

GEROINFO. PUBLICACIÓN DE GERONTOLOGÍA Y GERIATRÍA

Título: “Deterioro cognitivo ligero como predictor de envejecimiento exitoso”

Autores: [Dra. Caridad Ivette Fernández Verdecia](#)*, Dra. María Caridad Machado Porro**, Dr. Miguel Ángel León Díaz del Guante***

*Investigador Auxiliar. Dpto. de Neurofisiología Experimental. División Básica. Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN), Ciudad de la Habana, Cuba.

**Especialista II Grado en gerontología y Geriatria.

***Doctor en Ciencias Biomédicas. Instituto de investigaciones Psicológicas, Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz, México.

Calle G y 27, Vedado, Municipio Plaza de la Revolución.
CP 10400.

geroinfo@infomed.sld.cu

Centro de Investigaciones sobre: “Envejecimiento, Longevidad y Salud”.

Resumen.

El incremento en la expectativa de vida es acompañado por un aumento en las enfermedades dependientes de la edad como los accidentes cerebro-vasculares y las neurodegeneraciones, generalmente consecuencia de la activación de diferentes cascadas de señalización para muerte neuronal que se manifiesta clínicamente como pérdida o afección de diversas funciones neurológicas que, simultáneamente se acompañan de mecanismos regenerativos compensatorios cuyo éxito funcional depende de múltiples factores extrínsecos e intrínsecos. Partiendo del concepto actual de envejecimiento exitoso se conforma el análisis del impacto del deterioro cognitivo leve como un factor predictor del mismo. Se revisan diferentes criterios clínicos asociados con la disfunción cognitiva en el adulto, estableciendo las diferencias entre ellos y la utilidad de la distinción entre ellos, fundamentalmente por la potencial progresión a una condición demencial. Sobre esta base se caracteriza tomando en cuenta los conocimientos más actuales el deterioro cognitivo leve, subtipos clínicos y las perspectivas actuales y futuras de su pesquiasaje y diagnóstico, así como las tendencias terapéuticas, las cuales conducen a un modelo integral para la estrategia preventiva primaria, mayormente no farmacológico, que incluye aspectos biomédicos, bio-sociales y sanitarios. Finalmente, se proponen algunos elementos estratégicos que a criterio de los autores, resultan indispensables para el logro de una adecuada intervención comunitaria, con el propósito de lograr una longevidad satisfactoria y por las particularidades del impacto que tienen los trastornos cognitivos en el individuo, la familia y la comunidad, con tendencia creciente a la discapacidad y a la demanda de servicios de salud.

Palabras claves: Deterioro cognitivo leve, Envejecimiento exitoso, demencia

Introducción.

El desarrollo biomédico y social hará que en los próximos años una parte significativa de la población mundial se halle libre de preocupaciones por una muerte prematura, pero con cierta certeza de que morirá cerca de los 100 años, particularmente propensos a enfermedades crónicas/ degenerativas asociadas al Sistema Nervioso, (SN), accidentes físicos asociados al deterioro fisiológico, etc (1-4). El incremento en la expectativa de vida mundial hasta cifras nunca antes alcanzadas en la historia del Homo sapiens es ya un hecho, tal como lo reflejan los datos emitidos por la Organización de Naciones Unidas en la II Asamblea Mundial de Envejecimiento y documentos posteriores (5-7). Es obvio entonces que el paradigma de éxito de la intervención en los procesos de envejecimiento ha cambiado de estado, de alargar la vida "per se" hacia la reversión o retardo de los procesos degenerativos que durante él acontecen, extendiendo el período de vida previo a la senescencia y ella misma en términos de calidad y éxito (8;9).

Los cambios demográficos que afectan a una gran parte de la humanidad conducen al incremento en la expectativa de vida al nacer y a los 60 años lo cual tiene un alto impacto en las sociedades y en su economía, el incremento en los costos de salud no son a expensas de la nueva generación, de hecho muy reducida, sino a expensas del predominio de las patologías relacionadas con el envejecimiento y de otras discapacidades físicas e intelectuales asociadas con la edad avanzada (8;9). Más allá de las cifras, el incremento en la expectativa de vida es acompañado por un aumento en las enfermedades dependientes de la edad como los accidentes cerebro-vasculares y las neurodegeneraciones, aceptándose que los insultos desencadenantes de estas enfermedades activan por vías diferentes, cascadas de señalización para muerte neuronal (10) que se manifiesta clínicamente como pérdida o afección de diversas funciones neurológicas que, simultáneamente se acompañan de mecanismos regenerativos compensatorios cuyo éxito funcional depende de múltiples factores extrínsecos e intrínsecos (11-13). El desafío de esta perspectiva indica que el conocimiento de los mecanismos subyacentes al envejecimiento cerebral y las estrategias fármaco-terapéuticas para enfrentar la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas resultan indispensables para el logro de un envejecimiento satisfactorio.

Desarrollo.

Función cognitiva en el envejecimiento exitoso.

En 1987, Rowe y Khan publicaron un artículo en el que proponían que paralelamente al envejecimiento “común” existe un "envejecimiento exitoso" definiéndolo como: "baja probabilidad de enfermedad y discapacidad, junto a un alto funcionamiento cognitivo, capacidad funcional y compromiso activo con la vida" (14). Quedó así una conceptualización funcional de este fenómeno, universal por demás, donde más que una relación de las pérdidas asociadas a la edad queda explícito que el envejecer es el resultado de la interacción de factores extrínsecos e intrínsecos y cuyo resultado condiciona el “éxito adaptativo” del individuo al medio como un ser bio-psico-social, independientemente de la edad por cuanto existe una significativa heterogeneidad funcional y por ende de “éxito adaptativo”, entre individuos de igual edad y sexo e incluso para distintas funciones en un mismo individuo, lo cual queda implícito en el concepto al referir como primer elemento baja probabilidad de enfermedad y discapacidad. Seguidamente Rowe y Khan agregan otro rasgo distintivo, alto funcionamiento cognitivo y funcionalidad física, donde aspectos hasta ese momento obviados, (condición fisio-psico-social-biomédica) pasan a ser predictores de éxito en el envejecimiento. Concluyen su definición agregando el valor de la interacción social y de las relaciones productivas no sólo desde el punto de vista resolutivo, sino también de plasticidad mnésico-cognitiva y comportamental. Todo esto significa que en el curso del envejecimiento el status cognitivo y el sustrato neuroplástico que subyacen pasan a ser elementos decisivos en términos de éxito adaptativo.

Múltiples estudios epidemiológicos han aportado desde entonces un amplio cuerpo de evidencias sobre la incidencia, prevalencia, determinantes y consecuencias de una salud mental insuficiente (15;16), surgiendo diferentes grupos regionales bajo el auspicio de la Organización Mundial de la Salud con el objetivo de armonizar instrumentos de medición y diseños para los estudios epidemiológicos relacionados con la salud mental y en particular con el funcionamiento psicológico (memoria, aprendizaje y conducta). Ya en 1998, derivado de las recomendaciones de estos grupos, el Sistema Internacional de Clasificación de Expectativa de Vida adicionó un nuevo indicador Expectativa de Vida con Salud Mental o Expectativa de Salud Mental por cuanto permitía monitorear los cambios en la salud mental de la población y predecir a corto y largo plazo el servicio médico a

implementar y desarrollar respectivamente. La longevidad se ha hecho notar, sin que ello siempre signifique salud e independencia psico-funcional y esta realidad queda expuesta en la distinción entre envejecimiento común y exitoso: la condición psicológica mnésico-cognitiva y por ende comportamental ha pasado a ser un marcador de capacidad de supervivencia (17-19). Todo ello queda implícito en la aseveración de que para el logro de uno de los objetivos de la medicina moderna, el envejecimiento exitoso, es necesario: Primero; sobrevivir; Segundo; sobrevivir con buena salud que incluya además, como requisito indispensable, salud mental.

Envejecimiento, senescencia y cambios relacionados con la edad.

El término de envejecimiento es generalmente usado para describir el paso del tiempo sin la especificación de los diferentes deterioros, mientras que senescencia se asume como el declinar funcional desde un rendimiento óptimo hasta una reducción variable de habilidades y capacidades en la edad avanzada, evento que acontece usualmente a lo largo de la transición segunda-tercera edad. Globalmente, envejecimiento y senescencia son usados indistintamente a pesar de que en la actualidad se prefiere la distinción antes referida (20). Asociados a estos eventos se hallan los referidos cambios relacionados con la edad (CRE), definidos como la disminución en el componente biológico de los procesos que ocurren con la senescencia y que provocan alteraciones en el rendimiento cognitivo, la conducta y la estructura cerebral (21). El amplio rango de CRE que pueden afectar el sistema nervioso central (SNC) durante la senescencia y especialmente el hecho de que cierto grado de deterioro cognitivo es perceptible en las personas envejecidas hacen poco verosímil que los cambios estructurales cerebrales y las alteraciones neuropsicológicas y conductuales puedan ser consecuencia de un proceso molecular aberrante único. Mas que esto podría pensarse que la erosión continua de las funciones biológicas y el incremento de la vulnerabilidad cerebral (22), ambas consecuencia de la combinación de múltiples CRE, conducirían a un incremento en la entropía de un sistema complejo como el ser humano, en contraposición con los mecanismos homeostáticos extrínsecos e intrínsecos.

El resultado de la interacción entropía-mecanismos compensadores condiciona, de acuerdo a su magnitud, la aparición de un modesto cambio cognitivo a lo largo del envejecimiento; el deterioro cognitivo leve (DCL) como condición prodrómica de la enfermedad de

Alzheimer (la más común e impactante demencia) y el potencial estado catastrófico demencial como máxima expresión del caos (23;24). Contrariamente, si los CRE que contribuyen a dichas condiciones son manipulados favorablemente en su génesis y evolución, o sea, se disminuyen las manifestaciones biológicas de la entropía del sistema y los eventos homeostáticos resultan coherentes y organizados dinámicamente - homeodinámica mejor que homeostasis- (25), podríamos estar presenciando un sistema biológico complejo organizado estructural y funcionalmente de manera exitosa, en otras palabras un envejecimiento exitoso. A la luz de estas consideraciones, el desarrollo de estrategias dirigidas a modificar favorablemente estas interacciones, prevenir o demorar su aparición e intensidad e incluso tratarlas en este nuevo marco operacional conduce a preservar el status mnésico-cognitivo y por ende a una longevidad satisfactoria. Si tenemos en cuenta que el 60% de las discapacidades que aparecen a partir de los 60 años son de origen mental (asociadas a disfunciones en la capacidad de memorizar y aprender), se evidencia que la detección precoz del DCL, su seguimiento y un adecuado programa de intervención sobre el mismo redundarán sin dudas en un impacto favorable sobre la expectativa de vida con salud mental.

En la Figura 1. se representa el curso temporal del declinar cognitivo desde el momento de máximo rendimiento, durante el inicio de la segunda etapa del Ciclo Vital hasta la posible evolución a una Demencia, en la que la línea de puntos representaría lo que hemos llamado “frontera virtual patológica” como transición, aun no definida, entre el deterioro cognitivo asociado con la edad (DECAE), como propuesta de patrón “fisiológico” y el DCL como patrón de “riesgo potencial” para el desarrollo de una demencia, por lo que resulta importante esbozar los elementos más significativos de ambos.

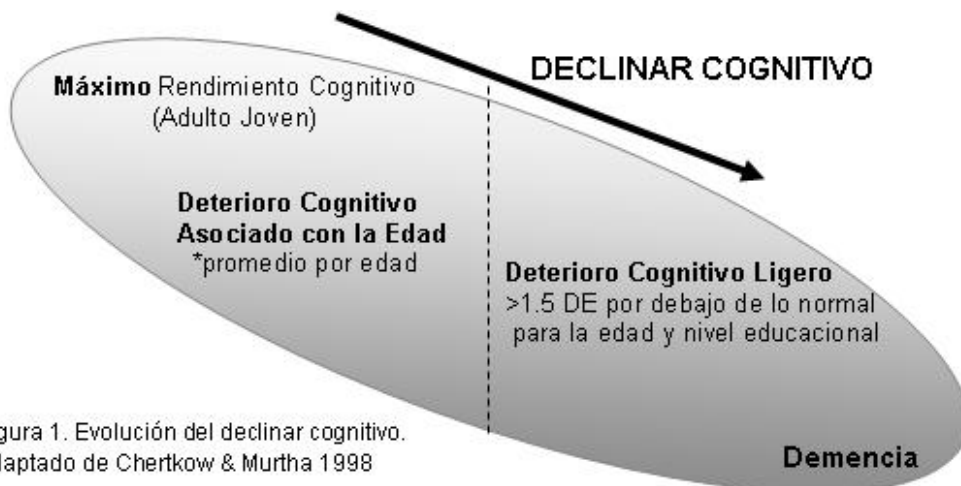


Figura - 1.

Sin embargo, resulta importante apuntar que ambas condiciones, a pesar de su “cercanía” no deben ser confundidas. El DECAE resulta ser un “extremo” del envejecimiento normal, puede provocar malestar en el individuo pero hasta hoy no se considera condición patológica, mientras que el MCI está definido como una condición cerebral patológica desde 1999 (25) que no resulta ser tan “leve o ligera” como aparentemente su nombre puede hacer creer; la condición amnésica de este deterioro interfiere marginalmente con el rendimiento diario del individuo, su calidad de vida y en un alto porcentaje se continúa en la condición demencial alzheimeriana (27-29).

Revisemos brevemente los criterios actualmente aceptados para definir el DECAE, propuestos por la Asociación Internacional de Psicogeriatría y la Organización Mundial de la Salud en 1994 (29) y que han ganado aceptación y permanencia dentro de la amplia gama de criterios propuestos, por considerar no solo aspectos relativos a la memoria sino que incluye la evaluación de otras funciones cerebrales superiores, cuya referencia se establece con grupo control de edad similar, exigiendo además la ausencia de trastorno cerebral orgánico que pueda explicar el deterioro.

Criterios de Inclusión

- Reporte personal o de un informador fiable de declinar cognitivo gradual de 6 o más meses de evolución

- El declinar puede ocurrir en cualquier dominio cognitivo (aunque la memoria es habitualmente el más deteriorado)
- Evidencia corroborada por evaluación neuropsicológica de rendimiento deficitario >1 DE por debajo del rango para la edad y el nivel educacional de controles de edad similar en algún dominio cognitivo (memoria y aprendizaje, atención y concentración, lenguaje, pensamiento o habilidades visuo-espaciales)

Criterios de exclusión

- El deterioro cognitivo es suficiente para diagnosticar demencia
- Depresión significativa
- Efecto de drogas con repercusión en las funciones cognitivas
- Enfermedad cerebral o sistémica que pueda originar la disfunción cognitiva

El Deterioro Cognitivo Leve

La elevada prevalencia de deterioro cognitivo en la población mundial obedece al incremento en las cifras de población envejecida donde la condición neuropsicológica deteriorada –generalmente la memoria- resulta predominante. Se ha reportado que el 10% de los adultos mayores de 65 años y el 50% de aquellos con 85 y más años tienen alguna forma de trastorno cognitivo. Adicionalmente, una parte significativa de estas cifras exhiben dicho déficit asociado con alguna condición neurológica tipo DCL (31). Constituye un estado intermedio entre el envejecimiento y la demencia caracterizado por un déficit cognitivo adquirido sin repercusión significativa en las actividades de vida diaria (AVD), de características clínicas y etiológicas heterogéneas (32;33) constituyendo un elemento que requiere observación y seguimiento, junto al éxito adaptativo y la historia familiar como predictores de calidad de vida y por tanto de un envejecimiento exitoso (34).

Se han propuesto 18 términos clínicos diferentes para designar la situación clínica del deterioro cognitivo sin demencia, desde que en 1962 Kral describió una pérdida de memoria en pacientes ancianos, con relación a un nombre o fecha, recordando que lo habían olvidado. En general este cambio mostraba una progresión muy lenta o ninguna sin grandes efectos en el funcionamiento diario ni cambios en la personalidad del anciano por lo que se le consideró como una variante del envejecimiento normal llamado entonces olvido senil benigno (35) . En 1986 se propuso el término deterioro de memoria asociado a

la edad (en inglés Age- Associated Memory Impairment, AAMI) refiriéndose a los cambios de memoria en individuos mayores comparados con jóvenes (36), mientras que con posterioridad surgió la definición de declive cognitivo asociado al envejecimiento (del inglés Aging-Associated Cognitive Decline, AACD) que incluyó otros dominios cognitivos además del registro de la memoria (37). Ninguna de las definiciones propuestas hasta ese momento delimitaba el envejecimiento normal de la demencia incipiente. Surgió entonces el término deterioro cognitivo, no demencia para caracterizar una cognición deteriorada pero de severidad insuficiente para constituir una demencia (38).

En el período 1990-1992 surge el término DCL (del inglés Mild Cognitive Impairment, MCI) (39;40) y en 1996 se reconoció que la definición y medida del deterioro cognitivo sin demencia era uno de los desafíos más importantes en la epidemiología de las demencias (41). Petersen desarrolla en 1997 el concepto de DCL (42), criticado sin embargo por tautológico (43). En esta ocasión se enfatizó en la requerida observación de cambios en la memoria y trastornos demostrados en esta función. Ya en 1999, se aclaran términos y el DCL se redefine clínicamente añadiendo que se requiere además trastornos en otros dominios cognitivos además de la memoria (44).

En el año 2001 los criterios de la clínica Mayo quedan expuestos en una revisión basada en la evidencia clínica, sugiriendo la necesidad de identificación y seguimiento longitudinal de los individuos con DCL, por su riesgo incrementado de desarrollar Enfermedad de Alzheimer y señala además que las comparaciones con valor serían las realizadas entre grupos pareados de edad (45). A partir de este momento el DCL describe un proceso patológico pero las controversias acerca de su condición heterogénea en términos de su perfil neuropsicológico alcanzan nuestros días, con más de un subtipo clínico definido, sin que se refleje el status nomológico del DCL en las actuales clasificaciones psiquiátricas, las cuales usan términos dirigidos a otras condiciones (trastorno neurocognitivo ligero) o que no ofrecen criterios operacionales (declive cognitivo relacionado con la edad). No obstante se evidencian los esfuerzos dirigidos para su armonización operacional diagnóstica y terapéutica durante los últimos 5 años (27;47-53).

La epidemiología del DCL varía de acuerdo a cómo se asuma la definición del síndrome, aceptándose como regla que el DECAE representa la fracción más amplia y el DCL la más estrecha (54). Los estimados de prevalencia del DCL oscilan entre 3%-53%, representando

el doble de la cifra de casos con demencia (55). Uno de los estimados más sólidos y consistentes, fundamentados en muestreos basados en la población sitúa la prevalencia del DCL para 75 y más años en un 19 %, mientras que la incidencia se estima entre 1-1.5 % anual para estas edades, refiriéndose como factores de riesgo la edad, síntoma depresivos y bajo nivel educacional. Los estimados de prevalencia, del DECAE, como categoría diagnóstica mayor varía desde un 15 % hasta un 30 % (56;57).

Aproximadamente el 80% de los DCL, transitan a una Enfermedad de Alzheimer (generalmente de inicio tardío), en el curso de 7-8 años siguientes. Constituye el campo neuro-psicológico más estudiado actualmente dado la limitación que representa sobre el mantenimiento de hábitos, habilidades e independencia ejecutiva y personal del sujeto con 60 años o más, todo lo cual genera diferentes tendencias diagnósticas. A pesar de todo ello, el mayor consenso se alcanza en los siguientes elementos (58):

- Estado de transición
- Su conversión a Enfermedad de Alzheimer se estima a una frecuencia de 10 – 15% por año.
- Su prevalencia se incrementa con la edad
- Presenta Subtipos Clínicos que deben considerarse
- AVD preservadas
- Evolución con frecuencia Progresiva, algunos estables, otros mejoran
- Puede considerarse estado prodrómico de la Enfermedad de Alzheimer
- Quejas subjetivas de la memoria o historia indicativa
- Evidencia objetiva de pérdida de memoria, para su edad.
- Rendimiento por debajo de -1.5 DE de la media del grupo control de edad y nivel educacional similar
- Cognición general preservada. MMSE = 24 ($- 0,5$ DE – Grupo Control)
- CDR = 0.5
- Deterioro insuficiente para diagnóstico de Alzheimer u otra demencia
- AVD normal

Los criterios empleados en los últimos 10 años para el diagnóstico de DCL siguen tres modelos conceptuales que condicionan la existencia de diferentes subtipos clínicos según la heterogeneidad de su forma de presentación y curso evolutivo (59;60-62;63):

- Su asociación única a un déficit de la memoria (primariamente mnésico)
- Vinculado a una gama más amplia de perturbaciones (memoria y otras áreas de cognición)
- Vinculado a perturbaciones cognitivas no mnésicas.

La Fig. 2 y la Tabla 1 ilustran estos aspectos.

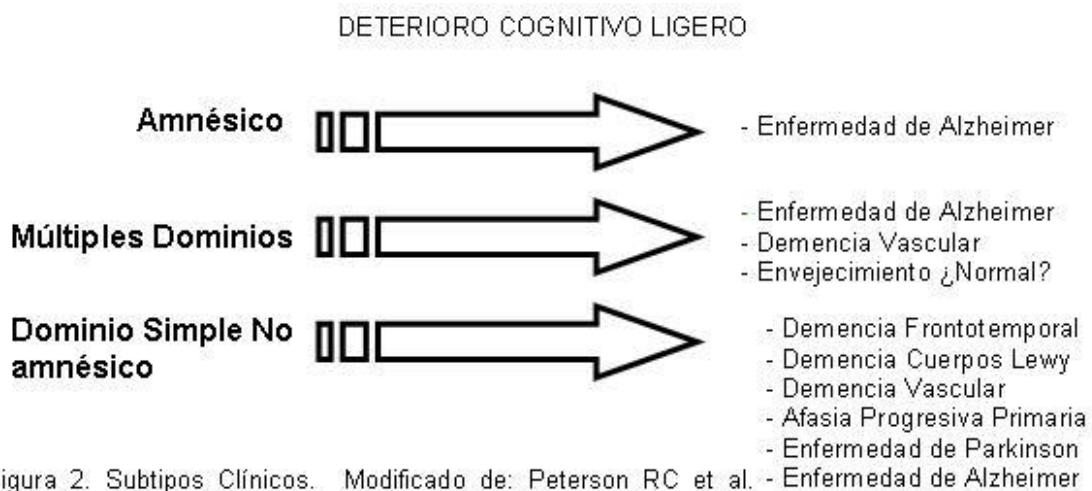


Figura 2. Subtipos Clínicos. Modificado de: Peterson RC et al. Arch Neurol 2001; 58:1985-1992

Tabla 1. Subtipos clínicos de MCI y rasgos distintivos.

SUBTIPO CLÍNICO	Características relevantes
DCL AMNÉSICO	- Deterioro subjetivo de la memoria, preferentemente corroborado por un informante
	- Deterioro de la memoria acorde a la edad y nivel educacional
	- Función cognitiva general esencialmente normal
	- Actividades de Vida Diaria (AVD) normales
	- Evolucionan con frecuencia a la Enfermedad de Alzheimer
DCL DE MÚLTIPLES DOMINIOS COGNITIVOS	- El individuo puede mostrar deterioro de más de un dominio cognitivo, pero de insuficiente severidad para comprometer las AVD o para considerarlo demencia.
	- Frecuentemente tienen un discreto deterioro de la memoria.
	- Puede también estar deteriorada la función ejecutiva, el lenguaje o ambas.
	- Todavía estos individuos se mantienen su función en la comunidad de forma normal
	- Su evolución es incierta como se muestra en la Figura 2, pudiendo progresar muchos de ellos a una Enfermedad de Alzheimer, Demencia Vascular o tratarse de una forma de evolución regresiva de DCL.
DCL DE DOMINIO SIMPLE NO AMNÉSICO	- Estos individuos pueden tener un deterioro cognitivo prominente en un dominio aislado, ajeno a la memoria, por ejemplo:
	- Individuos con dificultades en la atención o la función ejecutiva prominente, pueden evolucionar a una Demencia Fronto-temporal
	- Otros con deterioro en la velocidad de procesamiento o en tareas visuo-espaciales, pueden representar una forma frustrada de una Demencia de los Cuerpos de Lewy
	- Una severa anomia, puede ser el precursor de una forma de Afasia Progresiva Primaria
	- Pocos de ellos desarrollan Enfermedad de Alzheimer, sin embargo es importante reconocer su caracterización

Aunque la mayoría de los autores coinciden en que el DCL se asocia con un mayor riesgo de desarrollar demencia a una frecuencia de 10 a 15% por año comparado con controles sanos que muestran una frecuencia de conversión de 1-2% por año, también se ha considerado un estadio inicial de la Enfermedad de Alzheimer. Se trata de una condición que exige para su diagnóstico de estudios longitudinales, pues aunque evoluciona más comúnmente a la progresión, puede también mantenerse estable en este estado por un largo

período de tiempo o incluso mejorar. La gran variabilidad en los índices de prevalencia e incidencia son expresión de los criterios diagnósticos empleados (para lo que no se ha llegado a consenso), los criterios de inclusión y exclusión, así como las características de las cohortes (64-69).

La evaluación clínica (y neuropsicológica) del DCL, en la que no entraremos en detalles por sobrepasar los propósitos de este trabajo, ha estado centrada en aspectos relativos a la memoria, otros dominios cognitivos, función ejecutiva y la conservación del desempeño funcional global de las AVD (70). Recientemente, en la búsqueda de elementos predictivos de conversión evolutiva del DCL a la demencia, se ha propuesto por los resultados significativos encontrados la utilización de subescalas particularizadas para determinadas actividades instrumentadas particularmente sensibles (cocinar por ejemplo) y que llevan implícito, la activación de dominios cognitivos, función ejecutiva, creatividad etc. y que al evaluarse como parte de un instrumento con el resto de las actividades de vida diaria podría resultar globalmente normal, dicho de otra manera, una vez diagnosticado el DCL posiblemente la herramienta mas útil sea la introducción de marcadores individualizados (71-73) como puntos de referencia clínicamente relevantes, que permitan precisar y caracterizar el debut y la evolución individual de cualquier aspecto semiológico no común, en los que incluiríamos además, coincidiendo con Jelic y cols., los síntomas conductuales usualmente señalados por el paciente o sus familiares, con la correspondiente confección de una escala de evaluación que permita el seguimiento evolutivo y definición como predictor individual de demencia (74).

Tabla 2. Biomarcadores con potencial predictivo DCL-Enfermedad de Alzheimer

Categorías	Biomarcadores potenciales
LCR (7658, 6701, 5878)	Niveles de β Amiloide y Proteína Tau
Genéticos (6409, 7632)	Expresión del gen para la apolipoproteína E (APOE)
Sangre (7632, 6576, 6632, 7592, 7593)	Niveles de homocisteína
	Niveles de lipoproteínas de baja (LDL) y alta densidad (HDL) y el cociente LDL/HDL
	Niveles de interleucina-6 (IL-6)
	Niveles de hemo-oxigenasa
Neuroimágenes (7659, 4942, 4950)	Volumen hipocámpal (VH)
	Ritmo de cambio global del VH
	Función cerebral disminuida focalmente por PET o SPECT
	Patrón de deposición de placas amiloideas según PET con radioligando PIB
Neuropsicología (7650, 7656, 7655)	Batería que incluyendo diferentes pruebas neuropsicológicas, caracterice de forma particular las funciones ejecutiva y de memoria verbal con demoras
Otros (7660)	Disfunción olfatoria

Investigaciones presentes y futuras.

Como señalábamos anteriormente, aunque la mayoría de los pacientes con DCL progresan a una demencia, en algunos esto no ocurre y otros permanecen en una meseta por varios años para luego desarrollar la demencia (75;76). Esta incertidumbre pronóstica genera la necesidad de contar con instrumentos más sensibles y específicos que puedan anticipar una futura disminución de las facultades cognitivas y la presencia preclínica (especialmente de la Enfermedad de Alzheimer) con mayor precisión, permitiendo una intervención temprana justificada y más eficaz. Dichos marcadores, aunque sin dudas mejoran la predictibilidad de conversión a la enfermedad de Alzheimer, no restan valor a un consenso clínico y neuropsicológico adaptado localmente. La Tabla 2, resume aquellos marcadores y pruebas bajo estudio para determinar su potencial predictivo de transición el DCL a la enfermedad de Alzheimer.

Opciones terapéuticas.

La mayor parte de los ensayos terapéuticos en DCL han sido con el subtipo clínico amnésico (aDCL) y la expectativa ha rebasado a la realidad. Los resultados de los ensayos clínicos controlados son esencialmente negativos. Según Petersen, los mismos fármacos

que han demostrado una eficacia limitada en pacientes con enfermedad de Alzheimer, no han alcanzado mejores resultados para el aDCL (77). Han sido ineficaces como intentos terapéuticos, en mejorar síntomas o en prevenir la conversión a una demencia, los anti-colinesterásicos, anti-inflamatorios no esteroideos, hormonas esteroideas sexuales y los antioxidantes. Por otro lado muchos expertos del más alto nivel cuestionan si el DCL podría constituir un blanco terapéutico válido, teniendo en cuenta su heterogeneidad y la no disponibilidad de fármacos anti-demencias eficaces pero defendiendo la idea de que cualquier propuesta de tratamiento en el DCL deberá sustentarse, en coherencia con la medicina basada en la evidencia, sobre los resultados que se obtengan en ensayos clínicos al azar y a doble ciegas (78-84).

A la luz de estas evidencias, existe una tendencia positiva con relación al manejo integral del paciente con DCL. Por ejemplo Rosenberg, entre otros, ha referido la utilidad de cambios en el estilo de vida, ejercicio, actividades que estimulen los eventos cognitivos, particularmente lenguaje y coordinación sensorimotora, así como el manejo de factores de riesgo modificables. En general el enfoque actual conduce a un modelo integral para la estrategia preventiva primaria, mayormente no farmacológico, que incluye aspectos biomédicos, bio-sociales y sanitarios, (85;86;87-89), abarcando los siguientes aspectos:

- Carácter multidisciplinario
- Control de los Factores de Riesgo Modificables
- Evaluación exhaustiva de la comorbilidad
- Desarrollo de un programa de actividad física personalizada y grupal
- Entrenamiento Cognitivo personalizado y grupal
- Orientación Social: Familiar y Comunitaria, con especial énfasis en conflictos Intergeneracionales
- Orientación Nutricional

Finalmente pero igual de importante, una reflexión con relación a nuestro país, Cuba. Los conocimientos, con relación al comportamiento de dichos procesos en nuestro medio y la habilidad para la detección precoz de los mismos, deben formar parte del quehacer diario de nuestro trabajo y muy en especial del Médico de Familia por constituir el primer eslabón en la cadena de detección y atención socio-sanitaria. Para el logro de una adecuada intervención comunitaria, con el propósito de lograr una longevidad satisfactoria y dada las

particularidades que en el orden biológico, psicológico y social, con tendencia creciente a la discapacidad y a la demanda de servicios de salud, se requiere de forma impostergable:

1. La incorporación a los planes de estudio de pregrado, de conocimientos más profundos con relación al envejecimiento y al manejo de los problemas de salud que le acompañan.
2. La motivación, entrenamiento y asesoría neurogeriátrica de médicos, enfermeras, trabajadoras sociales y psicólogos de atención primaria, en la detección precoz del DCL, las Demencias y otros procesos neurodegenerativos, lo cual garantizará en última instancia: una prevención e intervención exitosa; el logro de un incremento de expectativa de vida con salud mental y una real longevidad exitosa.
3. Estudios epidemiológicos para determinar con criterios actualizados la población estimada de los diferentes tipos clínicos de DCL

Conclusiones

El DCL constituye en la actualidad uno de los principales contribuyentes negativos al envejecimiento exitoso. El interés de la comunidad biomédica está centrado en el desarrollo de métodos diagnósticos y predictivos para su transición al estado demencial, lo cual ha tenido más éxito que la implementación de terapias farmacológicas anti-demencias para su tratamiento. Lo anterior ha conducido a desarrollar variantes no convencionales relacionadas con la estimulación de poblaciones neuronales comprometidas en el DCL y la llamada “reserva cognitiva” cuyo sustrato son los eventos neurogénicos y de remodelación plástica que acontecen en el SNC.

Bibliografía:

1. Robine JM. Measurement of state of health in populations: dimensions and levels. In: Sayers B, editor. Monograph on new research directions in "indicators": Report of the sub-committee on measurement for health. Genève: World Health Organization, Global Advisory Committee for Health Research. Geneve: WHO Printing Office; 2000. p. 103-56.
2. Hazzard WR. Ways to make "usual" and "successful" aging synonymous. *Preventive gerontology*. West J Med 1997;167(4):206-15.
3. Holloszy JO. The biology of aging. *Mayo Clin Proc* 2000;75:3-9.
4. Grachev ID, Swamkar A, Szeverenyi NM, Ramachandran TS, Apkarian AV. Aging alters the multichemical networking profile of the human brain: an in vivo (1)H-MRS study of young versus middle-aged subjects. *J Neurochem* 2001;77(1):292-303.
5. World Health Organization (WHO). *World Health Statistics, 2007*. Geneva: WHO Press; 2007.
6. United Nations UN. *Second Aging World Assembly: Action Program, Emergent Documents and Publications*. Geneva: UN Printing Publisher Office; 2002.
7. Working Group W. *The World Health Report 2006: Working together for health*. Geneva: WHO Press; 2006.
8. World Health Organization (WHO). *Defining and Assessing Risks to Health*. In: Working Group W, editor. *World Health Report 2002*. 2002 ed. Geneva: Printing Office WHO; 2002.
9. World Health Organization (WHO). *Mental Health: New Understanding, New Hope*. WHO Report 2001;1-178.
10. McGeer EG, McGeer PL. Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:741-9.
11. Redolat R, Carrasco MC. Es la plasticidad cerebral un factor crítico en el tratamiento de las alteraciones cognitivas asociadas al envejecimiento? *Anales de Psicología* 1998;14(1):45-53
12. Drachman DA. Rethinking Alzheimer's Disease: The Role of Age-Related Changes. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2007;7:1-4.

13. Butterfield DA, Reed T, Newman SF, Sultana R. Roles of amyloid b -peptide-associated oxidative stress and brain protein modifications in the pathogenesis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Free Radic Biol Med* 2007;43(5):658-77.
14. Rowe JW, Kahn RL. The human aging: usual and successful. *Science* 1987;237(4811):143-9.
15. Jagger C. Mental health indicators in Europe. *International Seminar on the Measurement of Disability* 1, 1-18. 2001.
16. World Health Organization (WHO). *Regional strategy for attaining health for all by the year 2000*. Copenhagen: WHO Printing Office; 1980. Report No.: 12, Document EUR/RC30/8, Rev2.
17. Robine JM, Jagger C, Egidi V. Selection of a coherent set of health indicators: a first step towards a user's guide to health expectancies for the European Union: final report of the Euro-REVE II project supported by the European Commission. *Euro-REVES* 2000;(5):26.
18. Robine JM. A new health expectancy classification system. *Summary Measures of Population Health*. 2001. p. 205-11.
19. Jagger C, Ritchie K, Bronnum H, Deeg DJH, Gispert R, Grimley EJ, et al. The mental health of Europe: A synopsis of results presented at the conference of the European Network for the Calculation of Health Expectancies (Euro-REVES). *Acta Psychiatr Scand* 1998;98:85-91.
20. Drachman DA. Aging of the brain, entropy, and Alzheimer disease. *Neurology* 2006;67:1340-52.
21. Drachman DA. Aging and the brain: a new frontier. *Ann Neurol* 1997;42:819-28.
22. Cowen T. Selective vulnerability in adult and ageing mammalian neurons. *Auton Neurosci* 2002;96:20-4.
23. Ob. Cit. 3: 7
24. Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2004;5(2):87-96.
25. Lloyd D, Aon MA, Cortassa S. Why homeodynamics, not homeostasis? *Sci World* 2001;1:133-45.

26. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58(12):1985-92.
27. Chertkow H, Massoud F, Nasreddine Z, Belleville S, Joanette Y, Bocti C, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia. *Can Med Assoc J* 2008;178(10):1273-85.
28. Fellows L, Bergman H, Wolfson C, Chertkow H. Can clinical data predict progression to dementia in amnesic mild cognitive impairment? *Can J Neurol Sci* 2008;35(3):314-23.
29. Kidd PM. Alzheimer disease, amnesic mild cognitive impairment and age-associated memory impairment: current understanding and progress toward integrative prevention. *Altern Med Rev* 2008;13(2):85-115.
30. American Psychiatric Association A. American Psychiatric Association. *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington DC: APA Publisher; 1994.
31. Artanat S, Nochaski SM, Stonee J. The international classification of functioning, disability and health and its application to cognitive disorders. *Disabil Rehabil* 2004;26(4):235-45.
32. Ob. Cit. 26: 1280
33. Feldman HH, Jacova C, Robillard A, Garcia A, Chow T, Borrie M, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis. *Can Med Assoc J* 2008;178(7):825-36.
34. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006;367(9518):1262-70.
35. Kral VA. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J* 1962;86:257-60.
36. Crook T, Bartus RT, Ferris SH. Age associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Developmental Neuropsychology* 1986;2:261-76.
37. Levy R. Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr* 1994;6:63-8.
38. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997;349:1793-6.

39. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991;41:1006-9.
40. Zaudig M. A new systematic method of measurement and diagnosis of "mild cognitive impairment" and dementia according to ICD-10 and DSM-III-R criteria. *Int Psychogeriatr* 1992;4:203-19.
41. Lancet Writing Committee C. Lancet conference 1996: The challenge of dementias. *Lancet* 1996;347:1303-7.
42. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 1997;9:65-9.
43. Portet F, Ousset PJ, Touchon J, Frisoni G, Nobili FM, Scheltens Ph, et al. Mild Cognitive Impairment in medical practice: critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI working group of the European Consortium on Alzheimer's disease (EADC). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 Mar 20;10(3):1136-46.
44. Ob. Cit. 25: 1990
45. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1133-42.
46. Ob. Cit. 26: 1279
47. Nordlund A, Rolstad S, Hellström P, Sjögren M, Hansen S, Wallin A. The Goteborg MCI study: mild cognitive impairment is a heterogeneous condition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1485-90.
48. Grundman M, Petersen RC, Bennett DA, Feldman HH, Salloway S, Visser PJ, et al. Alzheimer's Association Research Roundtable Meeting on Mild Cognitive Impairment: What have we learned? *Alzheimer Demen* 2006;2:220-33.
49. Bain LJ. A review of the "State of the Art" on mild Cognitive Impairment: The Fourth Annual Symposium. *Alzheimer Demen* 2006;2:246-56.
50. Levey A, Lah J, Goldstein F, Steenland K, Bliwise D. Mild cognitive impairment: An opportunity to identify patients at high risk for progression to Alzheimer's disease. *Clin Ther* 2006;28(7):991-1001.

51. Portet F, Ousset PJ, Visser PJ, Frisoni GB, Nobili FM, Scheltens Ph, et al. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psych* 2006;77(6):714-8.
52. Chertkow H. Diagnosis and treatment of dementia: Introducing a series based on the Third Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia, 2007. *Can Med Assoc J* 2008;178(3):316-21.
53. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-94.
54. Lyketsos CG, Colenda CC, Beck C, Blank K, Doraiswamy MP, Kalunian DA, et al. Task Force of American Association for Geriatric Psychiatry: Position statement of the American Association for Geriatric Psychiatry regarding principles of care for patients with dementia resulting from Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric and Psychiatry* 2006;14:561-72.
55. Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Caselli RJ, et al. Current epidemiology of mild cognitive impairment and other predementia syndromes. *American Journal of Geriatric and Psychiatry* 2005;13:633-44.
56. Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol* 2003;60:1385-9.
57. Barnes DE, Alexopoulos GS, Lopez OL, Williamson JD, Yaffe K. Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:273-80.
58. Ob. Cit. 31: 830
59. Ob. Cit. 26: 1282
60. Ob. Cit. 47: 715
61. Ob. Cit. 48: 319
62. Ob. Cit. 49: 188
63. Petersen RC, Negash S. Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectrum* 2008;13(1):45-53.
64. Ob. Cit. 27: 317

65. Ob. Cit. 43: 1487
66. Ob. Cit. 44: 228
67. Allain H, Bentue-Ferrer D, Belliard S, Reymann JM, Djemai M, Merienne M. Is mild cognitive impairment bridging the gap between normal aging and Alzheimer's disease? *J Neural Transm Suppl* 2002;(62):97-104.
68. Saykin AJ, Wishart HA. Mild Cognitive Impairment or pre-demential Alzheimer's disease? *Rev Neurol (Paris)* 2002;158(10 Suppl):S30-S34
69. Yesavage JA, O'Hara R, Kraemer H, Noda A, Taylor JL, Ferris S, et al. Modeling the prevalence and incidence of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Psychiatry Res* 2002;36:281-6.
70. Rosenberg PB, Johnston D, Lyketsos CG. A clinical approach to mild cognitive impairment. *Am J Psychiatry* 2006;163(11):1884-90.
71. Ob. Cit. 54: 49
72. Bondi MW, Jak AJ, Delano-Wood L, Jacobson MW, Delis DC, Salmon DP. Neuropsychological contributions to the early identification of Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rev* 2008;18(1):73-90.
73. Forstl H, Bickel H, Frolich L, Gertz HJ, Kurz A, Marksteiner J, et al. Mild cognitive impairment with predictors of rapid decline. *Deutsch Medical Wochenschr* 2008;133(9):431-6.
74. Jelic V, Kivipelto M, Winblad B. Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future. *J Neurol Neurosurg Psych* 2006;77(4):429-38.
75. Ob. Cit. 27: 317
76. Ob. Cit. 44: 224
77. Petersen RC. Mild cognitive impairment: current research and clinical implications. *Semin Neurol* 2007;27:22-31.
78. Ob. Cit. 26: 1276
79. Ob. Cit. 31: 83
80. Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. Cholinesterase Inhibitors in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review of Randomised Trials. *PLoS Med* 2008;4(11):1818-28.
81. Ob. Cit. 26: 1281

82. Ob. Cit. 44: 222
83. Ob. Cit. 45: 252
84. Feldman HH, Gauthier S, Chertkow H, Conn DK, Freedman M, Chris M. Progress in clinical neurosciences: Canadian guidelines for the development of antidementia therapies: a conceptual summary. *Can J Neurol Sci* 2006;33(1):6-26.
85. Ob. Cit. 28: 109
86. Ob. Cit. 58: 1887
87. Wimo A, Winblad B. Pharmacoeconomics of mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand* 2003;107:94-9.
88. World Health Organization (WHO). *Perceiving risks*. WHO 2002.
89. Olazarán J, Muñoz R, Reisberg B, Peña-Casanova J, Ser T, Cruz-Jentoft AJ, et al. Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63:2348-53.