva escala clínica para la puesta en escena de la demencia. Br J Psychiatry. 1982; 140: 566-72*  
*- Reisberg B, Ferris SH, de León MJ, Crook T. La Escala de Deterioro Global para la evaluación de la demencia degenerativa primaria. Am J Psychiatry. 1982; 139 (9): 1136-9*

# CDR Memoria

Estadio del CDR (Clinical Dementia Rating de Hughes)

CDR 0.5 predemencia

CDR 1 demencia leve

CDR 2 demencia moderada

CDR 3 demencia severa

Escala clínica de demencia, Clinical  
Dementia Rating (CDR) de Hughes

0,5  
olvidos leves  
recuerdo parcial de eventos  
olvidos benignos

0  
memoria normal, olvidos  
inconsistentes y esporá-  
dicos

# (Escala de deterioro global) de Reisberg (GDS Global Deterioration Scale)

<b>GDS1</b>	Individuo normal Ausencia de quejas subjetivas. Ausencia de trastornos evidentes de la memoria en la entrevista clínica.
<b>GDS2</b>	Disminución cognitiva muy leve. Deterioro cognitivo subjetivo. Olvido de dónde ha colocado objetos familiares. Olvido de nombres previamente bien conocidos. No hay evidencia objetiva de defectos de memoria en el examen clínico. No hay defectos objetivos en el trabajo o en situaciones sociales. Hay pleno conocimiento y valoración de la sintomatología.
<b>GDS3</b>	Deterioro cognitivo leve Primeros defectos claros: manifestaciones en una o más de estas áreas: <ul style="list-style-type: none"> <li>- El paciente puede haberse perdido en un lugar no familiar.</li> <li>- Los compañeros detectan rendimiento laboral pobre.</li> <li>- Las personas más cercanas detectan defectos en la evocación de palabras y nombres.</li> <li>- Puede mostrar una capacidad muy disminuida en el recuerdo de las personas nuevas que ha conocido.</li> <li>- Puede haber perdido o colocado en un lugar erróneo un objeto de valor.</li> <li>- En la exploración clínica puede hacerse evidente un defecto de concentración.</li> </ul> Un defecto objetivo de memoria se observa únicamente con una entrevista intensiva. Aparece un decremento de los rendimientos en situaciones laborales o sociales exigentes. La negación o desconocimiento de los defectos se hace manifiesta en el paciente. Los síntomas se acompañan de ansiedad discreta-moderada.
<b>GDS4</b>	Déficit cognitivo moderado, enfermedad de Alzheimer leve.
<b>GDS5</b>	Déficit cognitivo moderadamente grave, enfermedad de Alzheimer moderada.
<b>GDS6</b>	Déficit cognitivo grave, enfermedad de Alzheimer moderadamente grave.
<b>GDS7</b>	Déficit cognitivo muy grave, enfermedad de Alzheimer muy grave.

# Deterioro cognitivo leve

Estado transitorio entre los cambios cognitivos del envejecimiento normal y la demencia muy temprana. (Petersen R.C1999)

Criterios originales DCL (Petersen et al., 1999).

Alteración de memoria, preferiblemente corroborado por un informador.

Alteración de memoria documentada con test y escalas específicos.

Normalidad en dominios cognitivos no dependientes de la memoria.

Actividades de la vida diaria preservadas.

No demencia.

Representa el estadio más temprano de estas enfermedades y, como tal, es necesario su estudio e investigación desde el punto de vista clínico, epidemiológico, estudios con neuroimagen y biomarcadores y neuropatología. (Petersen et al; 2009).



El concepto de deterioro cognitivo leve (DCL) ha evolucionado durante las últimas 2 décadas. Representa un estado de la función cognitiva observada entre el envejecimiento normal y la demencia.

Prevalencia entre 15% y 20% en personas de 60 años y más.

Tasa anual en que el DCL progresiona a la demencia varía entre 8% y 15% por año.

No todo deterioro cognitivo leve se debe a la enfermedad de Alzheimer, la identificación de los subtipos es importante para el asesoramiento y tratamiento posible.

DCL es una entidad clínica importante de identificar.

*Continuum (Minneapolis Minn). 2016 Apr;22(2 Dementia):404-18.*

*Mild Cognitive Impairment.*

*Petersen RC.*

## Revisión de criterios de DCL

En 2003, Winblad et al convocó a una conferencia de expertos internacionales en DLC a revisar los criterios.

Criterios Grupo Internacional de DCL (Estocolmo, 2003).

El individuo no es cognitivamente normal ni presenta demencia.

Existe evidencia de deterioro cognitivo progresivo:

- referido por el propio paciente o por un informador

- sumado a alteración objetiva de tareas cognitivas,

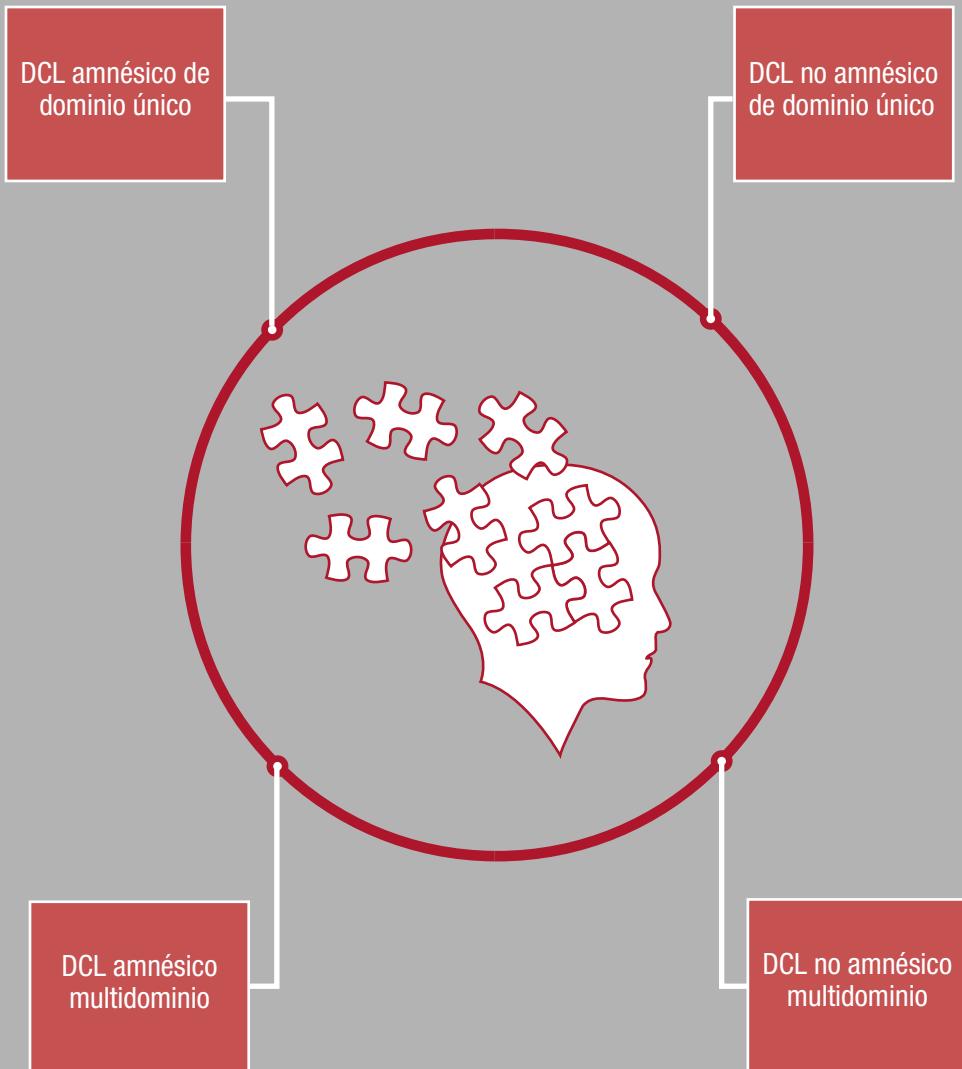
- objetivado en exploraciones cognitivas seriadas.

Las actividades básicas cotidianas están preservadas, sin mínima afectación de las funciones instrumentales complejas o con ella.

No todos los autores están de acuerdo con este concepto más amplio, que incluye bajo una misma denominación pacientes con déficits en distintas áreas cognitivas.

Surge así la división del concepto de DCL en subtipos de DCL:





*Mild Cognitive Impairment: Ten Years Later Petersen et al Arch Neurol. 2009 Dec; 66 (12): 1447–1455*

#### DCL amnésico

Las personas con esta condición tienen más problemas de memoria que la gente de su edad, pero sus síntomas no son tan graves como los de la enfermedad de Alzheimer, ya que son capaces de llevar a cabo sus actividades diarias normalmente.

#### DCL amnésico multidominio

Sujetos que presentan, asociadas a un trastorno de memoria, alteraciones sutiles en alguna de las otras áreas cognitivas.

La afectación de la función ejecutiva o del lenguaje son las que se afectan con más frecuencia junto con las alteraciones mnésicas.

Se suele considerar suficiente una diferencia de un desvío estándar por debajo de la media para definir un dominio como afectado.

#### DCL no amnésico

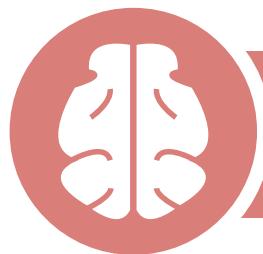
Pacientes que presentan deterioro en otras áreas cognitivas diferentes de la memoria.

Existen así, tantos tipos de DCL no amnésico como dominios cognitivos diferentes a la memoria:

DLC - ejecutivo,  
DCL - lenguaje,  
DCL - visuoperceptivo y DCL - práxico principalmente

#### DCL no amnésico multidominio

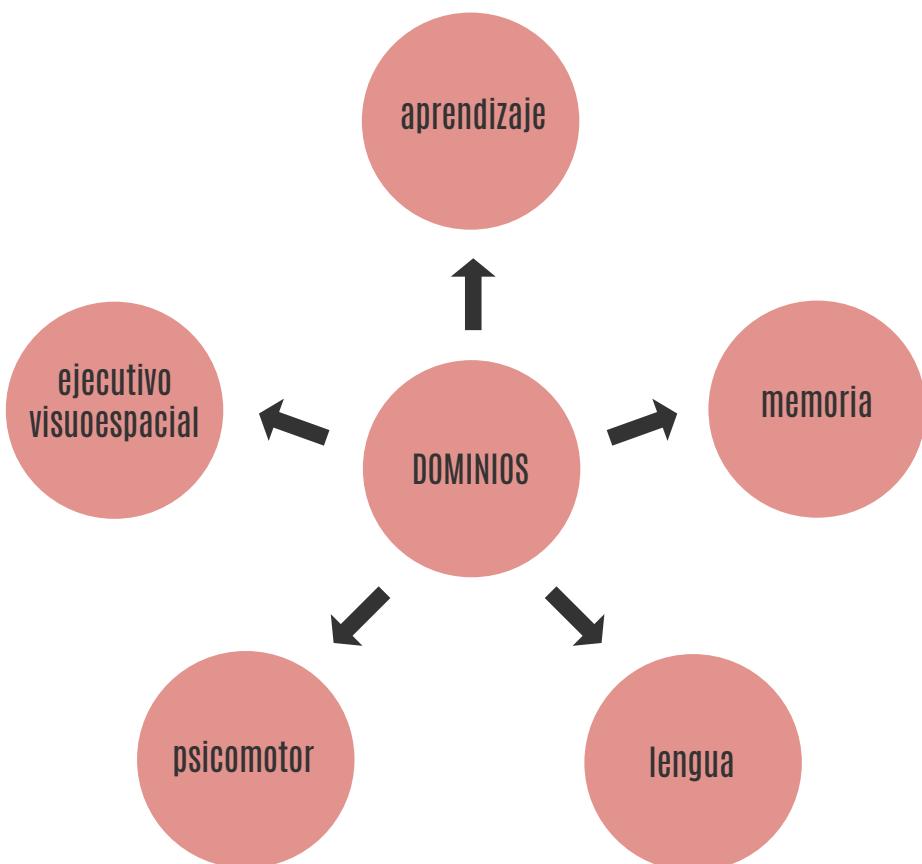
Son los que presentan alteración en más de un área cognitiva, sin que ninguna sea referente a la memoria.



## ÁREAS Y FUNCIONES

El funcionamiento cognitivo se caracteriza típicamente en uno de los 5 dominios.

Estos dominios tienen una correspondencia aproximada con su localización cerebral.



## Diferencias entre deterioro cognitivo leve DCL - a y DCL - na en resonancia magnética del cerebro estructural

N:62 DCL- a, DCL - na, y controles sanos. Estudios basado en los criterios de Petersen.

Todos los pacientes fueron sometidos a un examen de RMN cerebral de rutina, y un examen neuropsicológico.

RMC DCL- a / CONTROLES	RMC DCL - a / DCL - na	RMC DCL - na / control
El espesor de la corteza entorrinal, el giro fusiforme, el istmo de la circunvolución cíngulo precuneus,	Los volúmenes del hipocampo, el espesor de la corteza entorrinal y el giro fusiforme disminuyeron significativamente en el DCL- a en relación con el grupo DCL- na.	Una diferencia significativa solo se encontró en el espesor de la precuneus que disminuyó en el grupo DCL - na.
el volumen de la amígdala y el hipocampo se redujeron en DCL - a en relación con los controles sanos	La mayor diferencia entre los grupos se detectó en el volumen y el grosor de la corteza entorrinal (0.9 y 1.2 SD, respectivamente).	

Front Aging Neurosci. 2016 Mar 30;8:52. E Collection 2016.

The Differentiation of Amnestic Type MCI from the Non-Amnestic Types by Structural MRI.  
Csukly G, Sirály E, Fodor Z, Horváth A, Salacz P, Hidasi Z, Csibri É, Rudas G, Szabó Á.

## Diferencias entre DCL y demencia leve



**DCL**



**DL**

Fallos de memoria que deben ser constatados por un observador.

Dificultad a la hora de recordar nombres de personas y objetos familiares.

Deterioro objetivo de la memoria.

Problemas para realizar tareas que antes resultaban sencillas.

Función cognitiva general conservada.

Deterioro del sentido de la orientación que lleva a perderse en rutas habituales.

No afecta a la realización de las actividades de la vida diaria.

Extraviar cosas.

No cumple ninguno de los criterios de demencia.

Perder el interés por cosas que antes le entusiasmaban.

Afecta 1 o más áreas cognitivas.

Alteraciones del comportamiento.

Pérdida de habilidades sociales.

Afecta varias áreas cognitivas.

## Factores de riesgo que inciden en el pasaje del envejecimiento normal al DCL

Edad avanzada

Antecedentes familiares de demencia

Sexo femenino

Baja escolarización

Hipercolesterolemia

Hipertensión arterial

Elevada homocisteína

Índice de masa corporal

Riesgos de enfermedad cardiovascular

Enfermedad cerebrovascular

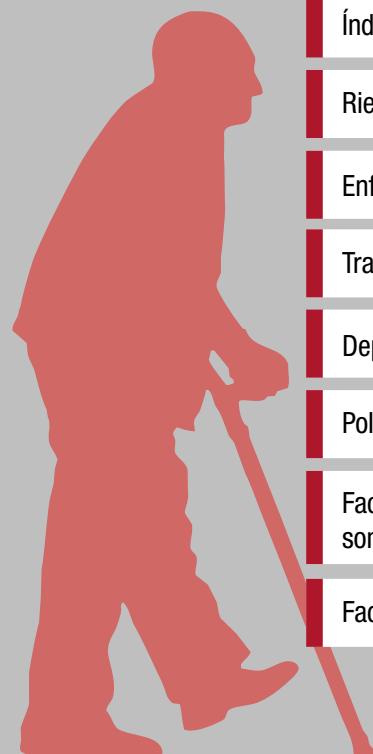
Traumatismo de cráneo

Depresión, ansiedad

Polifarmacia

Factores genéticos: alelo e4/e4 de la ApoE codificado en el cromosoma 19

Factores ambientales.



# APOE

El alelo  $\epsilon 4$  del gen de la apolipoproteína E (APOE) es el factor de riesgo genético más conocido en EA. (Petersen R. C. et al; 1995)



## Predictores del riesgo del DCL

Estudio de cohorte longitudinal Condado de Olmsted, Minnesota, 2004, edad 70 - 89 años clasificados en cognitivo normal (CN), deterioro cognitivo leve DCL o demencia.

De 1449 participantes con CN, 401 (27,7%) desarrollaron DCL.

Riesgos clínicos evaluados (edad, educación, estado civil) y características clínicas (p. ej., índice de masa corporal, las enfermedades cardiovasculares, diabetes, historia familiar de demencia).

Medidas de informante e exámenes clínicos y neurológicos, velocidad de la marcha, síntomas neuropsiquiátricos, CDR, UPDRS, STM y escala isquémica de Hachinski. APOE

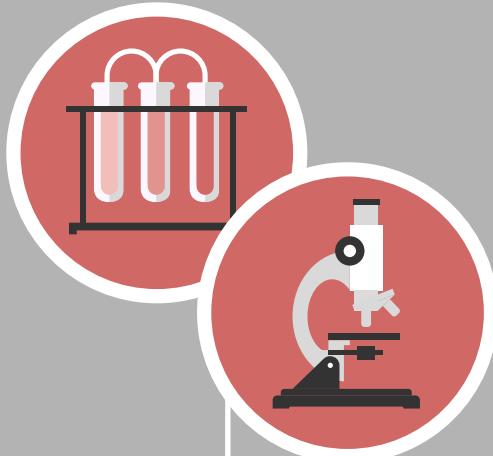
Todas las mediciones se hicieron cuando los participantes del estudio fueron CN.

El riesgo de MCI aumenta con la edad. Hombres más jóvenes tienen mayor riesgo que las mujeres más jóvenes, mientras que las mujeres mayores tienen un riesgo algo mayor que hombres mayores.

*Neurology. 2015 Apr 7; 84(14): 1433–1442. Predicting the risk of mild cognitive impairment in the Mayo Clinic Study of Aging.*

*V. S Pankratz, R.O. Roberts, M.M. Mielke, D.S. Knopman, C.R. Jack Jr, Y. E. Geda, W.A. Rocca, R.C. Petersen.*

*Biochim Biophys Acta. 2016 May;1862(5):1008-17.  
Homocysteine, hyperhomocysteinemia and vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID).  
Hainsworth AH , Yeo NE, Weekman EM, Wilcock DM*



Solicitar en el examen de laboratorio la homocisteinemia y tratarla si fuese necesario con complejo B y ácido fólico para reducir el riesgo de accidente cerebro vascular (ACV) y DCL.

*Biochim Biophys Acta. 2016 May;1862(5):1008-17.  
Homocysteine, hyperhomocysteinemia and vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID).  
Hainsworth AH , Yeo NE, Weekman EM, Wilcock DM*

## Trastornos del sueño en DCL

Entre los estudios que comparan la prevalencia de los trastornos del sueño en sujetos con deterioro cognitivo leve y aquellos con cognición normal demostraron que las conductas nocturnas son más comunes en pacientes con DCL (18,3 - 45,5%) que en la población normal (10,9 - 23,3%).



Los trastornos del sueño son frecuentes y predictivos de deterioro cognitivo en las personas mayores y en aquellos con trastornos neurodegenerativos.



Los problemas de sueño tienen que ser identificados para preservar la cognición.



Los sujetos con DCL y trastornos del sueño deben tener un seguimiento más cercano para identificar los primeros signos de demencia.

Sleep Sci. 2015 Jan-Mar;8(1):36-41. Feb 23.Sleep disturbances and mild cognitive impairment: A review.da Silva RA



El síndrome metabólico: obesidad central, diabetes mellitus, dislipemia, y 3 o más factores de riesgo cardiovascular son factores predictores de DCL, se asocia a mayor incidencia y progresión a demencia.



El SM se asoció con un aumento de la incidencia de DCL y la progresión a la demencia.

JAMA Neurol. 2016 Apr 1;73(4):456-63. Metabolic Syndrome and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia: Follow-up of the Singapore Longitudinal Ageing Study Cohort.Ng TP, Feng L, Nyunt MS, Feng L, Gao Q Lim ML, Collinson SL Chong MS, Lim W Lee TS, Yap P, Yap KB



# RESERVA CEREBRAL

Son diferencias individuales en el propio cerebro.

Tamaño del cerebro, mayor número de neuronas mielinizadas, mayor cantidad de sinapsis y neuronas piramidales más grandes.

Factor protector contra las decadencia cognitiva de la edad y de sus patologías.

Las experiencias vividas pueden influir en la neuronatomía del cerebro, contribuyendo a la neurogénesis, la angiogénesis, haciéndolo más resistente a la apoptosis y regulando la plasticidad neuronal.

## RESERVA CEREBRAL ACTIVA Y PASIVA

### ACTIVA

aquellos de mecanismos de compensación que realiza el cerebro para luchar contra los cambios realizados por la enfermedad.

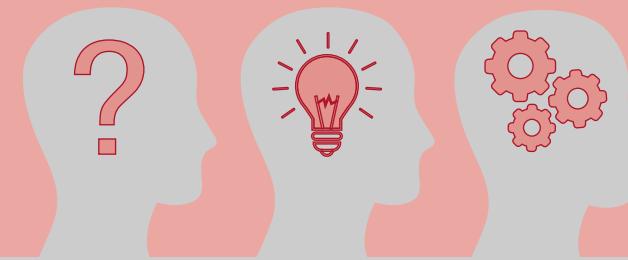
### PASIVA

La reserva relacionada con el tamaño del cerebro o el conteo total de neuronas con las que venimos genéticamente.

# RESERVA CEREBRAL

CORRELACIÓN CAUSA / EFECTO

RESERVA COGNITIVA



# RESERVA COGNITIVA

Asociada con una amplia variedad de factores intelectuales, sociales y físicos que se presentan en la vida diaria de un individuo a lo largo de su ciclo vital.

Se basa en la aplicación de los recursos aprendidos gracias a variables como el nivel educativo, profesión con exigencias cognitivas elevadas, actividades de ocio.

Una mayor reserva cognitiva se manifiesta en un uso más eficaz de las redes cerebrales o estrategias cognitivas alternativas, lo cual permite un rendimiento eficiente en caso de patología cerebral.

DCL se puede diferenciar en cuatro subtipos de dominios cognitivos. DCL amnésico, DCL amnésico multidominio, DCL no amnésico y DCL no amnésico multidominio.

La mayoría de los pacientes con DCL mostraron el subtipo amnésico multidominio seguido por el subtipo amnésico puro, mientras que los subtipos no-amnésicos eran raros.

El subtipo amnésico muestra un nivel significativamente más alto de la reserva cognitiva y altas puntuaciones en el MMSE.

*Dement Geriatr Cogn Disord. 2016 Apr 19;41(3-4):199-209. Neurocognitive Deficits and Effects of Cognitive Reserve in Mild Cognitive Impairment.*

*Andrejeva, Knebel M, Dos Santos V, Schmidt J, Herold CJ, Tudoran R, Wetzel P, Wendelstein B, Meyer-Kühling I, Navratil SD, Gorenc-Mahmutaj L, Rosenbaum G, Pantel J, Schröder J*

## REVERSIÓN DEL DCL ESTUDIOS

Muchos individuos diagnosticados con DCL regresaron a la normalidad de la cognición al seguimiento.



Este estudio investigó los factores predictores de la reversión del DCL a la cognición normal.



N 223 (48,9% varones) con 71 - 89 años, diagnosticados con DCL al inicio del estudio y posteriormente como cognición normal o repetición de DCL después de dos años

11 participantes que progresaron de DCL a demencia fueron excluidos.



Asociaciones con la reversión fueron investigados por factores basales que incluían funciones de diagnóstico, personalidad, neuroimagen, sociodemográficos, estilo de vida, la salud física y mental el cambio longitudinal en factores potencialmente modificables.

### LA REVERSIÓN FUE MENOS PROBABLE EN LOS PARTICIPANTES CON

Deterioro cognitivo leve multidominio son menos propensos para volver a la cognición normal.

### LA REVERSIÓN SE OBSERVÓ EN LOS PARTICIPANTES CON:

Los individuos con deterioro moderado o grave en cualquier dominio eran menos propensos a revertir.

*PLoS One. 2013; 8(3): e59649.*

*Factors Predicting Reversion from Mild Cognitive Impairment to Normal Cognitive Functioning:  
A Population-Based Study.*

*PS.Sachdev, DM. Lipnicki, JCrawford, SReppermund, Nicole A. Kochan JN. Trollor, W Wen, B Draper, MJ. Slavin, K Kang, OrLux ,K A. Mather HBrodaty, the Sydney Memory, and Ageing Study Team.*



**ICD-10 (Clasificación Internacional  
de Enfermedades de la Organización  
Mundial de la Salud)**

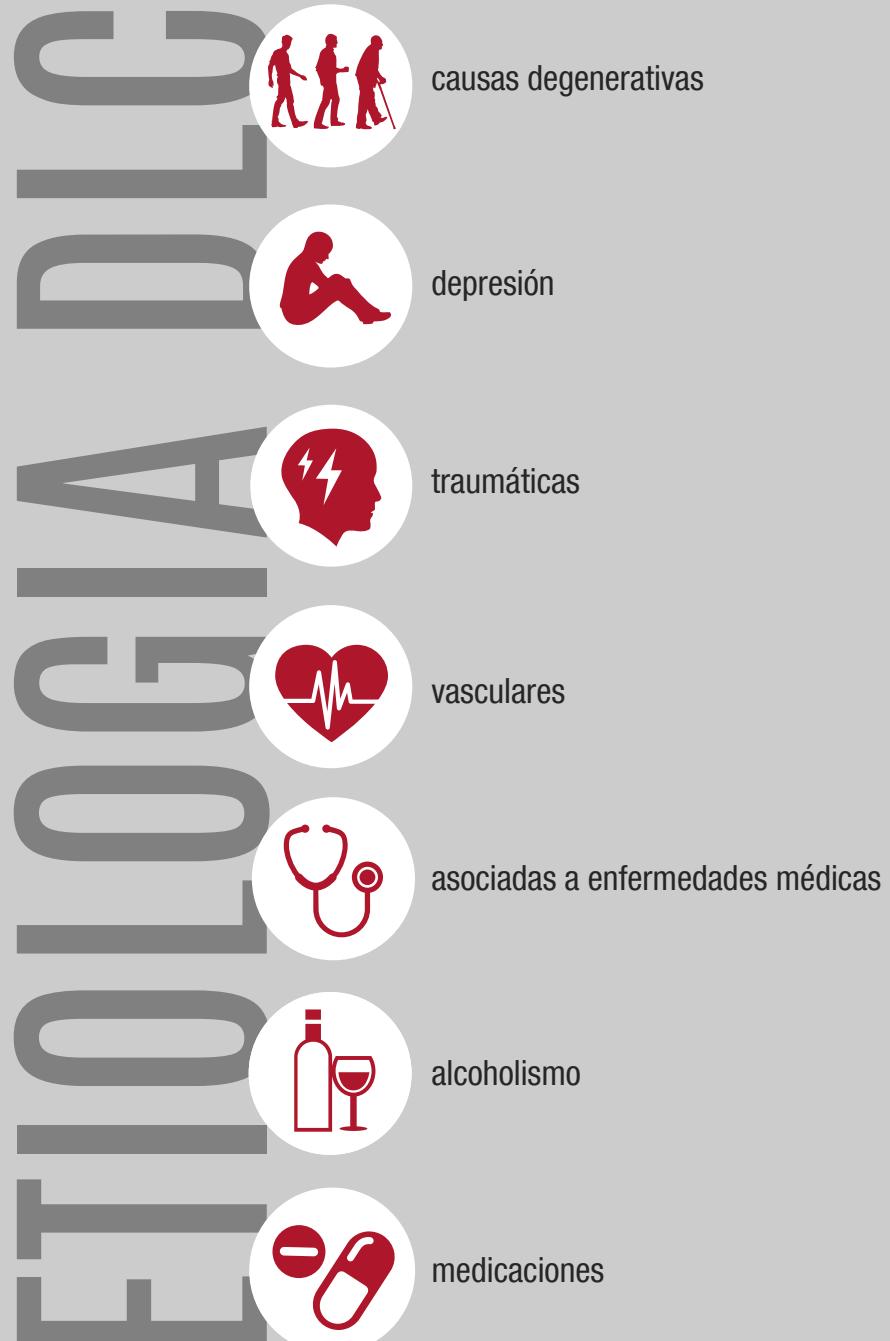
Introdujo el término “pérdida cognitiva leve” (OMS.CIE-10; 1992).

**DSM 5**

El DSM-5 ha modificado sus criterios  
NO incluye los estadios preclínicos.

Contempla un estadio patológico predemencia al estilo del  
deterioro cognitivo leve de Petersen.





## DCL E de Parkinson

### Estudios

El deterioro cognitivo leve es común en pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia (PD-MCI) se considera ' un factor de riesgo para la demencia (PDD).

El estudio muestra que el deterioro neurológico, el nivel educativo y el deterioro de la memoria eran predictores de la progresión del deterioro cognitivo.

J Clin Exp Neuropsychol. 2016;38(1):40-50.

Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Diagnosis and progression to dementia.

Galtier I, Nieto A, Lorenzo JN Barroso J.



## DCL Vascular

LA TASA DE PREVALENCIA DE DETERIORO COGNITIVO FUE 29,25%.



La edad



deterioro del sueño



hipertensión  
no controlada



diabetes tipo 2

MIENTRAS QUE LOS FACTORES DE PROTECCIÓN SON



alto nivel  
de educación



regulares ejercicios

hipertensión, tratada con eficacia,

el deterioro cognitivo relacionado con estos factores de riesgo y  
enfermedad vascular *per se*.

Se puede prevenir tratando los factores de riesgo vascular.

*Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.* 2016 Mar 21:1-13.

*A study of mild cognitive impairment in veterans: role of hypertension and other confounding factors.*

Bai , Wei P Zhao N, Xiao Y, Yang C, Zhong J Cai , Li Y, Zhu Q, Cao X, Sun L, Wang B, Teng K Ling S, Ni H, Xie M, Tan J, Wang L, Sun XM, Zhang W.



## TRAUMATISMOS DE CRÁNEO

Este estudio examinó si la historia de la lesión cerebral traumática (TBI) se asocia con un mayor riesgo de e inicio más temprano del deterioro cognitivo leve (DCL).

La historia de TBI fue un predictor significativo (asocia con mayores probabilidades de diagnóstico en DCL).

*Alzheimers Dis. 2016 Feb 8;51(3):727-36..Self-Reported Traumatic Brain Injury and Mild Cognitive Impairment: Increased Risk and Earlier Age of Diagnosis.  
LoBue C, Denney D, Hynan LS, Rossetti H Lacritz LH, Hart J, Womack KB, Woon FL, Cullum CM.*

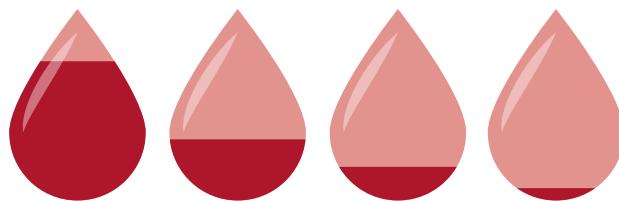


## DEPRESIÓN

La relación de los síntomas de depresión y depresivos en DCL pueden ser diferentes dependiendo del momento de la depresión y del subtipo del DCL.

*J Alzheimers Dis. 2015;45(1):159-74. Depression and mild cognitive impairment in the general population: results of the Heinz Nixdorf recall study.  
Dlugaj M, Winkler A, Dragano N, Moebus S, Jöckel KH Erbel R, Weimar C1; Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group.*

# ENFERMEDADES MÉDICAS



La asociación de la anemia y DCL tiene relevancia clínica porque muchas causas de anemia pueden ser tratadas eficazmente.

*J Alzheimers Dis. 2015 Nov 21;49(4):1031-42. Anemia and Mild Cognitive Impairment in the German General Population.*

*Dlugaj M Winkler A, Weimar C Dürig J, Broecker-Preuss M, Dragano N, Moebus S Jöckel K, Erbel R, Eisele L.*

# ALCOHOL

Consumo de alcohol en la edad mediana y deterioro de la capacidad cognoscitiva en edad avanzada.

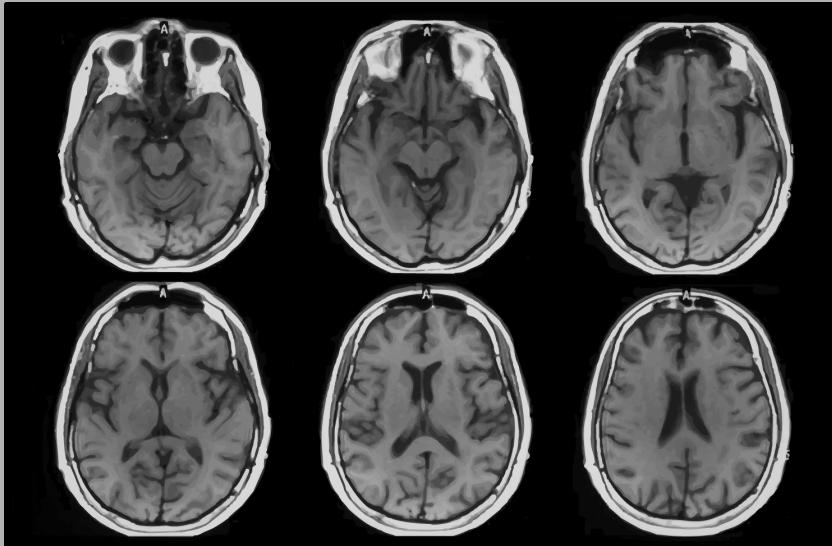
Se ha propuesto que existe una relación en forma de J o de U entre el consumo de alcohol y las alteraciones cognoscitivas o la demencia, es decir, que beber de forma leve a moderada puede ejercer un efecto protector comparado con la abstención estricta o la bebida desenfrenada.

Es posible que el alelo e4 de la apolipoproteína modifique los efectos del alcohol sobre el riesgo de padecer alguna disfunción cognoscitiva o demencia.

*Rev Panam Salud Publica vol.16 n.4 Washington Oct. 2004*



# Progresión



DCL no amnésico dominio único puede evolucionar a:



Demencia frontotemporal



Demencia vascular



Demencia por cuerpo de LEWY

DCL amnésico puede evolucionar a:



Demencia tipo Alzheimer

# FACTORES DE RIESGO DE CONVERSIÓN DE DCL A DEMENCIA



Diabetes



Síndrome metabólico



Déficits de folatos



Síntomas neuropsiquiátricos

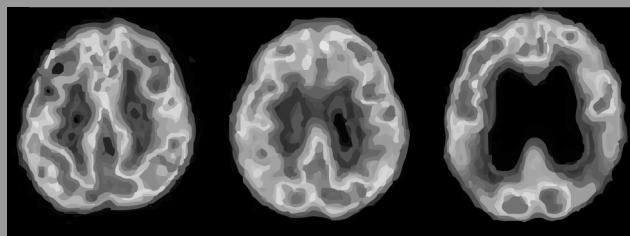


Pérdida de peso



Estrés

# ESTUDIOS



Estudio prospectivo de la Clínica Mayo sobre el envejecimiento identificando DCL

N 534,  
edad 70 o más

Evaluación al inicio cada 15 meses, durante 5,1 años

153 personas con DCL 2,7% progresaron a demencia

1 Incidencia de demencia: 5,4% primer año

16,1% al segundo año, 23,4% en el tercero, 31,1 en el cuarto 42,5 % al quinto

38% (n = 201) de los participantes volvieron a MCI CN (175,0 / 1.000 personas-año), pero el 65% desarrollaron posteriormente DCL o demencia

*Neurology. 2014 Jan 28;82(4):317-25.*

*Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal.*

*Roberts RO 1 , Knopman DS , Mielke MM , Cha RH , Pankratz VS , Christianson TJ , Geda YE , Boeve BF , Ivnik RJ , Tangalos EG , Rocca WA , Petersen RC*



## Diabetes Estudio

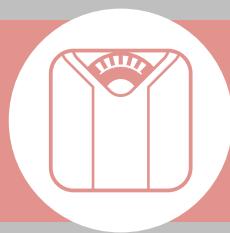
Diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) se asocia con demencia. Deterioro cognitivo leve (DCL) es un determinante clave en esta asociación.

Los factores de riesgo para la demencia fueron edad > 75 años y más duración de la diabetes.

Los riesgos de demencia reducidos se asociaron con agentes hipoglucémicos orales y los inhibidores de la HMG - CoA reductasa. Insulina no se asoció con riesgo significativamente modificado.

Para minimizar la progresión a demencia se deben considerar varias características específicas de la diabetes modificables, la duración de la enfermedad, control de la glucemia y agentes antidiabéticos.

*J Alzheimers Dis. 2015;43(4):1441-9.. Conversion of mild cognitive impairment to dementia among subjects with diabetes: a population-based study of incidence and risk factors with five years of follow-up. Ma F, Wu T Miao R, Xiao YY Zhang W, Huang G*



## Pérdida de peso Estudio

La pérdida de peso se asoció con un 3,4% veces mayor riesgo de demencia y un 3,2 veces mayor riesgo de EA.

En términos de años vividos sin enfermedad, la pérdida de peso se asoció a un 2.3 y 2.5 años inicio más temprano de la demencia y el Alzheimer.

*PLoS One. 2016 Mar 18;11(3)*

*Predicts Progression of Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. Cova I, Clerici F, Rossi A, Cucumo V, Ghiretti R, Maggiore L, Pomati S, Galimberti D, Scarpini E, Mariani C, Caracciolo B.*



## ESTRÉS

El estrés es un factor de riesgo potencial para el DCL - a.

Los altos niveles de estrés percibidos se asociaron con un 30% de riesgo de incidente a DCL - a.

La comprensión de los efectos del estrés percibido en la cognición puede conducir a estrategias de intervención que previenen la aparición de DCL - a y AD.

*Alzheimer Dis Assoc Disord. 2015 Dec 10. Influence of Perceived Stress on Incident Amnestic Mild Cognitive Impairment: Results From the Einstein Aging Study. Katz MJ, Derby CA, Wang C, Sliwinski MJ, Ezzati A, Zimmerman ME, Zverling JL, Lipton RB.*



# TESIS DOCTORAL UBA DRA. ALICIA KABANCHIK, 1996

Desde una mirada fenoménica lo que se plantea es que un paciente sometido a estresores de mayor o menor intensidad en forma prolongada, lo lleva a presentar un estado depresivo, el cual si no se elabora adecuadamente, sumado a factores previos, genéticos y del desarrollo puede desembocar en una DEMENCIA.

La importancia del impacto de los factores estresantes previos a la aparición de la demencia residiría en la capacidad elaborativa del aparato psíquico y no del grado de intensidad del estresor, que interactuaría con factores genéticos, immunológicos y de vivencias infantiles.

Suponemos que si el sujeto poseyera mayor plasticidad y capacidad elaborativa de las situaciones estresantes, las posibilidades de enfermar serían menores.



## SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS Y CONDUCTUALES ESTUDIO

Síntomas psicológicos y conductuales (PBS) como factores de progresión a demencia tipo alzheimer (EA) en el deterioro cognitivo leve (DCL).

318 pacientes con DCL.

1998 a 2002, con seguimiento a los cinco años siguientes al diagnóstico de DCL. Se determinó la presencia de SPC clasificados en síntomas afectivos, psicóticos y conductuales.

Se evaluaron otras variables sociodemográficas y el genotipo APOE.

La edad promedio fue de  $74 \pm 7,87$ .

El 56,7% presentó PBS con síntomas afectivos (53%), conductuales (32,2%) y psicóticos (14,8%).

El 32,1% progresó a EA.

La presencia de PBS en los pacientes con DCL se asocia con la progresión a EA, con o sin el alelo ApoE C4.

*Rev Neurol 2010;50:653-660*

*J.C. Reyes-Figueroa, M. Rosich-Estragó, E. Bordas-Buera, A.M. Gaviria-Gómez E. Vilella, A. Labad-Alquézar.*

## ALTERACIONES PSIQUIÁTRICAS EN DCL



Los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (BPSDs) ocurren con frecuencia en individuos con MCI.

Estas manifestaciones neuropsiquiátricas pueden predecir la conversión a demencia.

El rango de prevalencia para cualquier BPSD era 12,8 a 66,0%.

*Curr Alzheimer Res. 2016 May 2. Neuropsychiatric Disturbances in Mild Cognitive Impairment (MCI): a Systematic Review of Population-Based Studies. Köhler CA, Magalhães TF, Oliveira JM, Alves GS, Knöchel C, Oertel-Knöchel V, Pantel J, Carvalho AF*

## MICROGLIA

Los procesos inflamatorios podrían desempeñar un papel significativo en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer (EA).

La neuroinflamación se caracteriza por la activación de la microglia y la liberación de citoquinas inflamatorias, tales como la interleuquina (IL)-1 $\beta$ , IL-6 y factor de necrosis tumoral- $\alpha$ .

Los niveles de IL-1 $\beta$  y factor de necrosis tumoral- $\alpha$  pero no de IL-6 se redujeron significativamente en las muestras de la aMCI en comparación con controles.

*Geriatr Gerontol Int. 2016 Jan 28. Cerebrospinal fluid inflammatory markers in amnestic mild cognitive impairment.Rizzi L, Roriz-Cruz M*

## Predictores de progresión de DCL a demencia



259 pacientes con DCL

Distinguieron entre los pacientes que progresaron a demencia de tipo AD ( $n = 139$ ) y los que no lo hicieron ( $n = 120$ ) durante un período de seguimiento de tres años.

Más de 750 variables a lo largo de cuatro fuentes de datos fueron considerados como posibles predictores de la progresión.



Los marcadores cognitivos y funcionales fueron más predictores de progresión, que los marcadores de proteínas en plasma.

El modelo de mejor rendimiento fue una combinación de marcadores cognitivos / funcionales y medidas morfométricas de resonancia magnética.  
Predijeron la progresión con un 80% de precisión.

Los predictores de la progresión incluyeron: las puntuaciones de la Escala de la Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer,(Adas), Test Auditivo Verbal de Rey y el Cuestionario de actividades funcionales (FAQ) y el volumen de espesor / cortical de las tres regiones del cerebro (hipocampo izquierdo, circunvolución temporal media, y corteza parietal inferior).

Este modelo es capaz de generar predicciones que reflejen el riesgo de progresión.

*PLoS One. 2016 Feb 22;11(2):Predicting Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Dementia Using Clinical, MRI, and Plasma Biomarkers via Probabilistic Pattern Classification.Korolev IO Symonds LL, Bozoki AC; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.*

# SÍNDROMES GERIÁTRICOS Y DCL CAÍDAS, SARCOPENIA, FRAGILIDAD, DESNUTRICIÓN

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre DCL y el número de caídas u ocurrencia de caídas no accidentales entre los adultos mayores.

Se analizaron los datos de la primera oleada del Estudio longitudinal de Irlanda sobre el Envejecimiento (Tilda)

N:5364 personas  $\geq$  50 años DCL:

Evaluación Cognitiva Montreal (MOCA) puntuación <26; presencia de quejas cognitivas subjetivas; MMSE score  $\geq$  14

Evaluaron la asociación entre DCL y el número de caídas no accidentales en los últimos 12 meses.

La prevalencia del deterioro cognitivo leve fue del 10,1%.

LDCL está relacionado con mayores tasas de caídas no accidentales entre los adultos mayores.



# SARCOPENIA

Pérdida degenerativa de masa muscular y fuerza al envejecer o al llevar una vida sedentaria.

Asociación entre los índices de la sarcopenia y el riesgo futuro de deterioro cognitivo en adultos mayores.

Utilizaron los criterios operacionales sugeridas por la Fundación para los Institutos Nacionales de la Salud Proyecto sarcopenia.

Los sujetos en el grupo de progresión eran mayores, tenían un nivel educativo más bajo, menos función física y un porcentaje más alto estaba deprimido.

La disminución del rendimiento físico, pero no otros marcadores de la sarcopenia, se asociaron de forma independiente con el riesgo de deterioro cognitivo en adultos mayores.

*J Nutr Health Aging. 2016;20(5):496-502  
Sarcopenia as a Predictor of Future Cognitive Impairment in Older Adults  
.Moon JH1, Moon JH, Kim KM, Choi SH, Lim S, Park KS, Kim KW, Jang HC.*

# DESNUTRICIÓN

Se analizó la asociación entre los trastornos cognitivos y la desnutrición entre las personas mayores en el África central.

Los trastornos cognitivos estaban asociados con la desnutrición.

*Br J Nutr. 2015 Jul;114(2):306-15.*

*Association between mild cognitive impairment and dementia and under-nutrition among elderly people in Central Africa: some results from the EPIDEMCA (Epidemiology of Dementia in Central Africa) programme.*

# Síndrome de fragilidad

Los criterios de fragilidad incluyen la pérdida no intencional de peso, cansancio, debilidad, disminución de la actividad física y marcha lenta.

Los que eran frágiles mostraron un mayor porcentaje de deterioro cognitivo

El deterioro cognitivo se asoció con una mayor probabilidad de fragilidad en los hombres y las mujeres mayores que viven en comunidad.

*Int Psychogeriatr. 2014 Jan;26(1):155-63..Association of cognitive impairment with frailty in community-dwelling older adults Han ES, Lee Y, Kim J*

## PREVALENCIA E INCIDENCIA

Prevalencia entre el 15% y el 20% en personas de 60 años o más.

La tasa anual en el que DCL avanza a la demencia varía entre el 8% y el 15% por año, lo que implica que se trata de una condición importante para identificar y tratar.

En esos casos DCL destinados a desarrollar la enfermedad de Alzheimer, los biomarcadores están surgiendo para ayudar a identificar la etiología y predecir la progresión.

*Petersen RC.*

*Continuum (Minneapolis Minn). 2016 Apr;22(2 Dementia):404-18Mild Cognitive Impairment.*



La prevalencia de DCL fue del 16%, aumentó con la edad y fue mayor en los hombres, en sujetos que nunca se casaron y en sujetos con un genotipo APOE epsilon 3 / 4 epsilon 4 / 4.

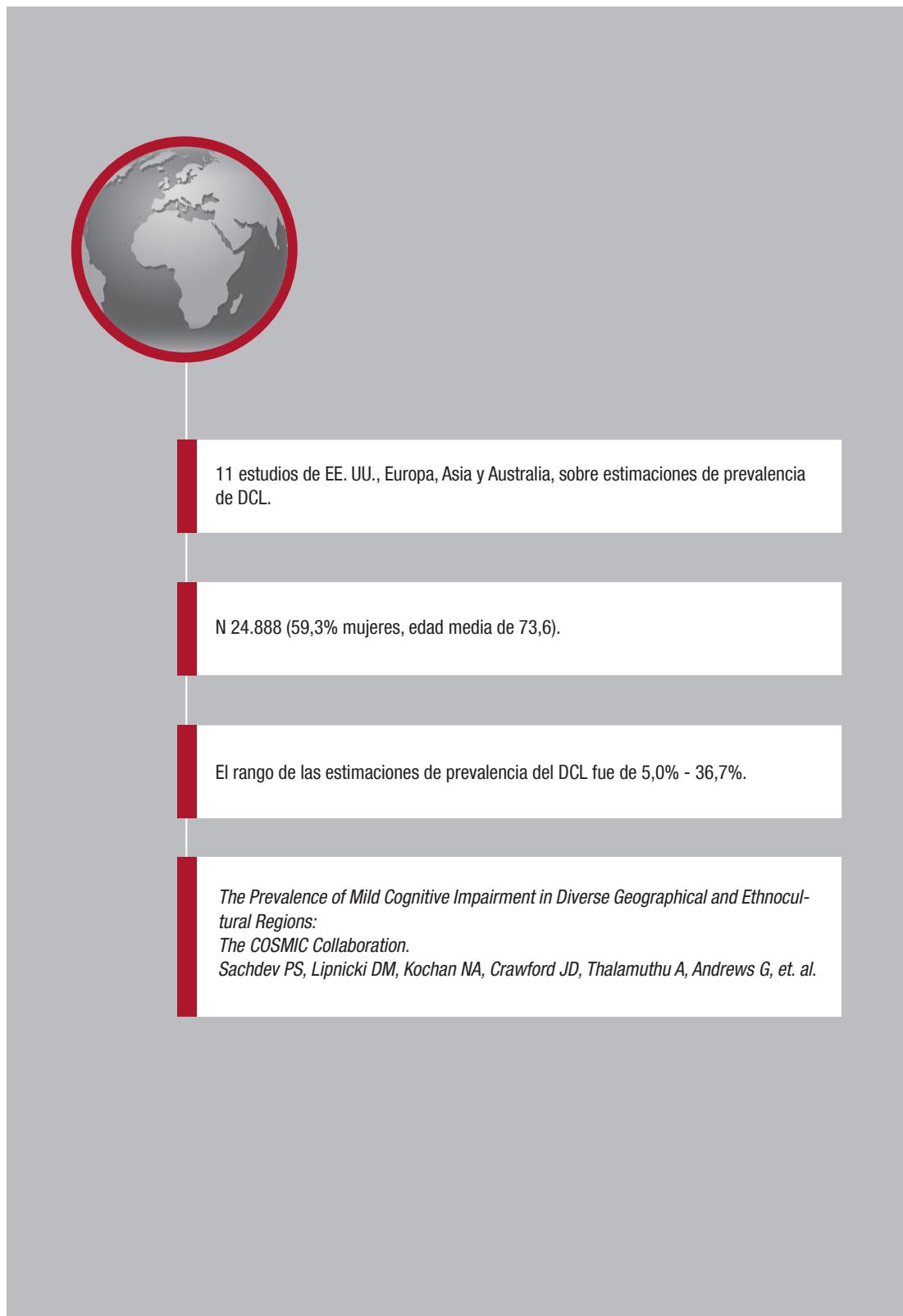
Los estudios de DCL en América Latina son escasos. Un estudio puerta a puerta en la ciudad argentina de Córdoba, ha encontrado una prevalencia de 13,6% en mayores de 50 años.

*Neurology. 2012 Jan 31;78(5):342-51. 25.*

*The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging.*

*Roberts RO1, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, Tangalos EG, Ivnik RJ, Rocca WA, Petersen RC.*

*Mias C, Sassi M, Masih M, Querejeta A, Krawchik R. Deterioro cognitivo leve: estudio de prevalencia y factores sociodemográficos en la ciudad de Córdoba, Argentina. Rev Neurol. 2007;44:733-8.*



# PREVALENCIA DE LOS SUBTIPOS DE DCL

DCL - a      DCL - na

2,0%

3,9%

Prevalencia de DCL - a no difirieron significativamente entre los grupos de edad o por sexo



Las estimaciones de prevalencia de DCL - na fueron mayores entre 70 - 79 años que 60 - 69 años para los hombres.



Y mayor entre los 80 - 89 años de edad que 70 - 79 años para las mujeres.

*PLoS One. 2015 Nov 5;10(11):e0142388.  
The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions:  
The COSMIC Collaboration.  
Cohort Studies of Memory in an International Consortium (COSMIC).*

# SÍNTOMAS CLÍNICOS EN DETERIORO COGNITIVO LEVE



- ✓ Manifiestan deterioro de memoria episódica.
- ✓ Son conscientes de sus deficiencias.
- ✓ Es predictivo de EA entre 1 a 7 años de la evaluación inicial.
- ✓ Trastornos del lenguaje (Fenómeno de la punta de la lengua).
- ✓ Trastornos de atención (dificultad para seguir o centrarse en una conversación).
- ✓ Dificultades en habilidades viso - espaciales.
- ✓ Podrían configurar un DCL - multidominio, alta sensibilidad para predecir EA.
- ✓ Actividades de la vida diaria conservadas pero puede llevarle más tiempo (por ejemplo llamar por teléfono, ir a hacer la compra habitual).
- ✓ Pueden presentarse alteraciones en las actividades más complejas (por ejemplo, llevar la contabilidad de la casa).
- ✓ Pueden presentar síntomas psicológicos y conductuales (SPC), recelo, suspicacia.
- ✓ Exacerban las alteraciones funcionales.

## FENÓMENO DE LA PUNTA DE LA LENGUA (PDR)

Definición: fenómeno por el que una persona cree estar a punto de recordar una palabra (tenerla en la punta de la lengua), pero no es capaz de acceder a ella y emitirla.

Los participantes con DCL produjeron más respuestas PDL positivas y cometían más errores que los controles sanos.

Sugirieron que el DCL afecta negativamente a la activación de las representaciones semánticas y debilita la transmisión desde las representaciones semánticas a las representaciones fonológicas.

*The phenomenon of the tip of the tongue in Mild Cognitive Impairment. A pilot studyN. Rodríguez, , O. Juncos - Rabadán, D. FacalRevista de Logopedia, Foniatria y Audiología Volume 28, Issue 1, January – March 2008, Pages 28 – 33.*

# ENVEJECIMIENTO POBLACIONAL



La población mundial está envejeciendo rápidamente OMS



El envejecimiento de la población en la Argentina ha aumentado 7.5 puntos porcentuales durante los últimos 100 años



En Buenos Aires Ciudad los mayores de 65 años ya son el 17,2% de la población un porcentaje equivalente al de los países europeos que envejecen rápidamente

Entre 2000 y 2050, la proporción de la población mundial con más de 60 años se duplicará, ya que pasará de aproximadamente el 11% al 22%.

Actualmente, según datos del Banco Mundial la población mayor de 65 años en Argentina alcanza el 11% en 2013.

Se espera que el número de personas de 60 años o más aumente de 605 millones a 2000 millones en ese mismo periodo.

2013: uno de cada diez argentinos es mayor de 65 años; se trata de un porcentaje más alto que la media mundial y que la media latinoamericana.

Desde 1960 el porcentaje de personas mayores ha crecido desde el 5,58% hasta el 10.83% en 2012.

## EL INCREMENTO DE LA TASA DE ENVEJECIMIENTO



Genera mayor número de consultas de los adultos mayores ej.: sobre alteraciones cognitivas.



El médico de atención primaria, que suele ser el primero en ser consultado, deberá estar preparado para detectarlas, abordarlas y posteriormente derivarlas al especialista correspondiente.

Escuchando



al paciente



su familia



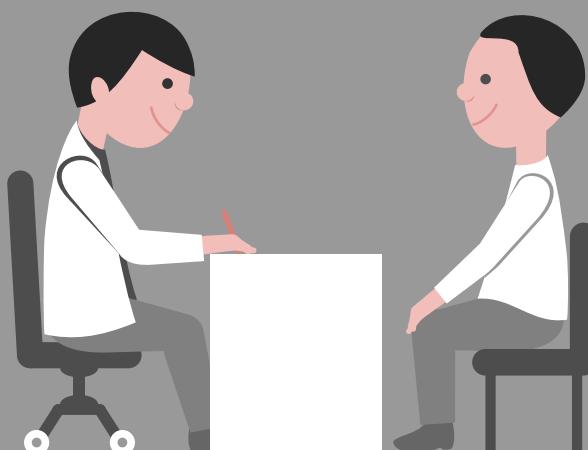
aplicando metodología  
diagnóstica



descartando  
patología clínica



descartando  
polifarmacia





# METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

## HISTORIA CLÍNICA COMPLETA

✓ Entrevistas familiares

✓ Entrevista con el informante

✓ Examen clínico y neurológico

✓ Evaluación psicopatológica

✓ Laboratorio completo

✓ Neuroimagen

✓ Evaluación neurocognitiva

✓ Estudios

*Mayo Clin Proc. 2014 Oct; 89(10): 1452–1459.*

*Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia: A Clinical Perspective*

*D S. Knopman, R C. Petersen.*



# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diagnóstico diferencial entre DCL y envejecimiento normal, el clínico tiene que evaluar; perfiles: neuropsicológico, afectivo - emocional y funcional.

Detección del DCL por el médico de atención primaria

historia clínica

entrevista familiar/ entrevista con el informante

laboratorio

Tac de Cerebro sin contraste/RMC

Evaluación neuropsicológica de rastreo

# DERIVACIÓN AL ESPECIALISTA



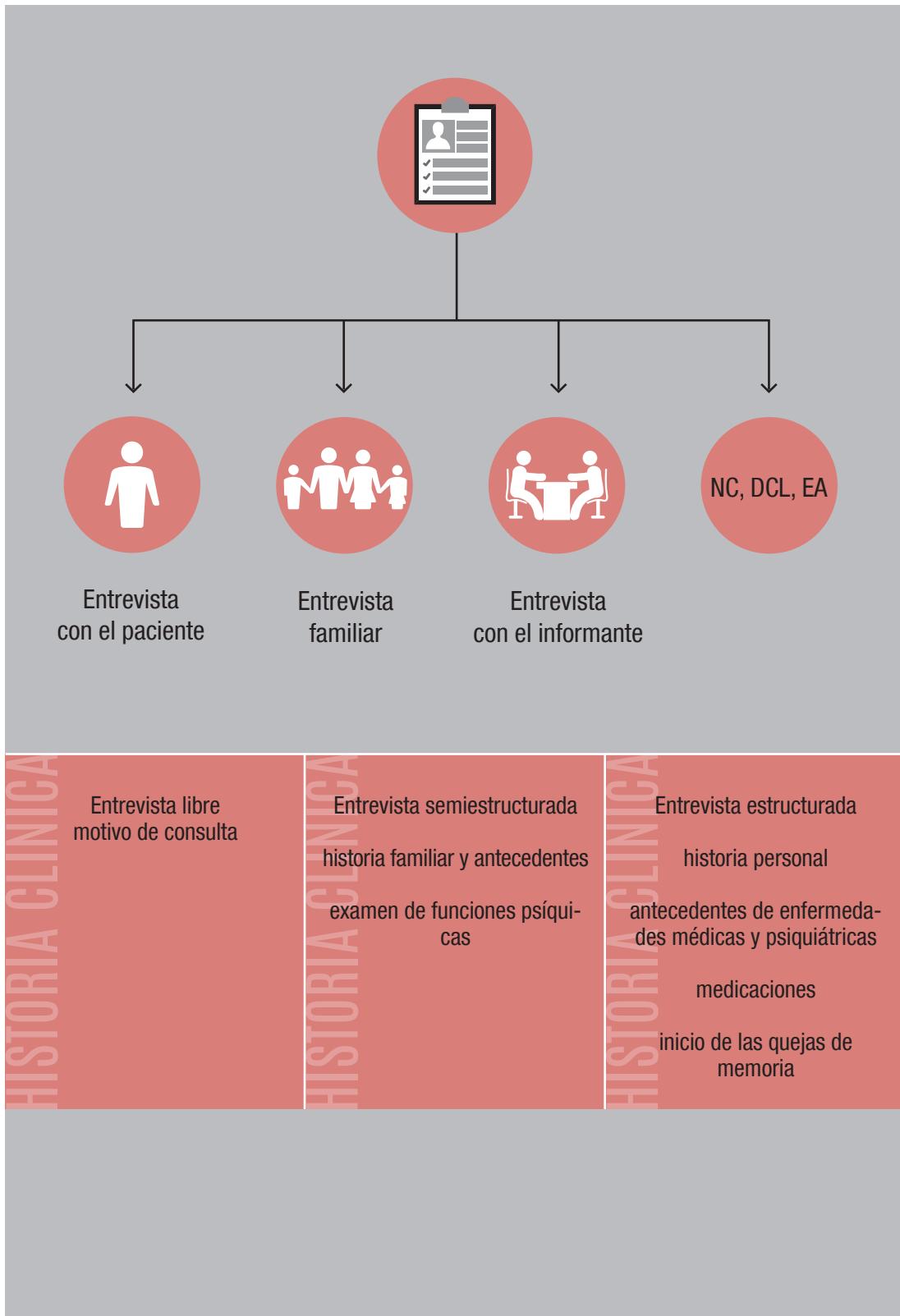
DETECTADO EL DCL

✓ derivación al especialista

✓ evaluación neurocognitiva completa

✓ neuroimágenes complejas

✓ abordaje terapéutico y seguimiento.



# EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN ADULTOS MAYORES

## EVALUACIÓN DE RASTREO



<p>Minimental State Examination MMSE Global Deterioration Scale (GDS: entre 2 y 3) Clinical Dementia Rating ( CDR: 0.5) Test del reloj Test de fluencia semántica de un minuto.</p>	<p>Evaluación de la función independiente y actividades diarias, que se centra en los cambios de nivel habitual de una persona de la función. Escala de Barthel</p>
<h2>TEST DE CRIBADO O RASTREO GENERAL</h2>	
MoCA/TYM	Escala geriátrica de depresión de Yesavage



### MMSE de Folstein 1975

Es un instrumento para la evaluación breve del estado mental (rendimiento cognitivo) de 30 ptos, punto de corte 24 / 26 varía con la edad, la educación y la cultura  
tiempo aprox 10 / 15 metros

La Sociedad Americana de Geriatría recomendó la utilización del MMSE en toda valoración de un adulto mayor, la Academia Americana de Neurología lo recomienda en sus guías.

MMSE valora 5 dominios cognitivos

orientación temporoespacial,

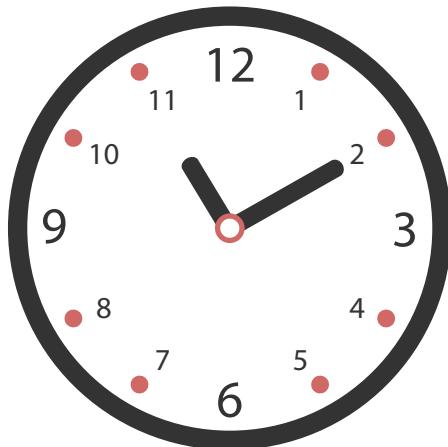
memoria diferida

atención

cálculo, lenguaje

capacidad visuoconstructiva de dibujo,

*El “Mini - Mental State Examination” en español. Normas para Buenos Aires J. Butman, R.L. Arizaga , P. Harris , M. Drake , D. Baumann , A. de Pascale , R.F. Allegri, C.A. Mangone , J.A. Ollari (REV NEUROL ARG 26(1):11-15, 2001).*



## Test del dibujo del Reloj (TDC) O'clock drawing test 1996 Thalman B et al

Evalúa el análisis visual, la percepción, la ejecución motora, la atención, el lenguaje y la comprensión, y el conocimiento numérico.

Consigna: dibuje un círculo, coloque grande los números como en un reloj y las agujas en las 11:10.

J. Cacho y cols (1998) han propuesto la siguiente escala de puntuación: se ha establecido una puntuación máxima de 2 puntos por el dibujo de la esfera, 4 puntos por los números y 4 puntos por las manecillas.

*Gigena VM, Mangone CA, Baumann D, et al. El Test del Reloj. Una evaluación cognitiva rápida y sensible al deterioro incipiente. Rev Neurol Arg 1993;18:35-42.*

## Fluencia verbal en español datos normativos en Argentina

La prueba de fluencia verbal semántica es usada para evaluar la capacidad de almacenamiento semántico, la habilidad de recuperación de la información y la indemnidad de las funciones ejecutivas (por ejemplo: evocar animales en 1 minuto).

*J.Butman ,R.F.Allegri,P.Harris, M.Drack  
MEDICINA (Buenos Aires) 2000; 60:561-564.*

# Test Your Memory (TYM)

Es una escala que valora deterioro cognitivo leve (DCL) autoadministrado, comprende 10 tareas se presenta en 2 caras de una sola hoja de cartulina suave.

La puntuación máxima es de 50 / 50. La puntuación media para los individuos normales TYM es 47 / 50 hasta la edad de 70 años y luego hay un pequeño descenso.

Evaluá memoria anterógrada, conocimiento semántico y habilidades visuoespaciales.

*Int J Geriatr Psychiatry. 2014 Mar;29(3):272-80. The hard Test Your Memory. Evaluation of a short cognitive test to detect mild Alzheimer's disease and amnestic mild cognitive impairment.Brown JM1, Wiggins J, Dong H, Harvey R, Richardson F, Hunter K, Dawson K, Parker RA.*

*Serrani, D. (2014). Validación en español del test Tym para cribado de demencia en una población argentina. UniversitasPsychologica, 13(1), 265-284..*

La Evaluación Cognitiva Montreal (MOCA) fue desarrollada para permitir una detección más temprana del deterioro cognitivo leve (DCL) a partir de pruebas multi-dominio familiares como el Mini Examen del Estado Mental (MMSE).

N 219 controles sanos, 299 (DCL) y 100 (EA).

La mayoría de los casos se calificó como DCL  $\geq 17$  en Moca (96,3%) y  $\geq 24$  en el MMSE (98,3%).

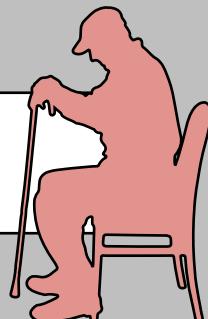
Moca y MMSE fueron más similares para los casos de demencia,

MoCA distribuye casos de DCL a través de un amplio rango de puntuación con menos efecto techo. Un punto de corte de  $\geq 17$  en el MoCA puede ayudar a capturar casos iniciales y finales de los MCI; dependiendo del nivel de sensibilidad deseado,  $\geq 18$  o  $19$  podría ser utilizado.

El subtipo de varios dominios amnésico es el más frecuente y indica que una alta reserva cognitiva puede prevenir déficits psicomotores y ejecutivo en MCI.

*BMC Geriatr. 2015 Sep 7;15:1Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. Trzepacz PT, Hochstetler H, Wang S, Walker B, Saykin AJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.*

## VALORACIÓN EMOCIONAL ESCALA DE DEPRESIÓN GERIÁTRICA DE YESAVAGE



Cuestionario heteroadministrado utilizado para el cribado de la depresión en personas mayores de 65 años.

El cuestionario largo GDS es una herramienta breve de 30 puntos, versiones cortas de 15 y 5 puntos. Se debe responder por sí o por no con respecto a cómo se sintieron en la última semana. Puntuación máxima es de 3.

- ✓ **Versión 30 ítems**, 20 indican la presencia de depresión al ser respondidos afirmativamente, mientras que los 10 restantes (1, 5, 7, 9, 15, 19, 21, 27, 29 y 30) señalan depresión cuando son contestados de forma negativa.

### Puntos de corte

No depresión 0 - 9 puntos.

Depresión moderada 10 - 19 puntos.

Depresión severa 20 - 30 puntos.

- ✓ **Versión de 15 ítems**: Las respuestas correctas son afirmativas en los ítems 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14 y 15, y negativas en los ítems 1, 5, 7, 11 y 13. Cada respuesta errónea puntuúa 1.

Los puntos de corte son:

Normal 0 - 4 puntos.

Depresión 5 o + puntos.

- ✓ **Versión de 5 ítems**: Los ítems incluidos en esta versión son el 3, 4, 5, 8 y 13. Las respuestas correctas son afirmativas en los ítems 3, 4 y 8, y la negativa en el ítem 5 y 13. Cada respuesta errónea puntuúa 1. Un número de respuestas erróneas superior o igual a 2 se considera depresión.

Se puede completar en 5 a 7 minutos.

# ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA ÍNDICE DE BARTHÉL



## AUTONOMÍA PARA LAS ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA

Medida genérica que valora el nivel de independencia del paciente con respecto a la realización de algunas actividades básicas de la vida diaria (AVD), se asignan diferentes puntuaciones y ponderaciones según la capacidad del sujeto examinado para llevar a cabo estas actividades.

Escala De Lawton Y Brody (Philadelphia Geriatric Center)  
Actividades Instrumentales De La Vida Diaria 1969 (Aivd)

Para población anciana, institucionalizada o no, con objeto de evaluar autonomía física e AIVD., o su traducción al español se publicó en el año 1993 - Valora 8 ítems (capacidad para utilizar el teléfono, hacer compras, preparación de la comida, cuidado de la casa, lavado de la ropa, uso de medios de transporte, responsabilidad respecto a la medicación y administración de su economía) y les asigna un valor numérico 1 (independiente) o 0 (dependiente). La puntuación final es la suma del valor de todas las respuestas. Oscila entre 0 (máxima dependencia) y 8 (independencia total).

## Batería neuropsicológica CeraD 2004

MMSE

Fluidez verbal

Test de nominación de Boston

Memoria de lista de palabras

Recuerdo de listas de palabras

Reconocimiento de listas de palabras

Praxias constructivas

Evocación de praxias constructivas

Escalas funcionales

FasT

Escala de Raisberg

*D.C. Aguirre-Acevedo a , R.D. Gómez c , S. Moreno a , E. Henao-Arboleda a , M. Motta,  
C. Muñoz , A. Arana , D.A. Pineda , F. Lopera REV NEUROL 2007; 45: 655-60.*

Consistentemente (DCL) se han encontrado déficits categoría de fluidez.

Investigaron la dinámica prefrontal durante la tarea categoría de fluidez en los adultos mayores con deterioro cognitivo leve mediante el uso de la espectroscopia.

El grupo MCI generó un menor número de palabras únicas, cometió menos cambios entre subcategorías, y generó un menor número de nuevas subcategorías que el grupo NC.

El grupo NC exhibió una lateralización izquierda de activaciones frontales durante la tarea categoría fluidez, el grupo MCI no exhibió lateralización.

Hubo una correlación positiva significativa entre el rendimiento de la categoría fluidez y el grado de lateralización.

El desplazamiento hacia la derecha de activaciones frontales en el grupo con DCL podrá reflejar la presencia de reorganización cortical en el que las regiones contralateral (es decir, el hemisferio derecho).

Este hallazgo podrá servir como un marcador para distinguir entre el envejecimiento normal y DCL.

*Front Aging Neurosci. 2016 Mar 29;8:59..*

*Altered Frontal Lateralization Underlies the Category Fluency Deficits in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Near-Infrared Spectroscopy Study.*

*Yeung MK, Sze S L, Woo J, Kwok T, Shum DH, Yu R, Chan AS*



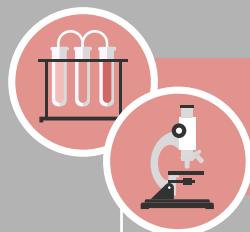
Comparaciones neuropsicológicas entre pacientes con deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Parkinson (PD - MCI) y la enfermedad de Alzheimer (AD - MCI)

El principal hallazgo fue que a nivel de grupo, DCL - EA realizó pruebas de aprendizaje y memoria más pobres, mientras que DCL - EP solo se puntuaron por debajo del punto de corte empleado en una prueba ejecutiva única.

*J Parkinsons Dis. 2016 Apr 2. Neuropsychological Profiles in Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's and Parkinson's Diseases*

*Hessen E Stav AL, Auning E, Selnes P Blomsø L, Holmeide CE Johansen KK, Eliassen CF, Reinvang I Fladby T Aarsland D*





# LABORATORIO

hemograma completo

eritrosedimentación

ionograma

glucemia

uremia

ácido úrico

creatinina

colesterol LDL, HDL

triglicéridos

hepatograma

proteiograma

calcemia

fosfatemia

VDRL

HIV

T3 T4T4L TSH ATP0

Dosaje B12

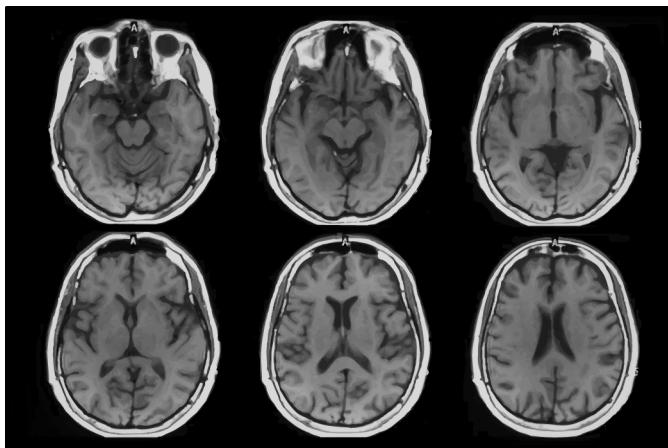
Dosaje ácido fólico

Homocisteinemia

25 hidroxivitamina D (D2 D3)

Orina Completa

## Neuroimágenes monitoreo básico



### Descartan etiología del déficits cognitivo



TAC de cerebro con y sin contraste



RMC de cerebro con y sin contraste

Descartan tumores, alteraciones vasculares , hematomas subdurales, Hakim Adams

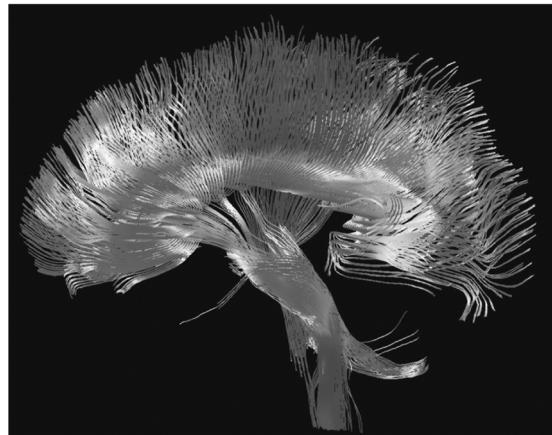
Enfermedad cerebrovascular, MRC es mucho más sensible que la TAC.

### Estudios de neuroimágenes



La tomografía computarizada del cerebro (CT) descarta tumores cerebrales, hematoma subdural, enf de Hakim Adams cisticercosis y otras lesiones estructurales del cerebro. La RMN o TAC de rutina también pueden mostrar evidencia de enfermedad cerebrovascular, la RMN es mucho más sensible que la TAC.

## Neuroimágenes de complejidad



RMC funcional, espectroscopia tractografía



Spect



PET

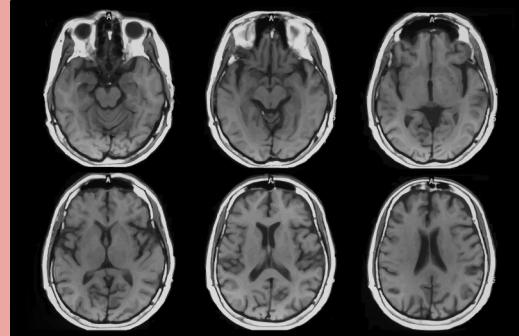


Tomografía por emisión de positrones (PET)  $\beta$ -amiloide de imágenes se ha hecho posible en el marco de la investigación para establecer si una persona está albergando niveles anormales cerebrales de  $\beta$ -amiloide.Clark, C.M., Schneider, J.A., Bedell, B., and AV45-A07 Study Group. Use of florbetapir-PET for imaging  $\beta$ -amyloid pathology. JAMA. 2011; 305: 275–283



Neurodegener Dis. 2014;13(2-3):151-3.Prefibrillar tau oligomers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.Mufson EJ, Ward S, Binder L.Destacan la importancia de estudiar modificaciones de tau en el soma neuronal y procesos neuríticos, que podrían ser las primeras lesiones patológicas que correlacionan con el estado cognitivo.

# MRI - PET



## MRI - PET

midieron el grosor cortical de 109 aMCI temás y 99 controles normales (NC) dos veces en dos años.

En el espesor de la corteza en aMCI encontraron una reducción significativa en las comparaciones longitudinales y entre los grupos,

principalmente en el lóbulo temporal, lóbulo parietal de superolateral y algunas regiones de las cortezas frontales.

Comparado con NC, la aMCI mostraron una tasa significativamente alta de atrofia

en el lóbulo temporal lateral izquierdo y la circunvolución de la izquierda en más de dos años.

Una correlación positiva significativa entre la atrofia cerebral y la disminución de las puntuaciones del examen del estado mini-mental (MMSE)

La tasa de atrofia en aMCI podría ser responsable de la acelerada disminución funcional en el proceso de progresión de la aMCI.

*PLoS One. 2012; 7(11): e48973. A Longitudinal Study of Atrophy in Amnestic Mild Cognitive Impairment and Normal Aging Revealed by Cortical Thickness Z Yao, B Hu, Ch jiang, Liang L Zhao, M Jackson, and the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*



Los pacientes con DCM mostraron hipoactivación en la red neuronal por defecto, la red frontoparietal, y de las redes visuales respecto a los controles sanos.

*Hum Brain Mapp. 2015 Mar;36(3):1217-32.:Toward systems neuroscience in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 75 fMRI studies.Li HJ1, Hou XH, Liu HH, Yue CL, He Y, Zuo XN.*

Evaluaron las diferencias del conectoma estructural y del depósito de amiloide en personas con cognición normal (NC), deterioro cognitivo leve (DCL) y Alzheimer (EA).

"El conectoma nos proporciona una forma de identificar y medir estas conexiones y cómo cambian a través de la enfermedad o con la edad" Jeffrey W. Prescott.

Los cambios en las conexiones cerebrales, que se ven en las imágenes por resonancia magnética (IRM), podrían ser un biomarcador de la EA. Sociedad Radiológica de Norteamérica

Los daños en el conectoma estructural puede representar un evento temprano en la fisiopatología de la EA, en paralelo al depósito de amiloide.

Se observó aumento del depósito de amiloide en pacientes con EA preclínica y aquellos con estadios más leves de EA y este aumento de amiloide cortical detectado con florbetapir se asocia con cambios en la topología del conectoma estructural.

El grado de carga de amiloide está más fuertemente asociado con el grado de deterioro.

*Neuroradiology Oct 2014 Vol 273, Issue 1 The Alzheimer Structural Connectome: Changes in Cortical Network Topology with Increased Amyloid Plaque Burden J W. Prescott, A Guidon, P. MDoraiswamy, K Roy Choudhury, Ch Liu, J R. Petrella, For the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.*

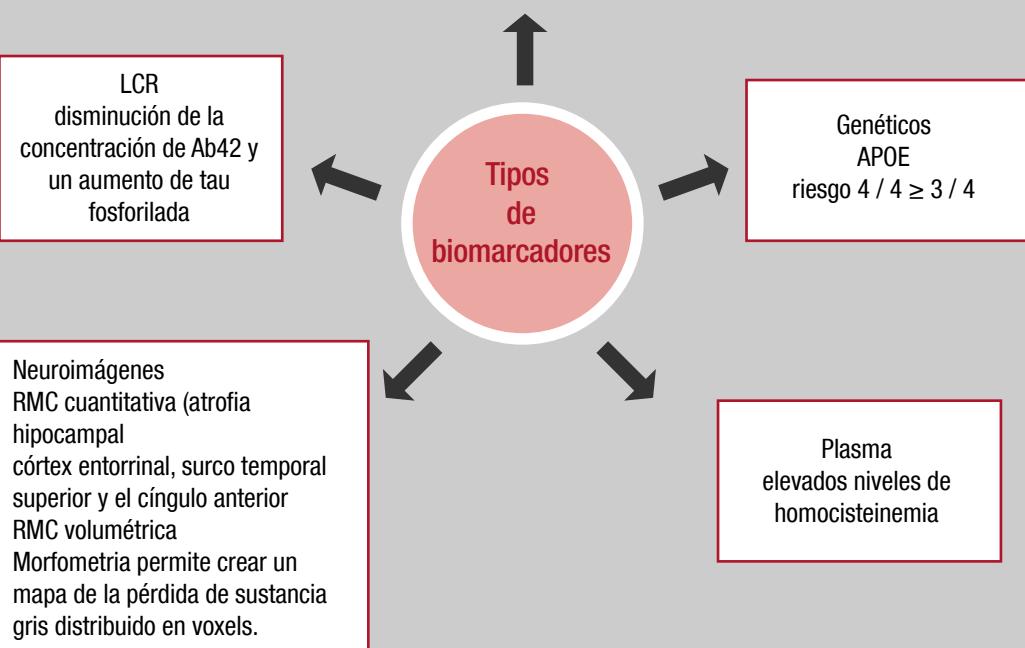
Biomarcador o marcador biológico es aquella sustancia utilizada como indicador de un estado biológico. Debe poder medirse objetivamente y ser evaluado como un indicador de un proceso biológico normal, estado patogénico o de respuesta a un tratamiento farmacológico.

No se estableció el valor clínico de la caracterización de biomarcadores de pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia leve.

Neuroimágenes funcionales aportan información sobre mecanismos fisiopatológicos.

DCL hay una hiperactivación hipocampal compensatoria - (PET, SPEC (FDG - PET) proporciona una estimación del metabolismo cerebral de la glucosa y es útil en el diagnóstico precoz de EA.

- PET - PIB en DCL amnésico y multidominio. La captación de PIB en DCL es heterogénea: algunos casos presentan un patrón superponible a EA, y otros uno similar a controles sanos, lo cual apoya la heterogeneidad etiológica del DCL.



## BIOMARCADORES DE NEUROIMAGEN

3 - hidroxi - 3 - metilglutaril coenzima A reductasa (HMGCR) es un gen funcional fuerte candidato EA porque codifica parte del dominio de unión de estatinas de la enzima, es posible que HMGCR (rs3846662). Podrían estar involucrados en la prevención de la atrofia del hipocampo derecho entorrinal e izquierdo.

*Oncotarget. 2016 Feb 29. Effect of HMGCR genetic variation on neuroimaging biomarkers in healthy, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease cohorts. Cao L Wang HF Tan L Sun FR, Tan MS Tan CC, Jiang T, Yu JT Tan L, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.*





## BIOMARCADORES EN LCR

Un metaanálisis de los marcadores mostraron que la combinación de beta - amiloide (Abeta1-42 y tau en LCR tenía la mejor exactitud de predicción para la EA

*J Alzheimers Dis. 2010;20(3):881-91..Biomarkers as predictors for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer-type dementia: implications for trial design. Van Rossum IA, Vos S, Handels R, Visser PJ.*

Con resonancia magnética volumétrica demostraron relaciones estrechas entre la disfunción olfativa y la atrofia de las estructuras cerebrales focales, incluyendo la amígdala y otras estructuras del sistema límbico.

Las alteraciones olfatorias son poco consideradas en el envejecimiento normal y neuropsiquiátrico pese a ser un síntoma precoz en las afecciones neurodegenerativas y en la depresión.

*Brain. 2012 Jan; 135 (Pt 1): 161 - 9. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. Baba T<sup>1</sup>, Kikuchi A, ConK, Nishio Y, Hosokai Y, Kanno S, Hasegawa T, Sugeno N, Konno M, Suzuki K, Takahashi S, Fukuda H, Aoki M, Itoyama Y, M.*

*Kabanchik A. Olfato, emociones y disfunciones en el envejecimiento normal y patológico neuropsiquiátrico. Rev. APAL Nº 1 Vol 13 2014 pp 31-36. See comment in PubMed Commons below .*

Alteraciones leves de las actividades de la vida diaria están presentes en personas con diagnóstico de deterioro cognitivo leve (DCL). Estos déficits pueden ser difíciles de detectar.

La evaluación continua discreta de una actividad compleja, como el uso de la computadora puede detectar cambios funcionales leves e identificar MCI.

Evaluaron el uso del ordenador (número de días con el uso, monitorización remota equipo de inicio de sesión y la hora de fin).

Más de 230.000 sesiones de ordenador de 113 usuarios de la computadora (edad media, 85 años; 38 con MCI) se evaluaron durante una media de 36 meses.

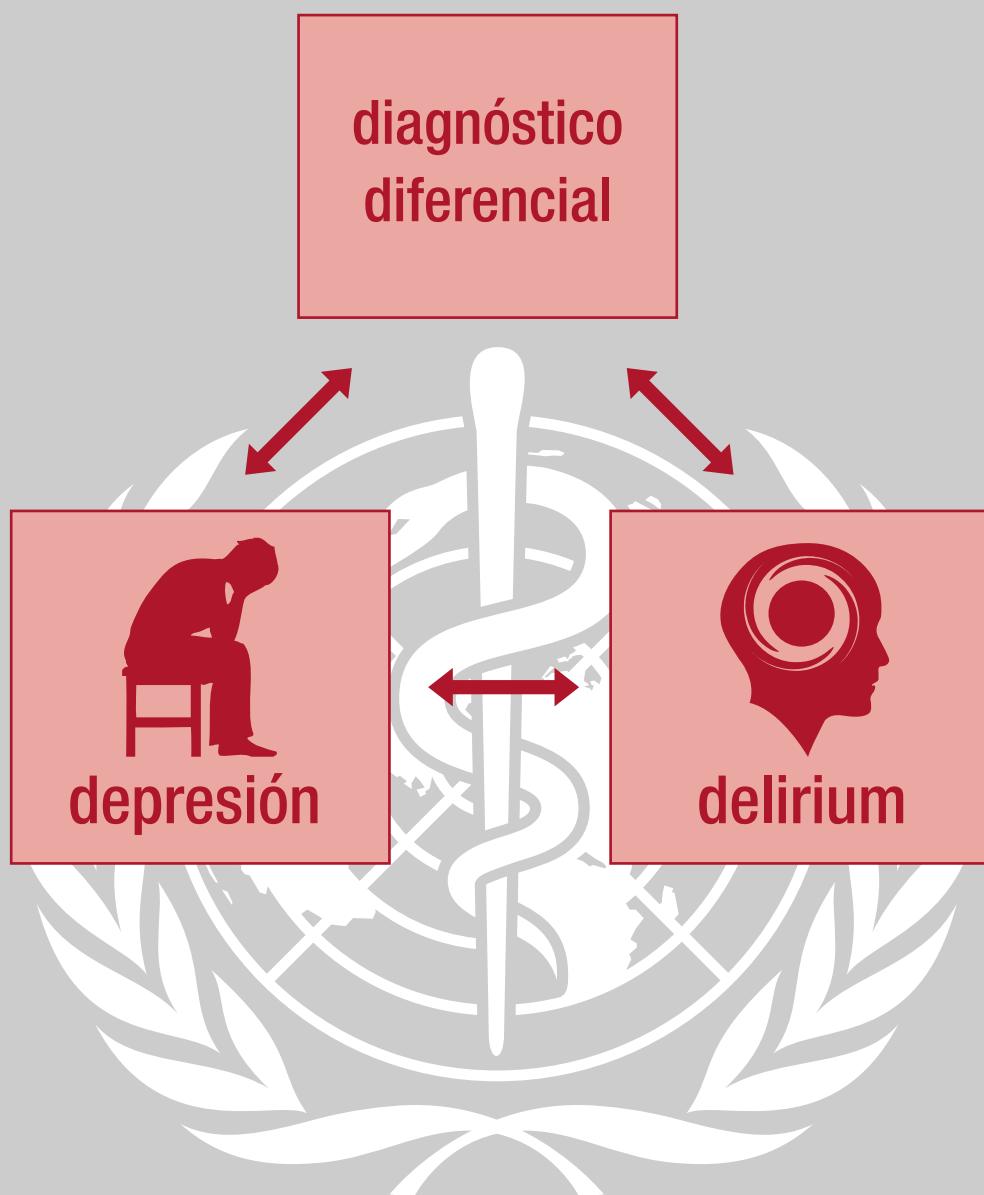
Con el tiempo, las personas con MCI disminuyeron el número de días del uso del ordenador y mostraron mayor variabilidad diaria.

*Alzheimers Dement. 2014 Jan;10(1):10-7 Unobtrusive measurement of daily computer use to detect mild cognitive impairment.*

*Kaye J, Mattek N, Dodge HH Campbell I Hayes T, Austin D Hatt W, Wild K Jimison H, Pavel M).*



## Diagnóstico diferencial DCL / Demencias

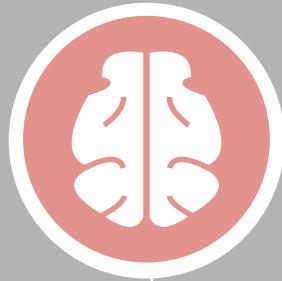


La neuroinflamación se caracteriza por la activación de la microglia y la liberación de citoquinas inflamatorias.



Hallaron una posible relación entre el patrón de expresión de citoquinas en LCR de pacientes con DCL que podrían ser relevantes para la patogenia de la EA prodómica.

*Cerebrospinal fluid inflammatory markers in amnestic mild cognitive impairment. Geriatr Gerontol Int. 2016 Jan 28.]Cerebrospinal fluid inflammatory markers in amnestic mild cognitive impairment.Rizzi L Roriz-Cruz M.*



Se analizaron las lesiones neuropatológicas, incluyendo las placas neuríticas, ovillos neurofibrilares (MNF), cuerpos de Lewy (LBS), infartos, rarefacción de la sustancia blanca (CWMR), angiopatía amiloide cerebral (AAC), y los principales diagnósticos clínico-patológicos concurrentes, incluyendo la enfermedad de Parkinson (EP).

Los individuos con DCL - na tenían mayores densidades de LBs dentro del lóbulo temporal y los sujetos con DCL - a tenían una propensión a un aumento de NFTs en lóbulos parietal y temporal.

La única diferencia significativa fue mayor densidad de los NFTs lóbulo temporal dentro del grupo DCL - a.

*BMC Neurol. 2015; 15: 146. Neuropathological comparisons of amnestic and nonamnestic mild cognitive impairment*

*B N. Dugger , K Davis , MMalek-A , JG.Hentz , Shawn Sandhu , Ts GBeach , ChaH. Adler, R J. Caselli , s A. Johnson , Geidy E. Serrano , HA. Shill , Ch Belden , E Driver-Dunckley, JN. Caviness , LI. Sue , SJacobson , J Powell , M N. Sabbagh.*

# ABORDAJES TERAPÉUTICOS

DISMINUIR LOS RIESGOS DE PROGRESIÓN A LA DEMENCIA	PREVENCIÓN	FARMACOLOGÍA
Mejorar la calidad de vida	Nutrición adecuada	No hay fármacos aprobados por FDA
Control cardiovascular	DCL debe ser reevaluado cada seis meses para determinar si los síntomas permanecieron estables, mejoraron o empeoraron.	

## Fármacos DCL

El tratamiento del deterioro cognitivo leve con inhibidores de la colinesterasa no mostró beneficios en comparación con un grupo control.

Se observó un pequeño beneficio cognitivo con las terapias de comportamiento  
*CMAJ Open. 2015 Dec 1;3(4):E419-27 Treatment for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis.*

*Fitzpatrick-Lewis D, Warren R, Ali MU, Sherifali D, Raina P.*

La ansiedad es común en la etapa de deterioro cognitivo leve (DCL) en la enfermedad de Alzheimer (AD) y las etapas premotoras de la enfermedad de Parkinson (PD).

La causa concomitante y posible de esta ansiedad es la activación microglial, promotor clave de la neurodegeneración en la DCL y EP temprana a través de los mecanismos inflamatorios y en la generación de citoquinas proinflamatorias. Los trastornos psiquiátricos que prevalecen en EA y EP, a menudo son tratados con fármacos psiquiátricos (psicotrópicos)

#### HALLAZGOS POTENCIALMENTE COMPATIBLES CON ACTIVACIÓN MICROGLIAL REDUCIDA:

- Antipsicóticos:
- Típicos (clorpromazina, tioridazina, loxapina) y atípicos (aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona);
- Sustentadores del humor (carbamazepina, valproato, litio)
- Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina, imipramina, nortriptilina)
- ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina),
- Diales venlafaxina,
- Bupropiónansiolíticos (clonazepam, diazepam);
- Potenciadores cognitivos (donepezilo, galantamina, memantina);
- Y otras drogas (dextrometorfano, quinidina, amantadina).

Pramipexol y metilfenidato pueden promover la activación microglial.

*1Am J Neurodegener Dis. 2016 Mar 1;5(1):29-51. eCollection 2016. Repurposing psychiatric medicines to target activated microglia in anxious mild cognitive impairment and early Parkinson's disease.*

Lauterbach EC

# VITAMINA B

N:266 personas con deterioro cognitivo leve, edad  $\geq 70$  años recibieron al azar vitaminas B (ácido fólico, vitaminas B6 y B12) o placebo durante 2 años.

Las personas que fueron tratadas con complejo Vit B mostraron mejores resultados en recuerdo verbal diferido, cognición global, y CDR de acuerdo con el aumento de las concentraciones basales de ácidos grasos omega-3,

Cuando las concentraciones de ácidos grasos omega-3 son bajos, el tratamiento de vitamina B no tiene efecto sobre el deterioro cognitivo en DCL.

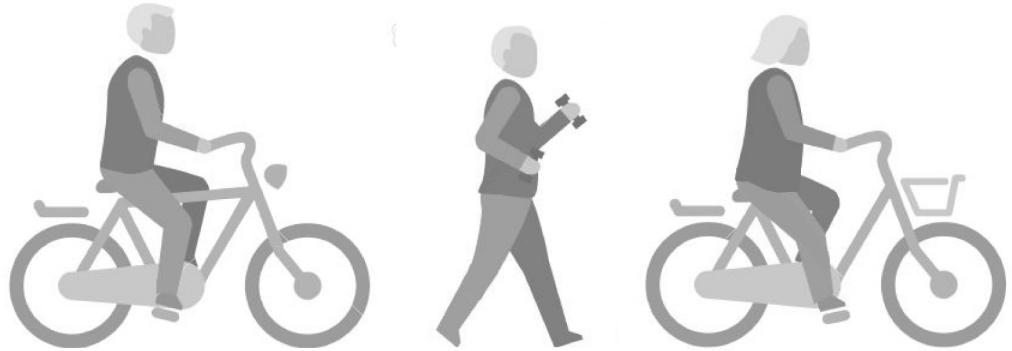
*J Alzheimers Dis. 2016 Jan 6;50(2):547-57. Omega-3 Fatty Acid Status Enhances the Prevention of Cognitive Decline by B Vitamins in Mild Cognitive Impairment*

Ouhaj A Jernerén F, Refsum H, Smith AD, de Jager CA



El ejercicio físico puede beneficiar la función cognitiva en los adultos mayores que tienen DCL, incluyendo mejoras en la cognición global, la función ejecutiva, la memoria, la atención y la velocidad de procesamiento.

J Psychosoc Nurs Ment Health Serv. 2016 Jan 1;54(1):25-35. How Exercise Influences Cognitive Performance When Mild Cognitive Impairment Exists: A Literature Review. Cai Y, Abrahamson K.



Resumen de los estudios de neuroimagen sobre el entrenamiento físico en el envejecimiento normal y DCL.

Resonancia magnética, electroencefalografía, magnetoencefalografía y la tomografía por emisión de positrones funcional en las redes cerebrales.

El déficit de redes, la red fronto-parietal y la red ejecutivo-frontal son probablemente los tres objetivos más valiosos para la evaluación de la eficiencia de las intervenciones.

*Front Aging Neurosci. 2016 Mar 7;8:47Exercise-Related Changes of Networks in Aging and Mild Cognitive Impairment Brain*  
Huang P, Fang R, Li BY, Chen SD.

# MAS VALE PREVENIR



## GUÍA

- Plantean la posibilidad real de un tratamiento farmacológico,
- la utilidad de los ejercicios físicos,
- la eficacia de diferentes métodos de entrenamiento cognitivo. Con especial atención a los métodos simples y fáciles de usar.
- El uso de la "terapia de aprendizaje", lo que equivale a "leer en voz alta y realizar los cálculos aritméticos simples",
- el método basado en "el cambio entre las palabras y la imaginación",
- asesoramiento personal, apoyo y ayuda en el aprendizaje,
- discuten las indicaciones, la justificación de la investigación y los ensayos clínicos.
- Recomiendan consejos prácticos para los profesionales del área de la salud e instituciones.
- "Los profesionales médicos deben reconocer que las personas mayores enfrentan mucho mejor los desafíos de la vida de lo que muestran las mediciones realizadas por pruebas".
- Esto debe ser considerado cuando se formula un consejo.
- Muchos de los métodos de entrenamiento cognitivo propuestos, especialmente aquellos que involucran el uso de las computadoras, son difíciles para su uso a largo plazo en las personas mayores.

*Med Sci Monit. 2015 Feb 24;21:585-97.. Guidelines for prevention and treatment of cognitive impairment in the elderly.Brodziak A, Wolińska A, Kołat E, Różyk-Myrta A.*

## Intervenciones preventivas y tratamientos apropiados Para mejorar el rendimiento cognitivo, y retardar o prevenir déficits progresivos



evitación de toxinas



reducción del estrés



prevención de las enfermedades somáticas



aplicación de ejercicios mentales y físicos



uso de compuestos dietéticos como antioxidantes y suplementos

*Clin Interv Aging. 2015 Apr 10;10:687-93. Mild cognitive impairment and its management in older people.  
Eshkoor SA, Hamid TA, ,Mun CY,Ng CK*

## La modificación de los factores de riesgo puede prevenir el deterioro cognitivo en los ancianos



dejar de fumar,



tratamiento de la deficiencia  
en vitaminas y hormonas



corrección de las conductas  
y estilo de vida,

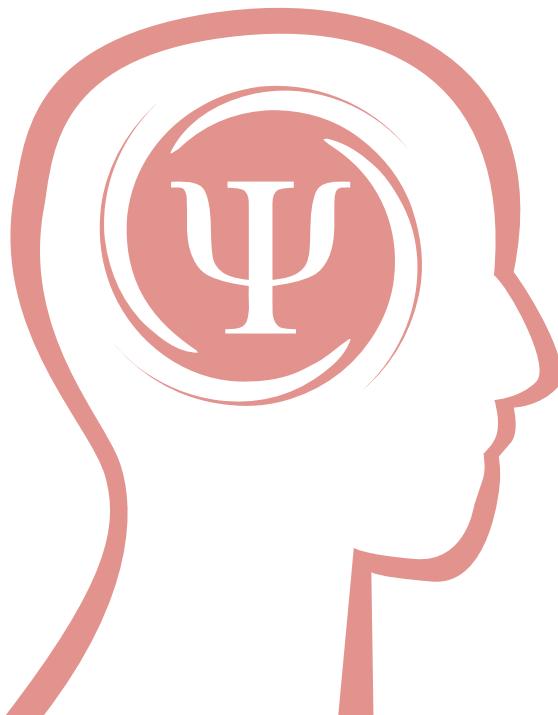
La depresión y la ansiedad se asocian comúnmente con el deterioro cognitivo.

Una revisión sistemática de los tratamientos psicológicos destacan la actual escasez de datos de buena calidad, pero sugiere que estas intervenciones son prometedoras.

*Br J Psychiatry. 2015 Oct;207(4):286-7.*

*Psychological treatment for depression and anxiety associated with dementia and mild cognitive impairment.*

*Ford AH, Almeida OP.*



El tratamiento con rasagilina en pacientes con EP y deterioro cognitivo leve no se asoció con una mejoría cognitiva. Mejoraron los síntomas motores, las actividades de la vida.



*Mov Disord. 2016 Mar Rasagiline for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A placebo-controlled trial. Weintraub D, Hauser RA, Elm JJ, Pagan F, Davis MD, Choudhry A; MODERATO Investigators.*





## Inhibidores de la colinesterasa

### Donepezilo, rivastigmina y galantamina

El Subcomité de Estándares de Calidad de la Academia Americana de Neurología concluyó que “a pesar del pequeño grado de beneficio que se obtiene con los inhibidores de la colinesterasa, deberían ser el tratamiento de primera línea en los pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada”

Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.

Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, Mohs RC, Thal LJ, Whitehouse PJ, DeKosky ST, Cummings JL.

Neurology. 2001 May 8;56(9):1154-66.

Son drogas seguras y en general bien toleradas.

Previa evaluación cardiovascular.

Laboratorio completo.

Evaluación de interacciones.



# Donepezilo

Es un inhibidor reversible y selectivo de la acetilcolinesterasa

Derivado pepiridínico.

Aprobado por FDA 1996.

Presentaciones: comp 5 y 10 mg.  
Asociado a memantine.

*Masterman Clin Ger Med 20:1, feb 2004*



## Donepezilo

Unión a proteínas 96%.

Se metaboliza parcialmente en hígado por CYP 450 2D6 y 3A4.

Estabilidad. Luego de 15 días de dosis repetidas.

Se elimina por orina.

Vida media de eliminación prolongada (70 horas) que permite una sola dosis diaria.

Dosis de comienzo 2,5 mg.

Titulación hasta 10 mg en un período de 4 a 6 semanas.



# Rivastigmina

Es un inhibidor pseudoreversible y selectivo de la acetilcolinesterasa.

Inhibe la butirilcolinesterasa.

Estructura tipo carbamato.

Aprobada por FDA 2000.

Presentación:  
Caps 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg ,6 mg.  
Parches 5 - 10.



## Rivastigmina

Baja unión a proteínas.

Se hidroliza por esterasas.

Vida media de eliminación: corta , acción 10 h.

Requiere dos dosis diarias.

Dosis de comienzo: 1.5 mg dos veces por día en comp.

Titulación a 3.0 mg a las dos o más semanas, y finalmente llegar a 6 mg dos veces por día.



# Galantamina

Alcaloide fenantrénico aislado de la campanilla común.

Es inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa.  
Aprobada por FDA 2001.

La galantamina también actúa como ligando alostérico a nivel de los receptores nicotínicos de la ACh aumentando su liberación presináptica y la transmisión postsináptica.

Es una modulación alostérica positiva de los receptores nicotínicos.

Presentación: Comp 4 mg ,8 mg,12 mg y liberacion prolongada.



## Galantamina

Se metaboliza por el sistema enzimático del citocromo P450, 3A4, 2D6.

Unión a proteínas baja.

Tiene un metabolito, la sanguinina, tres veces más potente que la droga madre.

Vida media de 5 a 7 horas.

Se administra dos veces por día.

Dosis inicial: 4 mg dos veces por día.

Titulación cada cuatro semanas hasta 8 mg o 12 mg dos veces por día.

Contraindicada en la insuficiencia hepática o renal.



## Donepezilo, rivastigmina y galantamina, efectos adversos

Más comunes: gastrointestinales.

Otros efectos adversos: síncope, calambres musculares, alteraciones del sueño, agitación, incontinencia urinaria, disminución del apetito y pérdida de peso, bradicardia, fatiga muscular.

Pueden aumentar el efecto de relajantes musculares tipo succinilcolina que se usan en la anestesia y causar bradicardia significativa.

En los pacientes con úlcera o que reciben AINE: riesgo de hemorragia digestiva.

Otras complicaciones posibles: obstrucción del flujo urinario, convulsiones, exacerbación de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

*Masterman Clin Ger Med feb 2004.*



## Interacciones donepecilo

- Colinérgicos (betanecol, etc.): riesgo de toxicidad aditiva.
- Suxametonio: posible aumento de los efectos relajantes musculares.
- Ketoconazol, quinidina: posible inhibición del metabolismo hepático.
- Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, alcohol (y posiblemente otros inductores enzimáticos): reducción de los niveles plasmáticos de donepezilo.



## Interacciones rivastigmina

- Colinérgicos (betanecol, etc.): riesgo de toxicidad aditiva.
- Suxametonio: posible aumento de los efectos relajantes musculares.



## Interacciones galantamina

- Anticolinérgicos (atropina, etc.): La galantamina antagoniza el efecto de los fármacos anticolinérgicos.
- Digoxina, beta - bloqueantes: posible efecto aditivo con fármacos que reducen significativamente la frecuencia cardiaca (p. ej., digoxina y betabloqueantes).
- Succinilcolina: La galantamina, como parasimpaticomimético, es probable que incremente la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia.
- Paroxetina: aumento de la biodisponibilidad de la galantamina en aproximadamente 40% durante la administración con paroxetina (un potente inhibidor de CYP2D6).
- Ketoconazol, eritromicina: aumento de la biodisponibilidad de la galantamina en aproximadamente un 30% y 12% respectivamente durante el tratamiento con ketoconazol y eritromicina (ambos inhibidores CYP3A4).



## Memantina

Es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA (N - meti L - D - aspartamo), de afinidad moderada y voltaje dependiente. Estos receptores están implicados en los procesos de memorización.

Disminuye la sobreestimulación del receptor NMDA (causado por concentraciones anormalmente elevadas de glutamato) y restaura la función de señalización normal.

Como antagonista de los receptores NMDA, puede proteger a las neuronas de la excitotoxicidad mediada por el glutamato sin impedir la activación fisiológica de los receptores de NMDA.

En febrero de 2002 fue aprobado por la FDA para su utilización en la enfermedad de Alzheimer moderadamente severa a severa (MMSE 3-14).

*Wilcock, The Lanc Neurol, 2, 8, aug 2003.*



# Memantina

## Efectos adversos

Agitación, incontinencia urinaria, insomnio, intranquilidad, diarrea, mareos, vómitos, cefaleas, caídas y alucinaciones fueron de una intensidad leve a moderada y no difirieron significativamente del grupo placebo.

## Titulación

Semanal hasta 20 mg / d en 1 o 2 tomas.

Intensificación del efecto de antipsicóticos, anticolinérgicos, L - dopa y agonistas dopaminérgicos.

Contraindicado en insuficiencia renal severa.

Presentación: comp 10 mg, 20 mg.

Dosis de inicio: 5 mg.



## Memantina Interacciones

L - dopa, agonistas dopaminérgicos, anticolinérgicos: posible aumento de la acción toxicidad.

Neurolepticos y barbitúricos: se pueden reducir sus efectos.

Dantroleno y baclofeno: puede modificar sus efectos y hacer necesario un ajuste de dosis.

Amantadina, ketamina y dextrometorfano: Evitar el uso concomitante por el riesgo de psicosis.

Cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina: podrían aumentar los niveles plasmáticos de memantina.

Hidroclorotiazida: se podría reducir su excreción.

Los fármacos que aumenten el pH urinario reducen la eliminación renal de memantina.



Donepecilo, Rivastigmina y Galantamina actualmente se recomiendan como opciones para enfermedad leve MMSE 21 - 26, así como la enfermedad de Alzheimer moderada. MMSE 10 - 20

Memantina ahora se recomienda como una opción para la enfermedad de Alzheimer moderada, para las personas que no pueden tomar inhibidores de la ACE, MMSE 10 - 20 y es también una opción para la enfermedad de Alzheimer grave. MMSE10 - 14.,menos de 10.

*National Institute for Health and Clinical Excellence*

*London 2011*

*Esta guía sustituye a la guía NICE de noviembre de 2006 (modificada en septiembre de 2009).*



## Efectividad de los tratamientos para el deterioro cognitivo

Se mide cada vez que se reinicia un tratamiento. A los 3 meses y posteriormente las reevaluaciones se realizan al menos una vez al año.

La eficacia de estos fármacos (mejora de 1 o 2 puntos la media en el MMSE a los 6 meses de tratamiento) debe ser comprobada individualmente de tal manera que, una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, el fármaco debe continuarse únicamente si la función cognitiva no ha empeorado o ha mejorado en la medida con el MMSE.

Parece razonable establecer el tratamiento cuando la puntuación en el MMSE es de 20 puntos o menos y continuar el tratamiento siempre que los efectos secundarios no lo impidan y mientras el MMSE se mantenga por encima de los 10 puntos (NICE, 2006), aunque los pacientes con enfermedad leve que reciben actualmente un inhibidor de la colinesterasa y los que tienen un cuadro moderado o severo que reciben memantina, podrían continuar recibiéndolo hasta que ellos, sus cuidadores o el especialista prescriptor consideren apropiado parar (NICE, 2006).



## Conclusión

El tratamiento de la demencia con inhibidores de la colinesterasa y la memantina, como monoterapia o bien asociadas, pueden dar lugar a una mejoría clínicamente significativa pero marginal estadísticamente, en las medidas de la cognición y la evaluación global de la demencia

*Effectiveness of Cholinesterase Inhibitors and Memantine for Treating Dementia: Evidence Review for a Clinical Practice Guideline*  
*Ann Intern Med. 2008;148:379-397.*

Esta edición de 8.000 ejemplares  
se terminó de imprimir en  
En el Blanco Producciones S. R. L.  
Bermudez 3321, Olivos, Buenos Aires, Argentina  
en el mes de septiembre de 2016

