

UNIVERSIDAD CEU CARDENAL HERRERA

Departamento de Farmacia



CEU

*Universidad
Cardenal Herrera*

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL
DETERIORO COGNITIVO. PREVENCIÓN
DESDE LA OFICINA DE FARMACIA.**

TESIS DOCTORAL

Presentada por: Dña Maria Teresa Climent Catalá

Dirigida por: Dra Lucrecia Moreno Royo

Dra Paloma Botella Rocamora

LUCRECIA MORENO ROYO, profesora del Departamento de Farmacia de la Universidad Cardenal Herrera CEU y PALOMA BOTELLA ROCAMORA, profesora del Departamento de Ciencias Físicas, Matemáticas y de la Computación de la Universidad cardenal Herrera CEU.

INFORMAN

Que la Tesis Doctoral titulada: *“Factores de riesgo asociados al deterioro cognitivo. Prevención desde la oficina de farmacia ”*, de la que es autora Dña Maria Teresa Climent Catalá, licenciada en farmacia, ha sido realizada bajo nuestra dirección, y reúne las condiciones científicas y formales necesarias para ser presentada ante el Tribunal correspondiente a fin de obtener el Grado de Doctor.

Y para que conste, firmamos el presente en Moncada a 10 de Julio de 2014.

Fdo: Lucrecia Moreno

Fdo: Paloma Botella

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de investigación sólo ha sido posible gracias a la colaboración y entrega de muchas personas a las que quiero, sinceramente, dar las gracias.

En primer lugar a mis directoras, la Dra Lucrecia Moreno Royo por la ilusión con la que me ha transmitido el conocimiento científico. Ha sido un verdadero lujo disponer de una directora con su calidad científica y humana. Los obstáculos a su lado han sido fácilmente minimizados porque siempre encontraba la manera de resolverlos. Además de un trabajo de investigación digno, he ganado a una gran amiga. Con mi segunda directora, he descubierto la estadística y la generosidad. Siempre dispuesta a encontrar tiempo para mi. Muchas gracias a las dos.

Mi profundo agradecimiento a todos los compañeros farmacéuticos que han participado en la obtención de datos y seguimiento de los pacientes para el desarrollo de este trabajo de investigación: Daniel Dols, Laura Gilabert, Amparo Pérez, Laura Pavia, Vicente Colomer, Luis Salar, Rafael Medina, Encarna Castillo, Lidon Castillo, Encarna Lluca, Josefina Velert, Marta Tortajada, Rosa Durá, Katia Mota, Andrea Martinez y Julia Rodriguez.

Gracias a la Dra Ana Maria Villaplana, por haberme ofrecido su conocimiento en esta materia y ayuda en la investigación del presente trabajo. De la misma manera quiero agradecer al Dr Alberto Arnedo, su colaboración desde el punto de vista epidemiológico

Un agradecimiento especial al médico especialista en neurología Emilio Meneu por su implicación como parte del equipo responsable de la formación médica de todos los farmacéuticos que hemos participado en este trabajo de investigación, además de su colaboración desinteresada. Igualmente quiero agradecer a los especialistas D.José Miguel Santonja y D.José Vilar, el habernos ofrecido su participación desinteresada en la valoración de los pacientes.

Gracias a mi familia por su gran apoyo durante los años de desarrollo de este trabajo y porque se que en todo momento confiaban en que lo conseguiría. A mis padres, aunque ya no estan presentes, por todos los valores que me han inculcado, entre ellos, el esfuerzo y constancia en el trabajo. A mis hijas Teresa, Lourdes y Marta por su generosidad y paciencia al dedicarles menos tiempo mientras se ha llevado a término este proyecto y por la ayuda tan estimada en la traducción al ingles del artículo científico publicado como parte de este trabajo de investigación. A Rafa, mi marido, por compartir conmigo la ilusión por emprender este estudio, por su apoyo incondicional, por confiar en mí y por la ayuda que me ha prestado en las tareas domésticas para que yo pudiera disponer de más tiempo para la elaboración del proyecto.

Gracias a Cristina Ballesteros por su ayuda en la maquetación del trabajo.

Y muchas gracias a mis colaboradores en la farmacia, Ximo Tormo y Laura Blasco por su inestimable ayuda durante el tiempo dedicado a esta investigación.

A Rafa

A Teresa, Lourdes y Marta

ÍNDICE

	<u>PÁGINA</u>
I. INTRODUCCIÓN	1
1. MARCO CONTEXTUAL.	1
2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.	6
2.1. Envejecimiento poblacional.	6
2.1.1. Concepto de envejecimiento.	6
2.1.2. Teorías del envejecimiento.	8
2.1.2.1. Teorías evolutivas	8
2.1.2.2. Teorías genéticas.	9
2.1.2.3. Teorías celulares.	9
2.1.2.4. Teorías moleculares.	10
2.1.3. Envejecimiento cerebral.	13
2.1.4. Cognición en el envejecimiento.	15
2.2. Deterioro cognitivo leve.	18
2.2.1. Evolución histórica del concepto.	18
2.2.2. Concepto de deterioro cognitivo leve (DCL).	27
2.2.3. Epidemiología del deterioro cognitivo leve.	33
2.2.4. Criterios diagnósticos.	35
2.2.5. Factores de riesgo.	40
2.2.5.1. Factores genéticos.	41
2.2.5.2. Factores bioquímicos.	42
2.2.5.3. Factores demográficos.	45

2.2.5.4. Factores vasculares.	47
2.2.5.5. Estilo de vida.	62
2.2.5.6. Enfermedades.	76
2.2.5.7. Consumo de fármacos.	86
a) Fármacos posibles factores de riesgo.	88
b) Fármacos posibles factores protectores.	100
3. DETECCIÓN DE DETERIORO COGNITIVO LEVE.	105
3.1. Test de cribado, rastreo o screening.	105
3.1.1. Test de rastreo general.	108
3.1.1.1. Minimental State Examination.	109
3.1.1.2. Test del reloj.	111
3.1.1.3. Test de Pfeiffer.	112
3.1.1.4. Test de los siete minutos.	113
3.1.1.5. Mini cog.	114
3.1.1.6. Evaluación cognitiva de Montreal.	114
3.1.1.7. Prueba cognitiva de Leganes.	115
3.1.2. Test de rastreo específico.	116
3.1.2.1. Memory Impairment Screening.	116
3.1.2.2. Test de alteración de memoria.	117
3.1.2.3. Test de las fotos.	117
3.1.2.4. Eurotest.	118
3.1.2.5. Abbreviated Mental Test de Hodkinson.	119
3.1.2.6. Test de fluidez verbal semántica.	119
3.1.3. Otros test.	120

4. RESERVA COGNITIVA.	124
4.1. Concepto y evidencias.	124
4.2. Medida de la reserva cognitiva.	131
5. ENTRENAMIENTO COGNITIVO.	133
II. JUSTIFICACION DEL TRABAJO.	141
III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.	146
IV. METODOLOGÍA.	151
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.	153
2. FARMACIAS PARTICIPANTES. FORMACIÓN DEL FARMACÉUTICO.	154
2.1. Farmacias Participantes.	154
2.2. Formación del farmacéutico.	155
3. POBLACIÓN A ESTUDIO. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.	156
4. MATERIALES Y TÉCNICAS UTILIZADAS.	160
4.1. Cuestionario de recogida de las variables a estudio.	160
4.2. Técnicas utilizadas.	166
5. PROGRAMA DE ENTRENAMIENTO COGNITIVO.	171
5.1. Control de la adherencia al programa de educación sanitaria.	172
5.2. Valoración final de la función cognitiva.	173

6. PLANIFICACIÓN DEL ESTUDIO.	173
6.1. Periodo de recogida de datos.	173
6.2. Plan de trabajo.	174
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	186
V. RESULTADOS.	189
1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.	191
1.1. Sexo.	192
1.2. Edad.	192
1.3. Índice de masa corporal.	193
1.4. Nivel de formación y ocupación.	193
1.5. Hábitos nocivos.	195
1.5.1. Tabaco.	195
1.5.2. Alcohol.	195
1.6. Horas de ejercicio físico semanal.	196
1.7. Horas diarias de televisión.	197
1.8. Actividades relacionadas con la cognición.	197
1.8.1. Lectura.	197
1.8.2. Pasatiempos.	198
1.8.3. Juegos de mesa.	198
1.8.4. Otras aficiones.	198
1.9. Horas de sueño.	199
1.10. Patologías crónicas: diabetes, hipertensión, dislipemia, depresión.	199

1.11. Asistencia a programas de memoria.	200
1.12. Queja subjetiva de memoria.	200
1.13. Consumo de benzodiazepinas.	201
1.14. Número y tipo de fármacos.	201
2. RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES DE ESTUDIO Y DETERIORO COGNITIVO. ANÁLISIS UNIVARIANTE.	203
2.1. Sexo y DC.	206
2.2. Edad y DC.	206
2.3. Índice de masa corporal y DC.	208
2.4. Nivel de formación y ocupación y DC.	209
2.5. Hábitos nocivos y DC.	211
2.6. Ejercicio y DC.	214
2.7. Televisión y DC.	215
2.8. Actividades cognitivas y DC.	216
2.8.1 Lectura.	216
2.8.2 Pasatiempos.	217
2.8.3 Juegos de mesa y otras aficiones.	218
2.9. Horas de sueño y DC.	219
2.10. Patologías crónicas y DC.	222
2.10.1. Diabetes.	222
2.10.2. Hipertensión.	223
2.10.3. Hiperlipemia.	224
2.10.4. Depresión.	224
2.11. Asistencia a programas de memoria y DC.	225
2.12. Queja subjetiva de memoria y DC.	226

2.13. Uso de benzodiazepinas y DC.	227
2.14. Número y tipo de fármacos y DC.	228
3. MODELIZACIÓN MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES Y LA VARIABLE DEPENDIENTE DETERIORO COGNITIVO.	230
4. RESULTADOS DE LA FASE II DEL ESTUDIO.	236
VI. DISCUSION.	44
VII. FORTALEZAS Y LIMITACIONES.	269
VIII. CONCLUSIONES.	273
IX. BIBLIOGRAFÍA.	277

ABREVIATURAS

A β : Proteína amiloide beta.

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.

AIVD: Actividades instrumentales de la vida diaria.

AP: Atención primaria.

APOE: Apolipoproteína E.

AVD: Actividades de la vida diaria.

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades- décima revisión.

COX-2: Ciclooxygenasa-2.

CRC: Cuestionario de reserva cognitiva.

DC: Deterioro cognitivo.

DCAE: Deterioro cognitivo asociado a la edad.

DCL: Deterioro cognitivo leve.

DCL-a: Deterioro cognitivo leve amnésico.

DCL-d: Deterioro cognitivo leve difuso o multidominio.

DCL-f: Deterioro Cognitivo Leve focal (un único dominio) no amnésico.

DCND: Deterioro Cognitivo No Demencia, (del inglés Cognitive Impairment Non Dementia - CIND).

DCV: Deterioro Cognitivo Vascular.

DE: Desviación estándar.

DMAE: Deterioro de la Memoria Asociado al Envejecimiento, (del inglés Age Associated Memory Impairment - AAMI).

DSM-IV: Diagnostic and Statical Manual of Mental Disorders- 4th edition.

DSM-IV-TR: DSM-IV Texto revisado.

DVa: Demencia Vascular.

EA: Enfermedad de Alzheimer.

EAIP: Enfermedad de Alzheimer de Inicio Precoz.

EAIT: Enfermedad de Alzheimer de Inicio Tardío.

ECV: Enfermedad Cerebro Vascular.

FRV: Factores de Riesgo Vascular.

FVS: Fluidez verbal semántica.

IL-1S: Interleukina-1S.

IL-6: Interleukina-6.

IMAO: Inhibidores de la monoamina oxidasa

IMC: Índice de masa corporal.

INF-g: Interferón gamma.

IPA: Asociación internacional de Psicogeriatría.

IRSS: Inhibidores de la recaptación de serotonina

MEC: Mini-exámen cognoscitivo.

MMSE: Mini mental state examination.

NIMH: National institute of mental health.

NFKB: Factor de transcripción Kappa B.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PGE₂: Prostaglandina E₂.

PGG₂: Prostaglandina G₂.

PGH₂: Prostaglandina H₂.

PM: Puntuación máxima.

PPA: Gen presursor de la proteína Amiloide.

PS1: Preselisina 1

PS2: Preselisina 2

P-Tau: Proteína Tau fosforilada.

ROC: Receiver operating characteristic

ROS: Especies reactivas de oxígeno (del inglés Reactive Oxygen Species).

SNC: Sistema Nervioso Central.

TGF-b: Factor de estimulación del crecimiento-b.

TNF-a: Factor de Necrosis Tumoral-a.

T-Tau: Proteína Tau total.

TXA₂: Tromboxano A₂.

UNAM: Unidad de memoria ayuntamiento de Madrid

VD: Validez discriminativa.

I. INTRODUCCIÓN

1. MARCO CONTEXTUAL.

El avance tecnológico y de salud pública ha contribuido a la transición demográfica de los países industrializados, con una disminución de las tasas de natalidad y mortalidad y un aumento de la esperanza de vida. Esto ha llevado consigo un progresivo aumento de personas de edad avanzada, aumentando el interés por los problemas de salud mental que ocurren en este sector de la población así como por sus necesidades de atención sanitaria (Brookmeyer y Gray, 2000).

Se entiende por envejecimiento de una población el aumento entre la relación de personas mayores de 65 años y el total de la población expresado en porcentaje (Martin et al, 2008). Este envejecimiento poblacional ocurre por igual en todos los países europeos con alguna diferencia en cuanto a la rapidez del mismo (Goll, 2010). Según los datos más conservadores, en la mayoría de los países industrializados, la proporción actual de personas mayores de 65 años (10-15%) se elevará al 20-25% en el año 2020 (Olshansky et al, 1993). Es decir el número de personas mayores de 65 años en todo el mundo se situará alrededor de 2,5 billones (20% del total de población).

No obstante, existe un desnivel importante entre los distintos países del mundo en cuanto a la esperanza de vida; así mientras que en Japón, el país con mayor esperanza de vida, es de 82 años, en África sub-sahariana la cifra puede disminuir hasta los 42 años de vida. También hay importantes desigualdades dentro de un mismo país. Por ejemplo, en Estados Unidos los

grupos socioeconómicos mas favorecidos tienen una esperanza de vida hasta 20 años mayor que los menos favorecidos. Para el año 2050 se prevé que, en el mundo, habrá por cada tres mayores de 60 años un joven de edad menor o igual a 4 años (Spar y La Rue, 2007).

En España, según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) en sus notas de prensa del 2012 prevé que el grupo de edad de mayores de 64 años para el año 2052 pasará a constituir el 37% de la población española (Proyección de población a largo plazo, 2012-2052). Estos datos son consecuencia del descenso de nacimientos, determinado por la propia estructura de la pirámide poblacional, debido a una progresiva reducción del efectivo de mujeres en edad fértil y de la mayor longevidad, ya que, en menos de 30 años se ha duplicado el número de personas mayores de 65 años, situando a España para el año 2050 como el país más envejecido del mundo (Fernández et al, 2010), con una tasa del 12,8% de población mayor de 80 años, superada esta cifra tan sólo por Italia (14,1%) y Alemania (13,6%).

En relación con esta transición demográfica se encuentra la transición epidemiológica. Hasta hace unas décadas, las causas infecciosas y las carenciales eran los motivos más frecuentes de enfermedad, mientras que en la actualidad, y debido al incremento de la esperanza de vida, son más frecuentes las enfermedades neoplásicas o de carácter crónico-degenerativo, que afectan fundamentalmente al sistema cardiocirculatorio y al sistema nervioso (Sanders et al, 2008).

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por representar un grupo de patologías que relacionan las alteraciones morfológicas en el sistema nervioso con las manifestaciones funcionales asociadas a dicho proceso y donde el factor edad es, generalmente, el más condicionante (Crespo-Santiago y Fernández-Viadero, 2011). Entre las que más afectan al estado cognitivo de la persona se encuentran la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson, asociadas a diferentes grados de deterioro cognitivo, siendo la demencia, en sus estadios más evolucionados, la principal manifestación (Larner, 2010).

Las alteraciones vasculares que afectan al cerebro son también una causa importante de alteración cognitiva. Aunque inicialmente la lesión se centra en el sistema vascular, los cuadros que aparecen en los estadios graves son similares a los producidos por causas neurodegenerativas (Crespo-Santiago y Fernández-Viadero, 2011). En la actualidad, las enfermedades cardiovasculares son las que constituyen más del 50% de las causas principales de muerte en todos los sujetos, incluidos los ancianos con demencia. Por tanto, además de ser importantes desde el punto de vista epidemiológico y preventivo, también lo son en el deterioro cognitivo y la demencia vascular.

Así pues los cambios asociados al deterioro cerebral resultan de gran importancia tanto por la coordinación del Sistema Nervioso Central (SNC) en la actividad integradora del organismo, como por la dificultad que existe para diferenciar el proceso de envejecimiento fisiológico del patológico, y por su influencia en la calidad de vida del individuo. Las fronteras entre los cambios

dependientes tan solo del paso del tiempo y aquellos que implican la existencia de enfermedad, no siempre se presentan con claridad (Ribera Casado, 2002).

El deterioro cognitivo es la manifestación clínica más importante de las demencias. La prevalencia mundial de la demencia se calcula en 35,6 millones, y se espera un aumento en el futuro, debido al aumento de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población, de manera que se podrían superar los 100 millones en el año 2050 (Alzheimer's Disease Internacional, 2009). En España la prevalencia de la demencia y enfermedad de Alzheimer se ha estimado en el 10,9% y el 7,7%, respectivamente, en la población mayor de 70 años (Gascón-Bayarri et al, 2009; Castellanos Pinedo et al, 2011). Es un hecho conocido que la prevalencia de la demencia se duplica cada 5 años entre los 65 y 85 años de edad y que su incidencia es algo mas elevada en mujeres que en hombres, sobre todo en el caso de la EA (Castellanos Pinedo et al, 2011).

La edad y los factores de riesgo vascular, junto con algunos factores genéticos en la EA (aplotipo 4 de la apolipoproteina E) son hoy reconocidos como los principales factores de riesgo para padecer una demencia. La demencia más frecuente es la enfermedad de Alzheimer, pese a que cada vez se da más por sentado que es difícil hallar formas puras de la enfermedad (Ritchie y Lovestone, 2002). La larga fase preclínica de dicha enfermedad, como la de las otras demencias, se caracteriza por presentar déficits cognitivos detectables (Small et al, 2000). Los pacientes con deterioro subjetivo de la memoria y déficit cognitivo presentan una mayor probabilidad

de desarrollar demencia, aunque hasta una tercera parte de ellos pueden mejorar o permanecer estables en el tiempo (Palmer et al, 2002).

No obstante, existen también factores protectores para mantener la salud cognitiva como son el nivel de formación (Schmand et al, 1997) y determinados estilos de vida como la práctica de ejercicio físico (Angevaren et al, 2008; Lautenschlager et al, 2008), las horas de sueño (Ohayon y Vecchierini, 2002; Benito-Leon et al, 2009; 2013), el entrenamiento cognitivo (Jobe et al, 2001; Ball et al, 2002) y la atención sanitaria de los factores de riesgo vascular (obesidad, hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes) (Hugues y Ganguli, 2010).

Por tanto, mantener la salud cognitiva es una prioridad de salud pública por el coste de los recursos sanitarios que las demencias generan (Boada et al, 1999). La existencia de factores de riesgo modificables pone de relieve la importancia de realizar actuaciones en el ámbito de la educación sanitaria, con el objetivo de prevenir los factores de riesgo vascular en la edad media de la vida y promover estilos de vida saludable en la etapa adulta, que puedan generar un retraso en la aparición de demencia en el anciano o su disminución (Bermejo-Pareja, 2010).

El farmacéutico comunitario, mantiene un contacto directo y sostenido en el tiempo con los pacientes mayores de 65 años, ya que éstos acuden periódicamente a la oficina de farmacia a retirar la medicación crónica prescrita por su médico. Esta circunstancia puede ser aprovechada para detectar posibles casos de deterioro cognitivo, estudiar los factores asociados, y remitir a los participantes con deterioro cognitivo a un

especialista para su valoración clínica. Asimismo, ofrecerles la posibilidad de ser incluidos en programas de educación sanitaria, con el fin de tratar de modificar determinados hábitos de vida.

2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

2.1. ENVEJECIMIENTO POBLACIONAL.

2.1.1. Concepto de envejecimiento

El premio Nobel de medicina, Peter Medawar (1960) definió el envejecimiento como el conjunto de cambios progresivos que se presentan en los seres humanos a consecuencia de la edad. Estos cambios se presentan a nivel morfológico, fisiológico y metabólico. El concepto de envejecimiento se refiere más a un proceso que a un estado y aunque es difícil establecer una definición precisa, la mayoría de los autores coinciden en que se trata de un proceso dinámico, multifactorial e inherente al ser humano (Cabeza y Nyberg, 2000; Spar y La Rue, 2006) cuya naturaleza multifactorial hace que las investigaciones en torno al mismo sean un continuo objeto de estudio.

Strehler, describe las características generales del envejecimiento como: *perjudiciales*, que reducen las funciones; *progresivas*, que aumentan con el tiempo; *intrínsecas*, que no son causadas por agentes medioambientales; *no modificables*, ya que algunas de sus manifestaciones dependerán directamente de aspectos genéticos individuales, y *universales*,

todos los miembros de una especie deben revelar dichas modificaciones en su organismo (Strhler, 1968) (Figura 1).

Hay varias entidades patológicas que son mucho más frecuentes en el adulto mayor, y que antes se pensaba que eran propias del envejecimiento, pero en la actualidad se sabe que son enfermedades. Este es el caso, entre otras, de la osteoporosis, la artrosis y la EA. Afortunadamente, algunas de estas entidades pueden prevenirse o tratarse de modo que no determinen una discapacidad temprana. Así, a medida que envejecemos ocurren dos fenómenos paralelos, una declinación fisiológica normal y un aumento en la prevalencia de ciertas enfermedades. Aunque estos procesos se influyen entre sí, existe una declinación fisiológica que es independiente del desarrollo de enfermedad. Solo los cambios que están presentes en todos los individuos que envejecen, y que, aumentan en magnitud con la edad, representan envejecimiento per se.

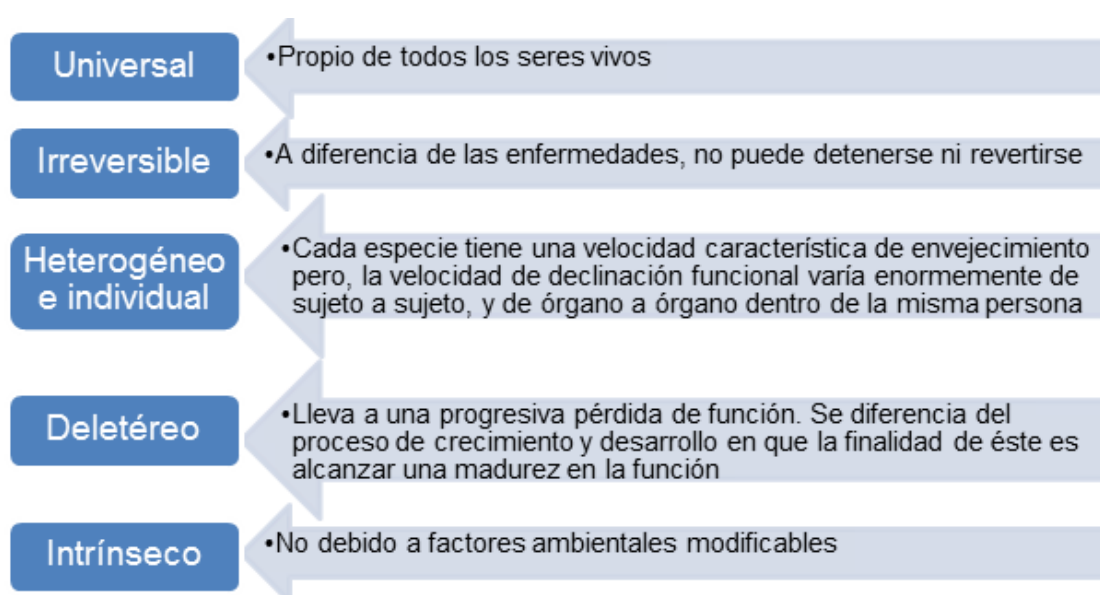


Figura 1. Características del envejecimiento (Strler, 1968).

Desde hace varias décadas se ha observado un aumento progresivo en la expectativa de vida de la población, la máxima esperanza de vida en el ser humano se mantiene alrededor de los 118 años. A medida que se ha logrado prevenir y tratar mejor las enfermedades, y se han mejorado los factores ambientales, la curva se ha hecho más rectangular. Se observa una mayoría de la población que logra vivir hasta edades muy avanzadas con buena salud, y muere masivamente alrededor de los 80 años.

2.1.2. Teorías del envejecimiento.

El envejecimiento es un proceso complejo, y como hemos visto anteriormente, difícil de definir, por ello se han postulado varias teorías: teorías evolutivas, genéticas, celulares, moleculares e inflamatorias, aunque ninguna de ellas por si sola es capaz de explicar el envejecimiento.

2.1.2.1. Teorías evolutivas.

Consideran el envejecimiento como un subproducto de la evolución en el que la expectativa de vida habría evolucionado igual que cualquier otra característica biológica. Un ejemplo de estas teorías es la *Teoría del soma desechable* formulada por Kirkwood y Holliday en 1977 en la que afirma que las células somáticas serían “prescindibles” una vez se ha asegurado la supervivencia de la especie a través de la reproducción y los organismos todavía no han desarrollado sistemas de reparación y mantenimiento de las células somáticas en etapas tardías de la vida (Kirkwood y Holliday, 1977). Sacher, un año después, propuso la *teoría del aseguramiento de la*

longevidad que defiende que la evolución ha ido favoreciendo el desarrollo de genes que aumentan la longevidad (Sacher, 1978).

2.1.2.2. Teorías genéticas.

Consideran el envejecimiento como parte del programa controlado de desarrollo y maduración de los organismos. Según estas teorías existirían una serie de genes de longevidad implicados en procesos de reparación y prevención de daños, señalización celular, estabilización del genoma, resistencia al estrés, etc. cuya manipulación podría dar lugar a individuos más longevos que otros de su misma especie. La teoría del programa genético del envejecimiento sugiere que este proceso es el resultado de un programa contenido en nuestros genes, es decir, formaría parte del programa de desarrollo de los organismos, desde su nacimiento hasta su muerte, y existiría un “reloj biológico” que iría marcando la aparición de los distintos cambios (Wickens AP, 1998a).

2.1.2.3. Teorías celulares.

Consideran la célula como la unidad mínima para intentar explicar los mecanismos del envejecimiento. Hayflick y colaboradores observaron que los fibroblastos en cultivo presentan una capacidad mitótica limitada, el conocido como “límite de Hayflick”. Este hallazgo les llevó a formular una hipótesis en la que identifican la pérdida de capacidad mitótica de las células con el envejecimiento del organismo (Hayflick y Moorhead, 1961). Un hallazgo más reciente relacionado con el envejecimiento celular es el acortamiento de los telómeros, estructuras situadas en las porciones distales de los cromosomas

y que previenen su degradación y fusión con otros cromosomas. Estas estructuras se acortan con cada división celular, y se ha sugerido que cuando han alcanzado una longitud mínima, la célula deja de dividirse. De hecho, las células transformadas e inmortalizadas y las células germinales expresan un enzima denominado telomerasa que previene el acortamiento de los telómeros, y la elongación experimental de los mismos es capaz de prolongar la vida de las células.

2.1.2.4. Teorías moleculares.

Hay muchas teorías que intentan explicar el proceso de envejecimiento a nivel molecular. La teoría de la *acumulación de productos de desecho* postula que el envejecimiento se produce por el depósito de productos de degradación del metabolismo celular, los cuales, al llegar a un nivel crítico, interferirían con las funciones vitales de la célula. La más característica de estas sustancias es la lipofucsina, un pigmento granular marrón-amarillento, que aparece disperso en el citoplasma de las células viejas. Sin embargo, no parece comprometer la función de las células (Wickens AP, 1998b). La teoría *de los entrecruzamientos (cross-linkage)*, propuesta en 1968 por Bjorksten, postula que las reacciones metabólicas que tienen lugar en el interior de las células inducen el establecimiento de uniones químicas entre las macromoléculas. Estos entrecruzamientos se acumularían con la edad, provocando alteraciones en las células y en la matriz extracelular (Wickens AP, 1998c). La teoría *de la mutación somática* (Wickens AP, 2001; Troen BR, 2003) sostiene que el proceso de envejecimiento es consecuencia de la acumulación de daño en el material genético de las células somáticas

inducido por la radiación presente en el ambiente. Este fenómeno llevaría a la pérdida de células y a la generación de células anormales y/o con alteraciones funcionales.

Las dos teorías moleculares, más aceptadas por la comunidad científica son la teoría *de los radicales libres* y la *teoría inflamatoria*.

a) *Teoría de los radicales libres o del estrés oxidativo* (Harman, 1956).

Esta teoría defiende que el envejecimiento se debería a la acumulación de daño intracelular inducido por radicales libres. Un radical libre es una especie química, átomo, molécula o parte de ésta, con existencia independiente que posee uno o varios electrones desapareados en su órbita más externa (Fridovich, 1978) lo que los hace altamente reactivos. La mayoría de ellos son generados en el transcurso de diversas reacciones químicas que tienen lugar en el interior de la célula, especialmente durante la fosforilación oxidativa mitocondrial, por lo que la mayoría de ellos derivan del oxígeno, siendo por ello conocidos como especies reactivas de oxígeno (ROS, del inglés Reactive Oxygen Species). Aunque la célula cuenta con mecanismos de defensa contra estas ROS, parte de los radicales generados escapan a su control, y reaccionan con los componentes celulares (proteínas, lípidos, ácidos nucleicos) produciéndoles daños que alteran su estructura y función. Es bien conocido que los radicales libres de oxígeno y los peróxidos se generan continuamente en la cadena de transporte mitocondrial (Chance et al, 1979), por ello Miquel y colaboradores en 1980 proponen la teoría *mitocondrial del envejecimiento celular* en la que se sugiere que la senescencia es un producto derivado del ataque de los radicales libres de

oxígeno al genoma mitocondrial de células postmitóticas (Miquel et al, 1980), lo cual viene avalado por la existencia de una relación inversa entre la producción mitocondrial de peróxidos y la longevidad de los mamíferos (Barja, 2002).

b) *Teoría de la inflamación.*

Muchas patologías comunes relacionadas con el proceso de envejecimiento como la hipertensión arterial (Peeters et al, 2001), la aterosclerosis (Libby, 2003), la obesidad, la diabetes (Fresno et al, 2011) y las enfermedades neurodegenerativas (Mc Cann et al, 1998) son procesos con un claro componente inflamatorio. Asimismo Chung y colaboradores comprobaron que la producción de muchas moléculas pro-inflamatorias como citoquinas (TNF- α , IL-1 β , IL-6, TGF- β , INF- γ), prostaglandinas (TXA $_2$, PGE $_2$, PGH $_2$, PGG $_2$), enzimas (COX-2) y factores de transcripción relacionados con estas moléculas (NF κ B) aumenta con la edad, lo que llevó a estos autores a formular la *hipótesis inflamatoria del envejecimiento* según la cual con el envejecimiento se produce un desbalance entre factores anti y pro-inflamatorios a favor de estos últimos, dando lugar a un estado pro-inflamatorio permanente que produciría daño tisular (Chung et al, 2001; 2002).

Estas dos teorías se complementan entre si ya que los radicales libres forman parte de las moléculas efectoras de la respuesta inflamatoria.

No obstante, de momento aún se está lejos de encontrar mecanismos que prolonguen la longevidad, por ello para intentar prolongar la vida debemos aprender a no acortarla.

2.1.3. Envejecimiento cerebral.

La vejez viene acompañada de transformaciones estructurales y funcionales importantes en prácticamente todos los órganos y sistemas, incluido el SNC. Los resultados de muchos años de investigación sobre el envejecimiento cerebral indican que, con la edad, se produce una reducción en el peso y volumen del cerebro entorno a un 2% por cada década que pasa (Raz, 2001). Estos cambios se producen incluso en los mayores sanos que no muestran grandes declives en sus procesos cognitivos (Raz et al, 2005). La neurociencia cognitiva actual utiliza la técnica de las imágenes cerebrales para estudiar las transformaciones estructurales y funcionales que se producen en las distintas formaciones del cerebro en el curso del envejecimiento. Estos estudios han puesto de manifiesto que el sistema nervioso central (SNC) presenta alteraciones asociadas a la edad y que estos cambios son más marcados en unas zonas del cerebro que en otras (Raz, 2001; Raz et al, 2004), concretamente los principales cambios se producen en áreas de la corteza cerebral frontal, parietal y temporal.

Estudios recientes de los volúmenes de distintas regiones de la corteza cerebral asociadas a diferentes procesos cognitivos han confirmado la vulnerabilidad de la corteza prefrontal lateral (implicada en las funciones ejecutivas y el control de la atención) que muestra un lento declive del volumen cortical durante el proceso de envejecimiento. La zona del

hipocampo y del sistema temporal-medio (implicados en la memoria episódica voluntaria y consciente) muestran un declive acelerado a partir de los 50 años de edad (Raz et al, 2004). La lesión en la zona del hipocampo produce amnesia comparable al deterioro de la memoria mostrado en la EA (Ballesteros, 2007).

Por el contrario, los lóbulos occipitales son los que muestran los menores efectos asociados a la edad (Raz, 2001). Esto explicaría la memoria implícita intacta que muestran los mayores para estímulos procesados a partir de las distintas modalidades sensoriales (visión, tacto, audición).

Estudios realizados en ratones han encontrado que ciertas áreas del cerebro tienen la posibilidad de regenerarse aunque no se conozcan los mecanismos a través de los cuales se produce esta reparación (Van Praag et al, 1999).

La principal tarea de la neurociencia cognitiva es descubrir las relaciones existentes entre el cerebro y la conducta y en qué medida ciertas variables relacionadas con estilos de vida saludables y activos pueden prevenir el deterioro cognitivo, producido como resultado de las alteraciones del SNC, y por tanto contribuir a proporcionar a los mayores una mejor calidad de vida. En este sentido, recientemente algunos autores apoyan la existencia de neurogénesis adulta en la zona subventricular del cerebro incrementada por la modificación del estilo de vida y el ambiente cognitivo enriquecido.

2.1.4. Cognición en el envejecimiento.

El envejecimiento cognitivo, varía en gran manera de acuerdo a las variables interindividuales. Los aspectos demográficos, el estilo de vida, la salud y las particularidades genéticas influyen de manera significativa en el funcionamiento cognitivo de los ancianos, provocando cambios lentos y continuos. Los aspectos cognitivos en los que el envejecimiento manifiesta sus efectos de forma más notables son: memoria, atención, aprendizaje, velocidad de procesamiento de la información, lenguaje, habilidades visuoespaciales, visuoperceptivas y visuoconstructivas (Gómez L, 2010).

Las investigaciones recientes indican la existencia de dos tipos de memoria capaces de sintetizar el proceso de almacenamiento de la información: *memoria declarativa* y *no declarativa*. La *memoria declarativa* sería aquella capaz de "retener" números, hechos, acontecimientos y otras situaciones conscientes; por este motivo, también se denomina "memoria explícita" o "episódica". Dado que puede adquirirse rápidamente, también se puede olvidar con la misma velocidad. En la región del lóbulo temporal se localizan las principales estructuras nerviosas implicadas en la memoria declarativa (hipocampo). La *memoria no declarativa* se encarga de informaciones más subjetivas, como la sensación de miedo que afecta a la amígdala y el aprendizaje de las habilidades motoras, los hábitos y comportamientos. Ese tipo de almacenamiento se denomina "memoria de procedimientos". Aunque la memoria de procedimientos también se almacena en la corteza, su recuperación es diferente a la de la memoria declarativa. La memoria de procedimientos se recupera de manera inconsciente. La *memoria*

no declarativa, frecuentemente denominada "memoria implícita" o "memoria a largo plazo" es el resultado de la experiencia adquirida a lo largo del tiempo por el individuo (Machado et al, 2008).

En los ancianos sin diagnóstico de demencia se han encontrado diferencias significativas en estos tipos de memoria. El mayor deterioro en la memoria suele ser observado en la memoria episódica (Prull et al, 2000; Michel et al, 2005), es decir, el sistema de memoria explícita y declarativa que se encarga de almacenar experiencias recientes. La memoria a largo plazo, o memoria implícita, o no declarativa, o memoria de procedimientos es el último almacén de memoria y es considerada como ilimitada tanto en el período de duración de la información como en la capacidad para almacenarla. Es la encargada de la recuperación no deliberada y de manera no consciente de la información almacenada por parte del sujeto. Normalmente es considerada como inalterable durante la vejez, por ello los resultados de los test que miden niveles de memoria remota suelen ser muy altos en los ancianos (Román-Lapuente y Sánchez Navarro, 1998). Por tanto, las investigaciones realizadas hasta el presente demuestran que en población anciana, el deterioro en la memoria explícita es mayor que en la implícita, aunque esta última se ve también afectada en relación a individuos más jóvenes (Huppert, 1991; Schachter et al, 1992).

Santiago Ramón y Cajal, Premio Nobel en Medicina (1904), refiriéndose a la memoria dijo que se trataba del don más maravilloso de la vida y que tan preciosa propiedad del cerebro flaqueaba lamentablemente en

la senectud pero, el viejo duplicando o triplicando el trabajo podrá conseguir un rendimiento tan bueno como el del joven (Ballesteros, 2007).

Así pues, desde hace varias décadas existe un gran interés clínico por establecer el límite entre los cambios cognitivos que ocurren en sujetos sanos con el envejecimiento y los cambios clínicos en sujetos con demencia incipiente, con el fin de mejorar el diagnóstico precoz de la demencia (Levy, 1994). En general, el debate se ha centrado en torno a dos cuestiones fundamentales. Por una parte, establecer qué cambios cognitivos pueden ser considerados como parte del envejecimiento normal y por otra parte, el conocimiento de si el envejecimiento cerebral y las demencias degenerativas constituyen o no procesos diferentes. Ninguna de las dos cuestiones ha sido totalmente resuelta, pero en los últimos años el interés en ellas ha crecido enormemente, debido al descubrimiento de que la EA, la forma más común de demencia degenerativa, tiene un largo periodo preclínico, y, por tanto, existe la posibilidad de intervenir y detener o revertir el proceso antes de la aparición de los síntomas (Braak y Braak, 1996; Linn et al, 1995).

Tuomilehto afirma que el anciano normal no es más que un sujeto normal, o sea, un sujeto que no presenta deterioro cognitivo ni alteraciones neuropatológicas degenerativas significativas (Tuomilehto, 2004).

Por tanto, el envejecimiento cerebral no tiene necesariamente que ir ligado a deterioro cognitivo manifiesto. Un alto porcentaje de personas alcanza una edad elevada sin presentar síntomas de demencia, aunque su estado cognitivo esté relativamente reducido desde la edad adulta. Un estudio longitudinal que arroja luz sobre este tema es el realizado en Toronto en 2005

en el que, confirmando la normalidad cognitiva y neuropatológica en sujetos muy ancianos, se demostró que las placas seniles y husos neurofibrilares presentes en pacientes diagnosticados con algún tipo de demencia, eran nulas en los sujetos que permanecían normales. Entre sus conclusiones también manifestaron que las lesiones cerebrales no son el resultado de cambios benignos de la senescencia, sino producto de alguna patología específica (Tierney et al, 2005).

2.2. DETERIORO COGNITIVO LEVE.

2.2.1. Evolución histórica del concepto.

La necesidad de establecer una zona limítrofe entre el envejecimiento normal y la demencia, condujo a la definición de una serie de estados intermedios, caracterizados por la aparición de cambios cognitivos, pero sin llegar a constituir una demencia establecida con los criterios comúnmente utilizados (Tabla 1) (Collie y Maruff, 2002).

ACRÓNIMOS	NOMBRE	REFERENCIA
1 AACD	Ageing Associated Cognitive Declive	Levy, 1994
2 AAMI	Age-associated Memory Impairment	Crooke et al, 1986
3 ACMD	Age Consistent Memory Decline	Crooke, 2003
4 ACMI	Age Consistent Memory Impairment	Blackford & La Rue, 1989
5 ARCD	Age- Related Cognitive Decline	APA. DSM-IV, 2000
6 ARMD	Age-Related Memory Decline	Blesa et al, 1996
7 BSF	Benign Senescent Forgetfulness	Kral, 1962
8 IMD	Isolated Memory Decline	Small et al, 1999
9 IMI	Isolated Memory Impairment	Berent et al, 1999
10 IML	Isolated Memory Loss	Bowen et al, 1997
11 LLF	Late Life Forgetfulness	Blackford & La Rue, 1989
12 MCD	Mild Cognitive Disorder	Reisberg et al, 1982
13 MCI	Mild Cognitive Impairment	Petersen et al, 1999
14 MD	Minimal Dementia	Roth et al, 1986,1988
15 MC	Minor cognitive Impairment	OMS. CIE 10, 1992
16 MND	Mild Neurocognitive Disorder	APA. DSM-IV, 1995
17 QD	Questionable Dementia	Hugues et al, 1982

Tabla 1. Terminología diagnóstica y descriptiva acerca del deterioro cognitivo.

El primer término acuñado fue “olvido benigno de la vejez” de la traducción del inglés *Bening Senescente Forgetfulness* (BSF) (Kral, 1962), con el que se hacía referencia al estado de disfunción de la memoria en ancianos, sin presentar otras dificultades. Se trataría de una disminución funcional benigna, que incide de igual forma en los dos sexos, progresa muy lentamente y está caracterizada por la incapacidad de recordar en ciertas ocasiones partes relativamente poco importantes de experiencias del pasado.

No se agrava y no progresa hacia la demencia, correspondería al proceso de envejecimiento natural. Este mismo autor, distingue también una forma de disfunción de la memoria maligna, que ocurre más frecuentemente en las mujeres, progresa más rápidamente y conduce a graves problemas de comportamiento, caracterizándose por pérdida de memoria reciente y desorientación y en la que la pérdida de memoria antigua ocurre en fases posteriores del proceso. Sin embargo, la escasa definición operativa del concepto ha hecho inviable su aplicación práctica, ya que no permite distinguir específicamente a aquellas personas sanas de las que se encuentran en una fase prodrómica de demencia.

Posteriormente, en 1986, un grupo de trabajo del instituto nacional de salud mental estadounidense (National Institute of Mental Health, NIMH) introdujo el término “Deterioro de la Memoria Asociado a la Edad” (DMAE) ó “Age-Associated-Memory-Impairment” (AAMI) para designar una alteración de la memoria que, medida por tests psicométricos, se apartaría más de una desviación típica de lo esperable en adultos jóvenes sanos (Crook et al, 1986). Se requiere que la función intelectual sea normal y que exista ausencia de demencia. Los criterios de exclusión son amplios, excluyendo la presencia de delirium y cualquier enfermedad del SNC ó sistémica que pueda producir deterioro cognitivo, así como adicción a drogas y otros trastornos psiquiátricos. Por tanto, se trataba de medir deterioro de memoria, sin determinar a priori si ocurre en individuos sanos o no. El trastorno aparecía en personas de más de 50 años con alteraciones de la memoria a corto plazo y ausencia de otro tipo de deterioro cognitivo y de enfermedades neurológicas, psiquiátricas o sistémicas que lo produzcan. La introducción de este concepto

supuso un avance considerable en el área, ya que permite identificar a personas cuyo rendimiento está por debajo de lo teóricamente esperado.

La crítica principal a este concepto fue debido a su amplitud, ya que según las pruebas neuropsicológicas que se emplearan para aplicarlo, podía llegar a abarcar a la mayoría de la población de edad superior a 65 años con rendimiento cognitivo normal para su edad (Smith et al, 1991). Para superar este problema, otros autores (Blackford y La Rue, 1989) revisan este concepto proponiendo como criterios de inclusión la edad de 50-79 años y quejas de memoria verificadas mediante cuestionarios autorreferidos de memoria, suficientemente estandarizados. Propusieron añadir al DMAE dos nuevas categorías. Una de ellas, el “Deterioro de la memoria consistente con la edad” (DMCE) o “Age-Consistent-Memory-Impairment” (ACMI), para los sujetos cuyo rendimiento se encuentra en el 75% o más de las pruebas de memoria realizadas, dentro de una desviación típica con respecto al grupo de su misma edad, y el “Olvido de la Edad Avanzada” (OV) o “Late-Life-Forgetfulness” (LLF), aplicable a las personas con un rendimiento entre una y dos desviaciones típicas por debajo de su grupo etario, al menos en el 50% de las pruebas. Ambas definiciones se sustentaban en la realización de cuatro test de memoria y la edad de los sujetos incluidos podía llegar hasta los 79 años.

Estos criterios aportan claras ventajas sobre sus predecesores, pues la utilización de criterios psicométricos se realiza en función de los resultados esperables, adecuados para la edad de su grupo normativo. Ello permite identificar el rendimiento de memoria asociado al envejecimiento fisiológico, al

encontrarse los resultados dentro de lo normativamente esperado, o bien detectar un déficit de memoria patológico, al hallarse los resultados por debajo de lo esperable. Sin embargo, estos criterios dejan sin cubrir el deterioro de memoria de sujetos mayores de 79 años con alta prevalencia de deterioro cognitivo leve y presentan interferencias con el nivel educativo (García et al, 2002). Este sistema no ha sido estudiado con posterioridad, y no existen estudios epidemiológicos que confirmen su valor predictivo (Bischkropf et al, 2002).

En 1994, y con el fin de superar las limitaciones del concepto de deterioro de la memoria asociado a la edad (DMAE), la Asociación Internacional de Psicogeriatría (IPA) y la OMS (Organización Mundial de la Salud) apoyaron un grupo de trabajo que elaboró el concepto de “Declive cognitivo asociado al envejecimiento” (DCAE) o “Aging-Associated Cognitive Decline” (AACD) (Levy, 1994), el cual presenta varias diferencias con el DMAE. En primer lugar se elimina el criterio de edad límite a partir de la cual puede realizarse el diagnóstico. El inicio del declinar cognitivo ha de ser gradual y estar presente durante al menos 6 meses, criterio introducido con el fin de eliminar las formas reversibles. Se puede afectar cualquiera de las siguientes funciones: memoria y aprendizaje, atención y concentración, pensamiento, lenguaje y funciones visuoespaciales, con un déficit de rendimiento superior en una desviación típica al de los controles pareados en edad, sexo, raza y nivel educativo (Tabla 2) (Levy, 1994). Estos déficits no deben ser lo bastante intensos como para que se cumplan los criterios de demencia, ni deben ser la consecuencia de ninguna enfermedad médica o psiquiátrica presente o pasada, ni estar asociada al consumo de sustancias.

Es decir, los criterios están basados en un concepto de normalidad, los sujetos que reúnen tales requisitos son sujetos que se pueden encuadrar dentro de un envejecimiento fisiológico (García et al, 2002). La ventaja de estos criterios es que permiten aumentar la detección de dificultades en otros dominios cognitivos, que podrían ser el inicio de otros procesos degenerativos diferentes de la demencia o EA. Por el contrario, la desventaja potencial es la gran heterogeneidad de los pacientes que pueden cumplir esos criterios y, por tanto, la gran variabilidad en la evolución clínica, lo cual implica menor capacidad a la hora de predecir la conversión a demencia.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DECLIVE COGNITIVO ASOCIADO AL ENVEJECIMIENTO
1 – Debe ser comunicado por el individuo o un informador fiable
2 - El comienzo del declive debe ser gradual y al menos de 6 meses
3 - El trastorno se caracteriza por dificultades en uno de los siguientes dominios memoria y aprendizaje; atención y concentración; razonamiento; lenguaje y función visuoespacial
4 - Existe un desarrollo anormal de los test neuropsicológicos y de evaluación mental (desviación estándar por debajo del valor medio para su edad)
5 - Ninguna de las anomalías es de una intensidad suficiente para el diagnóstico de Trastorno Cognitivo leve (MCD) o demencia. (No debe haber evidencia a través del examen físico y neurológico o pruebas de laboratorio y carecer de historia clínica de enfermedad cerebral, daño o trastorno físico conocido que cause disfunción cerebral)
Otros criterios de exclusión son: a) depresión, ansiedad u otro trastorno psiquiátrico que pueda contribuir a observar las deficiencias anteriores; b) síndrome amnésico orgánico; c) delirium; d) síndrome postencefálico e) síndrome postconmocional; f) deterioro cognitivo persistente debido al uso de sustancias psicoactivas o efecto de fármacos de acción central

Tabla 2. Criterios diagnósticos Declive Cognitivo Asociado al Envejecimiento (DCAE).

Posteriormente, los sistemas de clasificación más empleados en psiquiatría, la CIE-10 (Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Trastornos Mentales y de Comportamiento) (OMS) (Tabla 3) y el DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition) (American Psychiatric Association, 1994), también mencionan las categorías “Trastorno cognitivo leve” o “Minor Cognitive Impairment” (MCI) (CIE-10) (F06.7) y “Deterioro cognitivo relacionado con la edad” o “Age-Related Cognitive Decline” (ARCD) (DSM-IV). En el primer caso, y a diferencia de las entidades descritas anteriormente, se admite la presencia de trastornos somáticos, cerebrales o sistémicos como causas de las mismas, pero con la evidencia suficiente para permitir su diferenciación de trastornos como la demencia (F00-F03), el síndrome amnésico orgánico (F04), el delirium (F05) y otros desórdenes (F07) (Tabla 3). Por el contrario en la categoría del DSM-IV, el término “Deterioro cognitivo relacionado con la edad” no debe emplearse sin haber descartado que el deterioro cognitivo no es atribuible a un trastorno mental específico o a una enfermedad neurológica. De ello se deduce que las comparaciones con las definiciones descritas previamente son imposibles, ya que el trastorno cognitivo leve permite la inclusión de personas con dificultades cognitivas secundarias a procesos sistémicos.

La revisión del DSM-IV (DSM-IV-TR) (Apa, 2000), ha mantenido esta categoría, pero además ha añadido la de “Trastorno neurocognoscitivo leve” o “Mild Neurocognitive Disorder” (MND) similar al trastorno cognitivo leve de la CIE-10. De esta manera el concepto se amplía en cuanto a la causa que lo produce. La característica principal consiste en una disminución del rendimiento cognitivo, que puede incluir deterioro de la memoria y dificultades

de aprendizaje o de concentración, detectables en las pruebas objetivas, en ausencia de diagnóstico de demencia u otros diagnósticos psiquiátricos.

El Canadian Study of Health and Aging desarrolla el concepto de "Deterioro Cognitivo No Demencia" (DCND) o "Cognitive Impairment no dementia" (CIND) que se identifica en base a la evaluación neuropsicológica y clínica. Similarmente al Trastorno Cognitivo Leve, estos pacientes tienen un deterioro cognitivo atribuible a una patología orgánica. No se excluye la presencia de delirium, abuso de drogas y enfermedades psiquiátricas que en otras categorías son claros criterios de exclusión. Se entiende como un concepto general que reúne todos los casos de deterioro cognitivo con resultados bajos en los test pero que no cumplen criterios para el diagnóstico de demencia (Graham et al, 1997).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL TRASTORNO COGNITIVO LEVE
A. El criterio general debe cumplir
A1- Hay una evidencia objetiva (por el examen físico, neurológico y análisis de laboratorio) y/o historia de enfermedad cerebral, daño o disfunción, o trastorno físico sistémico conocido que causa disfunción cerebral, incluidos los desordenes hormonales (diferentes del alcohol o sustancias psicoactivas) y los efectos de fármacos no psicoactivos
A2- Hay una presunta relación entre el desarrollo (o marcada exacerbación) de la enfermedad subyacente, daño o disfunción, y el trastorno mental, cuyos síntomas pueden aparecer inmediatamente o aparecer con retraso
A3- Hay una recuperación significativa en el trastorno mental con la eliminación o mejora de la presunta causa subyacente
A4- Hay una insuficiente evidencia de una causa alternativa para el trastorno mental (por ejemplo, una consistente histórica familiar de clínica similar o trastorno relacionado)
Que los criterios A1, A2 y A4 se cumplan justifica un diagnóstico provisional. Si además hay indicios de A3, el diagnóstico puede considerarse como cierto
B. Hay trastorno de la función cognitiva por un tiempo superior a dos semanas comunicado por el individuo o un informador fiable. El trastorno es referido como dificultades en alguna de las siguientes áreas: memoria, atención/concentración, razonamiento, lenguaje, función visuoespacial
C. Hay una evidencia cuantificable de los déficit en las funciones cognitivas (test neuropsicológicos o MMSE (Mini Mental State Examination))
D. Ninguna de las dificultades enumeradas en el criterio B es tal que pueda hacerse un diagnóstico de demencia (F00-F03), síndrome amnésico orgánico (F04), delirium (F05), síndrome postencefálico (F07.1), síndrome postcommocional (F07.2) u otro deterioro cognitivo persistente debido al uso de sustancias psicoactivas (F01.7)

Tabla 3. Criterios diagnósticos del Trastorno Cognitivo Leve CIE-10.

Todas estas definiciones y constructos mantienen un denominador común, que es la necesidad de identificar a aquellos pacientes sin demencia pero con un riesgo incrementado de desarrollarla. Este recorrido histórico nos permite entender las aportaciones y mejoras establecidas a lo largo del tiempo para definir los estados prodrómicos de una demencia, como son la introducción de estudios neuropsicológicos para objetivar, mediante medidas psicométricas, el déficit experimentado por el paciente y la utilización de valores normativos por grupos de edad y escolaridad.

Finalmente, investigadores de la clínica Mayo establecen el concepto de “Deterioro Cognitivo Leve” (DCL) o “Mild Cognitive Impairment” (MCI) (Petersen et al, 1999), como un estado transitorio entre el envejecimiento normal y la enfermedad de Alzheimer. Este concepto, como veremos más adelante, es el que se ha impuesto para el estudio del deterioro cognitivo en la vejez, en ausencia de demencia. Aunque existen autores que no diferencian entre DCL y DCND.

2.2.2. Concepto de deterioro cognitivo leve.

El deterioro Cognitivo Leve (DCL), mas conocido en la literatura internacional como MCI “Mild Cognitive Impairment”, introducido por Petersen y colaboradores en 1999, se define como un estado intermedio entre el envejecimiento normal y la enfermedad de Alzheimer, en el cual el deterioro de la memoria es mayor que el esperado para la edad, aunque la función cognitiva general y las actividades de la vida diaria se mantienen intactas. Los sujetos con DCL presentan quejas subjetivas de memoria, puntúan en los test neuropsicológicos por debajo de individuos normales de su edad y nivel educativo, no cumplen criterios de demencia, ya que mantienen una vida normal, pero están en riesgo de padecer una demencia en los años siguientes al diagnóstico (Petersen et al, 1999). El paciente con DCL, a diferencia del demente, tiene suficientes recursos compensadores para realizar sin dificultades notables, o con mínimas limitaciones, sus actividades diarias instrumentales (Robles et al, 2002). Por tanto se refiere a un estado transitorio entre la normalidad y la demencia que parece delimitar un grupo heterogéneo

de individuos que se encuentran en una situación de riesgo superior a la observada en la población general (Grundman et al, 2004).

Los criterios originales de DCL, definidos por Petersen y colaboradores en 1999, enfatizaban la importancia del deterioro de la memoria con relativa preservación de los demás dominios cognitivos, orientando el diagnóstico del mismo hacía una etapa prodrómica de la enfermedad de Alzheimer (Petersen, et al, 1999) (tabla 4).

CRITERIOS DE DETERIORO COGNITIVO LEVE
Queja de pérdida de memoria, preferiblemente corroborada por un informador
Actividades de la vida diaria esencialmente preservadas
Función cognitiva general intacta
Trastorno de memoria objetivizado superior al normal para su edad y nivel educativo (acorde a valores de referencia)
No demencia

Tabla 4. Criterios de Deterioro Cognitivo Leve (Petersen et al, 1999).

Siguiendo estos criterios se ha observado una tasa de conversión anual a demencia del 12% entre las personas que reciben el diagnóstico de DCL, que es superior a la observada en la población general, donde la tasa se sitúa entre el 1-2% anual entre las personas mayores de 65 años (Petersen et al, 1999). Clínicamente, el aspecto más importante de estos criterios se refiere a que la persona no cumple los criterios de demencia. Esto representa un desafío en el concepto, ya que no hay criterios estrictos en

cuanto al grado de deterioro funcional necesario para diagnosticar la demencia.

Este grupo heterogéneo debe diferenciarse tanto de la población normal como de los sujetos con demencia incipiente, ya que, aunque su tasa de evolución a la demencia, principalmente enfermedad de Alzheimer, es superior a la de la población normal, se encuentran en él incluidos individuos que no desarrollan un síndrome demencial. Se trata, por tanto, de un concepto clínico con entidad diagnóstica (Petersen, 2004) al que se adscriben los sujetos tras ser valorados por un equipo multidisciplinar, desde una perspectiva preventiva, ya que pretende sobre todo identificar a personas con alto riesgo de desarrollar demencia.

En los últimos años, el concepto se ha ampliado incluyendo tanto individuos con deterioro en un solo dominio cognitivo o deterioro en múltiples dominios cognitivos diferentes de la memoria (lenguaje, atención, función visuoespacial y praxis) (Petersen, 2003). De esta forma el concepto de DCL ha adquirido una dimensión más heterogénea ya que no todas las formas evolucionan a la enfermedad de Alzheimer. Así el avance en la investigación del DCL ha evidenciado que existen varios subtipos clínicos de DCL (Petersen et al, 2001; Petersen, 2003) (figura 2).

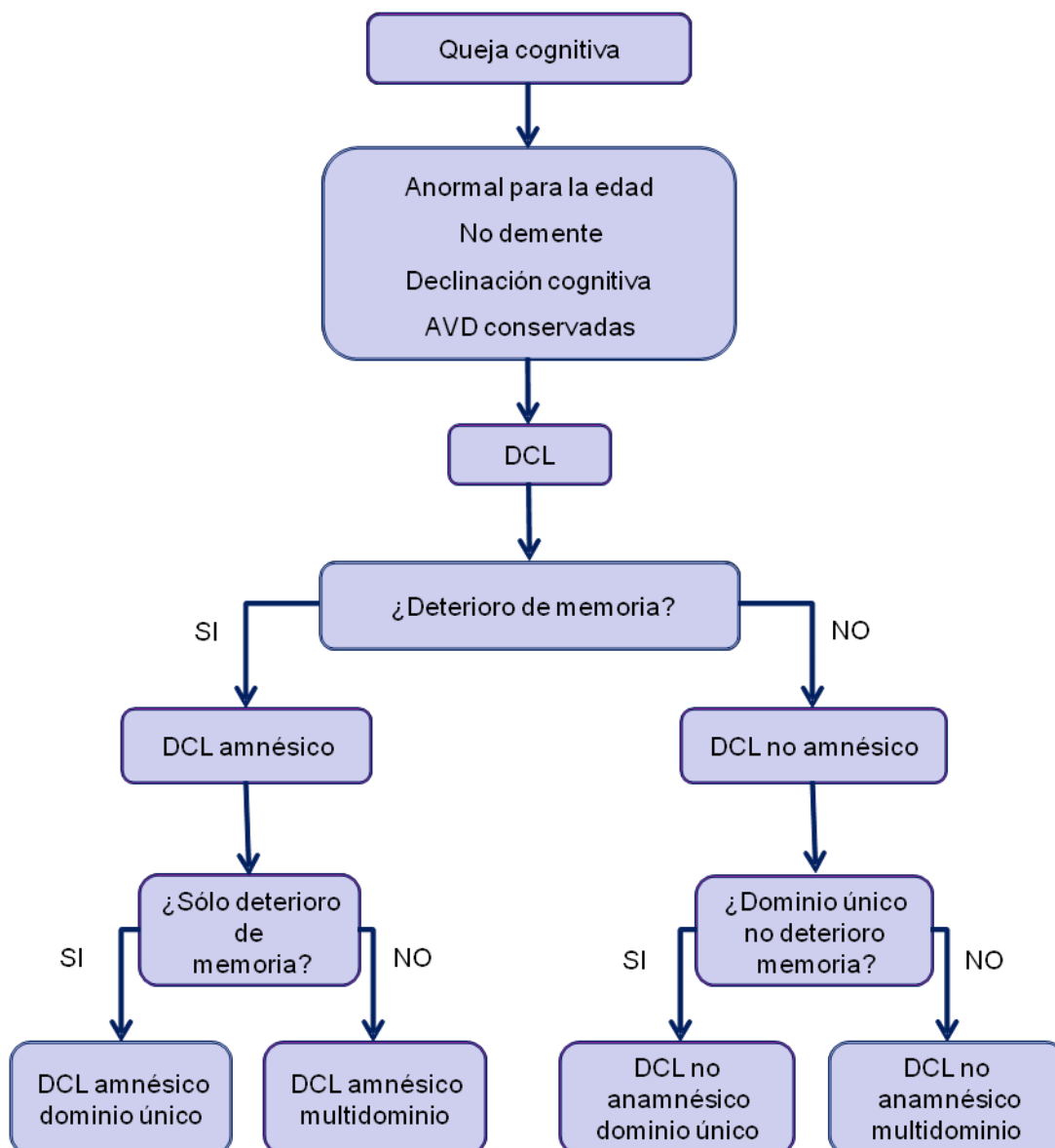


Figura 2. Esquema diagnóstico del DCL y subtipos. Adaptado de Petersen, 2004.

El primer tipo propuesto sería el DCL amnésico (DCL-a), que implicaría la presencia de quejas subjetivas de alteración de la memoria, objetivadas mediante pruebas estandarizadas tomando como referencia datos normativos para la misma edad y nivel de escolaridad del sujeto. Aún con la presencia de esta alteración en la memoria, la persona obtiene buenos

resultados en pruebas de funcionamiento cognitivo general (por ejemplo Minimal State Examination, MMSE), no se observan otras alteraciones cognitivas y mantiene básicamente preservadas sus actividades de la vida diaria (AVD). Este DCL-a sería el tipo más frecuente y tendría una etiología degenerativa, siendo una etapa prodrómica de la enfermedad de Alzheimer (Peterson et al, 2003). Para algunos autores el DCL-a puede significar un estado incipiente de la enfermedad de Alzheimer y, por consiguiente, merece ser tratado (Petersen y Morris, 2005). Mientras que para otros autores la heterogeneidad de los pacientes que cumplen estos criterios les impide clasificarlos como una entidad clínica (Gautier y Touchon, 2005).

El segundo tipo sería el DCL difuso (DCL-d) (del inglés Multiple Domains Slightly Impaired), que requiere la presencia de diversas disfunciones cognitivas alteradas como el lenguaje, funciones ejecutivas, alteraciones visoespaciales o visoconstructivas en relación a datos normativos, con o sin deterioro de memoria, pero con un grado de alteración leve que no permite el diagnóstico de demencia. Así los pacientes con DCL-d también obtienen resultados normales en pruebas de cribado y mantienen su independencia en las actividades de la vida diaria. Este tipo de DCL-d también puede progresar a EA, pero se relaciona con otras etiologías, como la demencia vascular, así como encontrarse en el extremo del envejecimiento no patológico (Peterson et al, 2001). Finalmente, tenemos el DCL focal no amnésico (DCL-f) (del inglés Single Nonmemory Domain), que implicaría alteración leve de alguna función cognitiva que no fuese la memoria, como una alteración específica del lenguaje que pudiera evolucionar hacia una afasia progresiva primaria o de las funciones ejecutivas que podría

orientarnos hacia una demencia frontotemporal. En este caso, tampoco se excluye la posible evolución hacia EA, dada la importante heterogeneidad clínica y etiológica que se observa entre los pacientes con DCL (Petersen, 2003). Posteriormente, en 2004, Petersen, con el fin de facilitar el diagnóstico clínico de DCL, introduce un escalado para el diagnóstico, distinguiendo tanto en el DCL anamnésico como DCL no amnésico, la diferenciación entre una única función cognitiva alterada o varias (Petersen, 2004) (figura 2).

Existen otras opiniones en cuanto a los distintos subtipos de deterioro cognitivo, como la de López que habla de dos síndromes diferenciados: una forma amnésica y otra con un déficit cognitivo más amplio no amnésico (López, 2003). Asimismo, Manes y colaboradores detectaron que algunos pacientes que consultaban por quejas de memoria rendían normalmente en el recuerdo diferido de la evaluación neuropsicológica estándar, pero padecían un proceso de olvido acelerado que se detectaba con una re-evaluación a las seis semanas. Estos autores sugieren que habría otro subtipo de DCL: el olvido acelerado. Estos fenotipos clínicos en combinación con diferentes procesos de patogénesis, pueden sugerir etiologías posibles de origen degenerativo, vascular o anímico (Manes et al, 2008).

La importancia clínica del deterioro cognitivo leve o deterioro cognitivo no demencia reside sobre todo en su dimensión evolutiva, ya que puede ser el estadio transitorio que presenta el paciente antes de desarrollar una demencia, fundamentalmente por enfermedad de Alzheimer.

2.2.3. Epidemiología del deterioro cognitivo leve.

El término deterioro cognitivo leve es claro conceptualmente hablando, pero su delimitación en la práctica clínica resulta más compleja. Los estudios epidemiológicos realizados en poblaciones para evaluar la prevalencia del deterioro cognitivo sin demencia arrojan resultados discrepantes, fundamentalmente dependientes de la metodología aplicada y de las características de la población seleccionada. En el ámbito epidemiológico son varios los términos utilizados para describir a aquellos sujetos que presentan problemas cognitivos de mayor grado que lo esperable para su edad pero sin la gravedad suficiente para establecer un diagnóstico de demencia. Algunos estudios sobre quejas de memoria, establecen una prevalencia en la población general que varía entre el 3% y el 53%. Esta variación es debida, en parte, al tipo de preguntas y a la población seleccionada.

Las estimaciones de prevalencia de deterioro cognitivo objetivable sin demencia arrojan cifras menores que las de las quejas de memoria, y varían según la definición utilizada, la edad del grupo estudiado, los años de seguimiento y los criterios de exclusión de pacientes con demencia incipiente. La prevalencia de los llamados trastornos de memoria asociados a la edad y trastorno cognitivo sin demencia se estima entre el 20% y el 16,5%, respectivamente (Molinuevo, 2007).

Los estudios realizados utilizando el término DCL con baterías cognitivas y basadas en puntuaciones ajustadas por edad obtienen una prevalencia mayor que aquellas que utilizan pruebas de cribado o que exigen quejas de memoria corroboradas por un observador.

Si se utiliza el término DCL-a (considerando sólo los sujetos que presenten pérdida de memoria) la prevalencia de DCL disminuye, pero también varía entre el 3 y el 12%, según la prueba utilizada, punto de corte y grupo de edad estudiado (Molinuevo, 2007).

Según Aguera y colaboradores, se produce un aumento de la prevalencia tras los 65 años, aunque también existen datos de estancamiento a partir de los 85 años. Se da un aumento de la prevalencia en personas con un nivel educativo bajo, y no se aprecian diferencias entre sexos (Aguera et al, 2006). Por el contrario, en relación con la influencia del sexo en pacientes con DCL, Beinhoff y colaboradores encuentran tanto en mujeres sanas como en las que padecen DCL, mejores ejecuciones en tareas de memoria episódica verbal que las que realizan los hombres. En cambio, a la hora de medir la ejecución en memoria episódica visuoespacial en sujetos con DCL, los hombres alcanzan mejores resultados que las mujeres (Beinhoff et al, 2008).

El estudio canadiense sobre salud y envejecimiento sitúa la prevalencia en el 16,8% en individuos mayores de 64 años y el estudio longitudinal italiano sobre envejecimiento halla una prevalencia de deterioro cognitivo de 10,7% y de deterioro cognitivo asociado a la edad de 7,5% en sujetos de 65-84 años. La prevalencia de demencia en estos estudios se sitúa en 8% y 5,5% respectivamente (Hansson et al, 2006).

Para concluir, la mayoría de estudios sobre prevalencia de DCL coinciden en que ésta aumenta con la edad de los sujetos a estudio, varía con

los criterios utilizados y, si se ajusta por edad, es mayor que la de la demencia, de manera que la prevalencia de DCL es, aproximadamente, el cuádruple de la prevalencia de la demencia en estudios realizados con sujetos no institucionalizados. Por tanto el DCL es un síndrome muy amplio que precisa de investigaciones más exhaustivas para delimitar sus características y que permitan conocer su sintomatología, grado de desarrollo y posibilidad de tratamientos eficaces.

2.2.4. Criterios diagnósticos de DCL.

El DCL es un tema de interés para la investigación clínica y básica, pero también supone un tema de controversia entre diferentes grupos de investigadores, lo cual se plasma a la hora de establecer criterios y clasificaciones. Dos aspectos fundamentales de la definición de DCL se mantienen entre las diferentes propuestas: la existencia de un deterioro cognitivo objetivable mayor al que le correspondería por edad y la intención de ser aplicado a pacientes sin criterio de demencia en el momento de ser evaluados. Dado que el concepto de deterioro cognitivo leve excluye explícitamente a los pacientes con demencia, debemos conocer en primer lugar cuales son los criterios de demencia.

Los criterios de demencia actualmente más utilizados son los propuestos por la Asociación de Psiquiatría Americana en la cuarta edición (texto revisado) de su compendio Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) (tabla 5) o por la OMS en su categorización de enfermedades (CIE-10) (tabla 6).

CRITERIOS DSM-IV DIAGNÓSTICO DEMENCIA
1.- Deterioro de la memoria, y alguna de las siguientes alteraciones: afasia, apraxia, agnosia, deficiencia en funciones ejecutivas
2.- Las alteraciones previas tienen una intensidad suficiente como para repercutir en el desarrollo de las actividades ocupacionales o sociales, y representan un deterioro con respecto a la capacidad previa en esas funciones
3.- Las alteraciones no aparecen exclusivamente durante un síndrome confusional agudo
4.- Evidencia clínica, o por pruebas complementarias, de que se debe a una causa orgánica o al efecto de una sustancia tóxica

Tabla 5. Criterios DSM-IV para el diagnóstico de demencia.

CRITERIOS CIE-10 DIAGNÓSTICO DEMENCIA
1.- Deterioro de la memoria: <ul style="list-style-type: none">- Alteración de la capacidad de registrar, almacenar y evocar información- Pérdida de contenidos amnésicos relativos a la familia o al pasado
2.- Deterioro del pensamiento y del razonamiento: <ul style="list-style-type: none">- Reducción del flujo de ideas- Deterioro en el proceso de almacenar información<ul style="list-style-type: none">● Dificultad para prestar atención a más de un estímulo a la vez● Dificultad para cambiar el foco de atención
3.- Interferencia en la actividad cotidiana
4.- Nivel de conciencia normal, sin excluir la posibilidad de alteraciones episódicas
5.- Las deficiencias se hallan presentes al menos durante 6 meses

Tabla 6. Criterios de la CIE-10 para el diagnóstico de demencia.

El primer simposio de consenso sobre el término DCL realizado en Estocolmo en el año 2003, estableció los criterios generales de deterioro cognitivo leve, los cuales quedan detallados en la tabla 7.

CRITERIOS GENERALES DEFINICIÓN DCL SEGÚN CONSENSO DE ESTOCOLMO (2003)
1.- El individuo no es cognitivamente normal ni presenta demencia (el paciente no cumple los criterios de demencia de DSM-IV o CIE-10 para demencia)
2.- Hay evidencia de deterioro cognitivo progresivo: <ul style="list-style-type: none"> a) referido por el propio paciente o un informador además de una alteración objetiva de tareas cognitivas o b) objetivizado en exploraciones cognitivas seriadas
3.- Las actividades básicas cotidianas están preservadas, sin mínima afectación de las funciones instrumentales complejas o con ella

Tabla 7. Criterios generales de definición de DCL según Consenso de Estocolmo (2003).

Estos criterios no se refieren a un determinado dominio cognitivo, de esta manera permiten incluir como DCL alteraciones en una o diversas áreas que pueden incluir o no la memoria. Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo con un concepto tan global, que incluye bajo una misma denominación pacientes con déficits en distintas áreas cognitivas. Por ello surge la división del concepto amplio de DCL en subtipos de DCL.

En 2006, el grupo de trabajo en deterioro cognitivo leve del consorcio europeo sobre la enfermedad de Alzheimer propuso unos nuevos criterios basándose en una aproximación clínica al estudio del DCL, destacando el interés en la catalogación de los subtipos desde el punto de vista sindrómico y etiológico evitando proponer un umbral de corte concreto en la valoración de las alteraciones cognitivas (Portet et al, 2006).

Recientemente, el grupo de trabajo del National Institute on Aging y la Alzheimer's Association ha realizado una revisión y actualización de los criterios diagnósticos de DCL, demencia y enfermedad de Alzheimer (Albert et

al, 2011; Mckhann et al, 2011). Según este grupo investigador, el paciente con DCL se caracteriza por presentar déficits en una o más funciones cognitivas superiores, manteniendo la independencia en las habilidades funcionales, acompañado de una preocupación del propio paciente o familiar. En la tabla 8 se resumen los criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve del grupo de trabajo americano (Albert et al, 2011).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DETERIORO COGNITIVO LEVE
1.- Referir evidencia de preocupación respecto a un cambio en la cognición, en comparación con el estado previo del paciente, referido por el propio paciente o cuidador
2.- Presentar alteración en una o más funciones cognitivas (incluyendo memoria, función ejecutiva, atención, lenguaje y habilidades visuoespaciales)
3.- Preservar la independencia en las habilidades funcionales, aunque presente errores o le cueste más tiempo realizar las tareas más complejas (p. ej., pagar cuentas, comprar...)
4.- No presentar evidencia de demencia

Tabla 8. Revisión actual de los criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve.

Este grupo de trabajo distingue dos grupos de criterios: el primero se aplicaría a personal sanitario que no tiene acceso a técnicas de neuroimagen avanzada o análisis del líquido cefalorraquídeo, y serían los recogidos en la tabla 8. El segundo conjunto de criterios serían criterios de investigación clínica incluyendo ensayos clínicos con biomarcadores obtenidos por técnicas de imagen avanzadas y medidas en el líquido cefalorraquídeo, que establecería la relación del DCL con la fase predemencia de la EA. Este segundo criterio, a su vez, tendría varios niveles de seguridad de conversión a EA, en función de la presencia y naturaleza de los biomarcadores hallados.

Sin embargo, se necesitará una labor considerable para validar los criterios necesarios para la utilización de biomarcadores y estandarizar el análisis de biomarcadores para su uso en entornos comunitarios.

Estos criterios actualizados, se basan en unas líneas de investigación bien fundamentadas, apoyadas en estudios epidemiológicos y anatomopatológicos (Seshadri et al, 2011). Aún quedan abiertas, como hemos comentado anteriormente, nuevas perspectivas de líneas de investigación (Dubois et al, 2010) relacionadas con la detección de marcadores biológicos (Schman et al, 2001; Monge-Argilés, 2010), y con técnicas de neuroimagen (Oishi et al, 2011) que puedan ayudar a esclarecer los aspectos más relevantes de cara a la detección y diagnóstico del DCL y de la demencia.

El DCL no deja de ser un síndrome, con alteración del nivel cognitivo, que se sitúa entre un envejecimiento normal y la demencia, y cuyos límites, así como niveles de gravedad, siguen sin estar totalmente claros (Valls-Pedret et al, 2010).

En la actualidad y hasta que las investigaciones anteriores estén consensuadas, la primera evaluación de un paciente del que se sospecha que tenga afectación cognitiva se realiza mediante pruebas de rastreo cognitivo, o tests de cribado, que, en la medida de lo posible, estén poco influidas por factores de tipo sociocultural (Perea et al, 1999). La finalidad de estas pruebas es facilitar la detección de manifestaciones provocadas por la alteración de alguna función superior mediante escalas de fácil y rápida aplicación (5-10 minutos) y corrección, y, por lo tanto, poder aplicarse como

medio de cribado (Peset et al, 2007). Estas pruebas pueden objetivar esta sospecha, pero, para ello, es necesario estar familiarizado con su aplicación e interpretación, lo que permite una detección precoz, en beneficio tanto del paciente como de la comunidad. No obstante, los test de rastreo son pruebas orientativas, pero no de diagnóstico clínico, el cual debe basarse en un estudio pormenorizado de las funciones cognitivas por parte de especialistas.

2.2.5. Factores de riesgo de deterioro cognitivo.

Las características neuropatológicas como la formación de ovillos neurofibrilares, placas neuríticas, angiopatía amiloide, pérdida sináptica y neuronal, son fenómenos que definen la enfermedad de Alzheimer (demencia neurodegenerativa) y por tanto, representan la base para poder encontrar marcadores biológicos que permitan establecer un diagnóstico in vitro de la enfermedad.

Los *ovillos neurofibrilares*, son agregaciones intracelulares de la proteína denominada *tau*, que a día de hoy constituye uno de los principales marcadores biológicos (Schipper, 2007). Por otra parte, las *placas neuríticas* o *seniles* se forman por la acumulación extracelular de varias proteínas alrededor de un núcleo de péptido *β -amiloide*, que también se deposita en los vasos sanguíneos, formando la llamada angiopatía amiloide. Este péptido β -amiloide también es considerado un buen marcador de la enfermedad.

2.2.5.1. Factores genéticos.

Desde el punto de vista genético, se sabe que un porcentaje bajo de casos de la enfermedad de Alzheimer presentan un patrón de herencia mendeliano autosómico dominante. Durante los últimos años se han multiplicado los estudios genéticos de asociación en busca de los determinantes genéticos de trastornos cognitivos, sobre todo en el caso de la enfermedad de Alzheimer. A medida que ha progresado el conocimiento de la patología de la EA, se han descubierto una serie de proteínas y genes directamente implicados en el proceso que han sido valorados como posibles biomarcadores. La mayoría de éstos son marcadores de rasgo, en la medida que incrementan el riesgo de presentar EA, pero no de estado, puesto que hay sujetos que presentan el biomarcador pero que no desarrollan la enfermedad.

Dentro del campo de la genética de la enfermedad de Alzheimer, se ha usado tradicionalmente la distinción entre EA de inicio precoz (EAIP) y la EA de inicio tardío (EAIT). Los marcadores genéticos más exactos corresponden a las mutaciones en tres genes que causan EA familiar de inicio precoz: *PS1* (*presenilina 1*) en el cromosoma 14, *PS2* (*presenilina 2*) en el cromosoma 1 y *PPA* (*gen precursor de la proteína amiloide*) en el cromosoma 21. Sin embargo, tan sólo unos cientos de familias en todo el mundo presentan esta forma de la enfermedad, por lo que su determinación sistemática carece de sentido. En cuanto a la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío (Corder et al, 1993), la encontraron fuertemente asociada al alelo $\epsilon 4$ del gen, en el cromosoma 19, de la apolipoproteína E (APOE). El alelo $\epsilon 4$

de la apolipoproteína E es el más estudiado de ellos. Su presencia aumenta claramente el riesgo de desarrollar EA y la probabilidad de conversión de DCL a EA (Growdon, 1999). Los marcadores de rasgo como la APOE pueden ser de utilidad en ensayos clínicos, en el momento de reclutar muestras con una mayor probabilidad de desarrollar EA. También pueden emplearse para incrementar la especificidad del diagnóstico, pero a expensas de la sensibilidad. Ningún otro marcador genético de riesgo ha mostrado la validez de APOE, pero se estima que existen otras 5-7 variantes genéticas asociadas con la EA de inicio tardío (EAIT) (Martin Carrasco, 2009). Es posible que en un futuro próximo estas variantes puedan ser identificadas de manera fiable y constituir, de forma aislada o conjuntamente, un biomarcador de riesgo.

En este campo, el hallazgo más consistente y documentado es el de que aquellos individuos con los dos alelos $\epsilon 4$ del gen de la APOE tienen un mayor riesgo de EA y otras demencias que los que tienen un solo alelo $\epsilon 4$ y éstos, a su vez, un mayor riesgo que los que no tienen ningún alelo $\epsilon 4$ en el locus que codifica para la apolipoproteína E (APOE) (Corder et al, 1993).

2.2.5.2. Factores bioquímicos.

Niveles de proteína β amiloide en líquido cefalorraquídeo: Diversos estudios han mostrado que los niveles de proteína Abeta-42 están disminuidos en la EA un 50% con relación a los niveles de la población control, mientras que los niveles de A β 40 y A β total no difieren de los de los controles (Blennow K, 2004). Sin embargo, la prueba no es muy útil en el diagnóstico diferencial del tipo de demencia, ya que existen también niveles disminuidos en otras formas de demencia (p. ej., demencia vascular,

demencia frontotemporal, etc.) (Borroni et al, 2006). Algunos trabajos han valorado el rendimiento de la determinación de proteína Abeta-42 en el momento de distinguir los sujetos con DCL que van a evolucionar a demencia, y los resultados han sido positivos, de manera que la presencia de niveles bajos caracteriza a los casos que desarrollan demencia (Hampel et al, 2004 a).

Tau total y fosfo-tau en líquido cefalorraquídeo: Estudios transversales han demostrado incrementos de proteína tau en pacientes con EA que duplican o triplican el valor encontrado en controles sanos (Blennow, 2004). La prueba alcanzaba unos niveles de especificidad entre el 65-86% y una sensibilidad entre el 40-86%. En pacientes, en fases incipientes de demencia, el rendimiento de la prueba es incluso mejor, con una especificidad del 85% y una sensibilidad del 75% al distinguir los sujetos con EA de controles sanos. En cambio, la capacidad de la determinación de tau para distinguir la EA de otras formas de demencia es baja, dado que los niveles de tau también están elevados en otras demencias (Sunderland et al, 2003). La determinación de tau puede ser de utilidad cuando se discriminen los sujetos con DCL que desarrollarán una EA, aunque una vez establecida la enfermedad los niveles permanecerán relativamente estables, y en estudios longitudinales se han encontrado correlaciones poco marcadas con los cambios en el rendimiento cognitivo (Hampel et al, 2003) .

Dado que la proteína tau puede estar fosforilada a distintos niveles, se ha estudiado si existen diferencias entre el comportamiento como biomarcador de los niveles de tau total y de las formas de tau fosforilada

(Hampel et al, 2004 b). Los estudios revelan que los niveles de estas formas fosforiladas son más específicos para la EA. Por tanto, existen evidencias de que la determinación de tau total y de tau fosforilada pueden constituir biomarcadores de diagnóstico de la EA y pueden predecir el cambio de DCL a EA, aunque su papel para el diagnóstico diferencial entre diversas formas de demencia y para monitorizar el curso de la enfermedad sea todavía objeto de estudio.

Monge-Argilés y colaboradores realizaron un metaanálisis sobre la rentabilidad diagnóstica de los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (proteínas Abeta-42, T-tau y P-tau) tanto en la enfermedad de Alzheimer como en el DCL, con el fin de predecir que pacientes con DCL van a progresar a EA. Tras una búsqueda en PubMed y Embase de los artículos publicados entre 1999 y septiembre de 2008, se incluyeron sólo 12 estudios prospectivos, de los cuales 6 cuantificaron la proteína Abeta-42, 11 la proteína T-tau, 7 la proteína P-tau y en 3 de los estudios se pudieron obtener los datos de los tres biomarcadores de forma combinada. La sensibilidad de la cuantificación de las proteínas T-tau y P-tau es del 82%, con una *odds ratio* diagnóstica de 12,09. Los autores llegan a la conclusión de que la alteración aislada de los niveles de T-tau o P-tau en el líquido cefalorraquídeo es muy sensible para diferenciar entre los pacientes con DCL que van a desarrollar EA de los que van a permanecer estables. La normalidad de los tres biomarcadores es muy fiable para descartar la evolución a EA en pacientes con DCL, al menos en 4-5 años de evolución (Monge-Argilés et al, 2010).

2.2.5.3. Factores demográficos: edad, sexo y nivel de estudios.

La *edad* es un factor de riesgo de deterioro cognitivo y EA. La prevalencia de estas enfermedadesn aumenta con la edad, resultado que se mantiene después de ajustar por sexo, y nivel de estudios. En 1987, Jorm y colaboradores analizaron este hecho y llegaron a concluir que la prevalencia de demencia moderada y grave se duplicaba cada 5 años, aproximadamente, a partir de los 60 años de edad, siguiendo un modelo exponencial. En revisiones sistemáticas (Ritchie y Kildea 1995), al igual que en estudios realizados en nuestro medio (Manubens et al, 1995), se ha observado que esta tendencia al crecimiento exponencial se suaviza a partir de los 85 años, por lo que se ha propuesto que el modelo logístico es el mejor para explicar los datos de frecuencia de la enfermedad en relación con la edad. Siguiendo este modelo existiría una meseta a los 95 años, situándose la prevalencia de demencia alrededor del 40%.

En varios estudios se ha observado una mayor prevalencia de deterioro cognitivo en mujeres (Vilalta-Franch et al, 2000; Di Carlo et al, 2002; Vega y Bermejo, 2002; Fernández-Rodríguez et al, 2008), que puede explicarse por la mayor incidencia de demencia en el sexo femenino, relativamente independiente de la edad antes de los 80 años (Seshadri et al, 1997), y por una menor mortalidad (Puig et al, 2002). Sin embargo, existen también estudios que no apoyan la diferencia entre sexos en el DCL (Limón-Ramírez et al, 2003).

El papel de la *educación* sobre el riesgo de desarrollar demencia es controvertido. Existen estudios que han observado que cuanto mayor es el nivel educativo que se alcanza a lo largo de la vida, menor será la probabilidad de sufrir deterioro cognitivo y demencia en edades avanzadas (Ott et al, 1995, Vega y Bermejo, 2002, Tyas et al, 2007), aunque este hallazgo no ha sido confirmado en todos los estudios (Bonaiuto et al, 1995).

Hay un gran número de hipótesis que podrían explicar la relación inversa entre los años de educación y deterioro cognitivo con o sin demencia. Por un lado la educación puede afectar al resultado de algunos test de screening y producir una sobreestimación del diagnóstico de deterioro cognitivo en población analfabeta (Caamano-Isorna et al, 2006), pero por otra parte un alto nivel educativo puede retrasar la expresión clínica de la demencia, apoyándose en la hipótesis de que la reserva cognitiva mejora la plasticidad y conectividad entre las neuronas, induciendo neuroprotección. (Hugues y Ganguli, 2009). Asimismo, el nivel educativo suele ir asociado a un mayor nivel socioeconómico, y algunos autores lo relacionan con menor frecuencia de enfermedad vascular cerebral (Mocerri et al, 2000). De hecho, la mayoría de los pacientes con demencia tienen una enfermedad mixta, vascular y de tipo Alzheimer. Se asume que las personas con más años de estudios y mayor nivel socioeconómico tienen un estilo de vida más saludable y reciben cuantitativa y cualitativamente mejores cuidados médicos y sus cerebros, por tanto, tendrían menos complicaciones vasculares, especialmente de pequeño vaso, que tanto pueden contribuir a la aparición de la demencia (Hall et al, 2000).

Actualmente, se maneja mucho el concepto de reserva cognitiva, que se empleo inicialmente para explicar la discrepancia entre la extensión del daño cerebral observado en algunas personas mayores y sus implicaciones clínicas (Stern, 2009). El cerebro intenta compensar activamente este daño o degeneración mediante la utilización de redes cerebrales alternativas, o más eficientes, pudiendo funcionar con más normalidad pese a su histopatología (Scarmeas y Stern, 2003; Vance et al, 2010). En este sentido, una mayor reserva cognitiva, entendida como las estrategias y habilidades conseguidas por un alto nivel educativo y ocupacional, está asociada a más neuronas y mayor densidad de conexiones sinápticas (Rodríguez y Sánchez, 2004).

2.2.5.4. Factores vasculares.

La enfermedad cerebrovascular es la segunda causa más común de deterioro cognitivo y demencia adquirida y contribuye al deterioro cognitivo en las demencias neurodegenerativas. La enfermedad cerebrovascular es parte importante de varios desórdenes cognitivos, incluyendo las demencias hereditarias vasculares, demencia multi-infarto, demencia post-apoplejía, enfermedad vascular isquémica subcortical y demencia, deterioro cognitivo leve, y demencias degenerativas (incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal, y la demencia por cuerpos de Lewy).

El papel que desempeñan la enfermedad cerebrovascular (ECV) y el daño isquémico cerebral en el desarrollo del deterioro cognitivo es muy controvertido. Si bien no todos los pacientes con deterioro cognitivo vascular (DCV) desarrollan una demencia de acuerdo con criterios diagnósticos

estandarizados, éstos presentan riesgo de padecerla y, de hecho, al menos la mitad de ellos progresan a demencia (Wentzel et al, 2001).

Los cambios patológicos a nivel cerebral que ocurren en relación con la demencia vascular (DVa) son múltiples. Entre ellos destacan los infartos de grandes territorios arteriales, lesiones de pequeño y mediano vaso, infartos lacunares, lesiones de sustancia blanca, daño isquémico incompleto, lesiones del hipocampo y esclerosis. Estas lesiones pueden ser multifocales y/o distales o focales y/o localizadas. Asimismo pueden ser causadas por infinidad de mecanismos vasculares e isquémicos, pero la mayor parte está producida por enfermedades arteriales de grandes y pequeños vasos, eventos embólicos, mecanismo hemodinámico e isquemia cerebral de diversa etiología, causando deterioro cognitivo vascular en función del volumen de destrucción cerebral, localización y número de lesiones cerebrovasculares (Jellinger, 2004).

El deterioro cognitivo vascular puede presentarse sólo o asociado a la enfermedad de Alzheimer (demencia mixta), de forma que los pacientes que presentan ambas patologías tienen un mayor deterioro cognitivo que aquellos que sólo presentan una de ellas (Riekse et al, 2004). La demencia mixta (vascular y degenerativa) puede llegar a representar la forma más común de deterioro cognitivo y demencia en el anciano. Estudios patológicos post mórtem muestran que más del 34% de los fallecidos por demencia presentaban patología vascular significativa (White et al, 2002; Knopman et al, 2003).

Por lo tanto, a menudo es difícil determinar si el deterioro cognitivo es solamente una consecuencia de factores vasculares o enfermedad de Alzheimer subyacente. Varios estudios han encontrado que en pacientes con EA y enfermedad cerebrovascular, menos patología de EA se necesita para expresar el síndrome de demencia (Snowdon et al, 1997; Petrovich et al, 2005). Este efecto sinérgico entre EA y patología de la enfermedad cerebrovascular puede explicar porque pacientes con atrofia del lóbulo temporal medio (hipocampo), presumiblemente atribuible a la EA, tienen un riesgo incrementado de demencia tras un ictus, en comparación con los que no tienen esta atrofia, debido a que la atrofia del hipocampo puede también ser producida por enfermedad vascular. Este es el aspecto más difícil en la caracterización de la DVa, porque el síndrome clínico de la EA puede empezar tras un derrame cerebral, o pacientes con sintomatología de EA pueden tener ictus durante el curso de la enfermedad. Las personas que han sufrido un ictus tienen un riesgo nueve veces mayor de presentar una demencia y dos veces mayor de padecer la EA que la población general (De la Torre, 2004).

Futuros estudios utilizando ligandos específicos para la proteína amiloidea pueden ayudar a clarificar la relación dinámica entre EA y DVa (Gorelick et al, 2011).

La enfermedad neurodegenerativa puede iniciarse ya en la edad media de la vida, de ahí la importancia de detectar precozmente factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer (Riekse et al, 2004).

La importancia reside, por tanto, en que los factores de riesgo vascular (FRV) son potencialmente reversibles y tratables, y una proporción importante de las demencias degenerativas podrían no llegar a manifestarse sin la contribución de un problema cerebrovascular. La evidencia disponible actualmente sugiere que los FRV tradicionales para la enfermedad cardiovascular en el anciano son también factores de riesgo para la aparición de demencia (Rodríguez, 2007). La presencia de múltiples FRV (hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, obesidad, y tabaco) en la edad media de la vida incrementa el riesgo de demencia en la edad avanzada. Estos factores de riesgo vascular tienen una elevada prevalencia en los adultos y en las personas de edad avanzada, además estos FRV son modificables, por tanto, un control de estos FRV, en la edad media de la vida, podría disminuir la incidencia de demencia (Whitmer et al, 2005). Hasta ahora la actuación sobre los FRV se ha centrado en la prevención de la enfermedad cardíaca, ictus y mortalidad global. No se ha estudiado suficientemente el impacto de su control en el deterioro cognitivo y la demencia.

En la reciente revisión de Gorelik y colaboradores, se sugiere la utilización del término deterioro cognitivo vascular (vascular cognitive impairment VCI) para referirse a todo el espectro de deterioro cognitivo asociado a lesión cerebral vascular o enfermedad subclínica, independientemente de la patogénesis (cardioembólica, isquemia aterosclerótica, hemorragias o genéticas) abarcando desde la menos severa a la más severa manifestación clínica. (Gorelik et al, 2011). Asimismo, estos autores puntualizan que los criterios de demencia basados en déficits de memoria se derivan de conceptos propuestos para la EA, pero estos pueden

no ser adecuados para el síndrome de demencia asociada a enfermedad cerebrovascular en la que las estructuras relacionadas con la memoria (lóbulo temporal medio, tálamo), podrían estar intactas y por tanto la memoria conservada. Por tanto un déficit de memoria podría no ser una condición necesaria para el diagnóstico del deterioro cognitivo vascular (VCI).

Hipertensión arterial.

En España, la prevalencia de hipertensión arterial es elevada. En adultos mayores de 18 años se sitúa alrededor del 3,5%, llegando al 40% en edades medias y al 68% en mayores de 60 años, afectando a unas 10 millones de personas (Guía Española de Hipertensión arterial, 2005).

Varias revisiones sistemáticas han evaluado la evidencia respecto a la asociación entre la hipertensión y aumento del riesgo de EA o demencia (Kennelly et al, 2008; Purnell et al, 2009) y las pruebas sobre si el tratamiento de la hipertensión está asociada con menor riesgo de EA o demencia (McGuinness et al, 2009; Ligthart et al, 2010). Sin embargo la asociación entre la presión arterial y el riesgo de demencia es más compleja y parece diferenciarse según la edad (Qiu et al, 2005; Barnes and Yaffe, 2011), de tal manera que la hipertensión en la edad media de la vida se asocia a mayor riesgo de EA en edad avanzada, pero no se ha podido confirmar que el tratamiento de la HTA en esta edad avanzada reduzca la incidencia de DC y EA (Qiu et al, 2005).

Se ha propuesto que la HTA en la edad adulta puede tener un efecto acumulativo a largo plazo, el cual resulta en una mayor gravedad de la

aterosclerosis y de la hipoperfusión secundaria a la aterosclerosis, las lesiones de la sustancia blanca cerebrales (indicativo de isquemia), además de un aumento de placas neuríticas y ovillos en el neocórtex y el hipocampo y atrofia hipocámpica y amigdalal, lo que provocaría más comorbilidad vascular a edad avanzada, con un mayor deterioro cognitivo y demencia (Hugues and Gauguli, 2009). Esta propuesta viene avalada por varios estudios epidemiológicos (Skoog et al, 1996; Kivipelto et al, 2001) con un seguimiento medio de 15 y 21 años respectivamente, demostrando que una presión arterial elevada en la edad media de la vida se asoció con una mayor incidencia de enfermedad de Alzheimer en la edad avanzada. Den Heijer y colaboradores, investigaron la asociación entre la presión arterial y la presencia de marcadores de lesión de pequeño vaso, lesiones de sustancia blanca cerebral en la resonancia magnética, demostrando que la presión arterial y las lesiones de pequeño vaso afectan a estructuras cerebrales implicadas en la enfermedad de Alzheimer (atrofia de hipocampo y amígdala cerebral) (Den Heijer et al, 2005).

Además, se ha descrito que la presión arterial baja en la edad avanzada puede estar asociada con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia debido a los cambios neurodegenerativos en el cerebro provocados por la hipoperfusión cerebral (Aliev, 2003).

Aún no está claro si el tratamiento farmacológico antihipertensivo puede atenuar la relación entre la presión arterial alta en la edad media de la vida y un mayor riesgo de trastornos cognitivos en la edad avanzada. Las diferencias en los estudios con respecto a la edad de los participantes, la

comorbilidad, el nivel de control de la presión arterial, el tipo de tratamiento antihipertensivo y el tipo de evaluación cognitiva puede explicar inconsistencias de los diferentes estudios (Birns et al, 2006). Futuros estudios deberían examinar con más detalle la duración del tratamiento antihipertensivo, el tipo de antihipertensivo, la dosis y el nivel de control de la presión arterial. En este sentido el estudio de intervención de la presión arterial sistólica (SPRINT) que nació en 2010, en pacientes de 55 años y con una duración mínima de 4 años, incluye un subestudio de la cognición (SPRINT-MIND) financiado por el Instituto Nacional Americano sobre el Envejecimiento y el NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) para valorar todos estos aspectos.

Hipercolesterolemia.

En España pocos estudios han aportado datos nacionales de base poblacional sobre la magnitud y el control de la hipercolesterolemia. El estudio ENRICA que analizó la magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en España, durante el periodo 2008-2010, en población mayor de 18 años, analizó los valores de colesterol en 11554 individuos y encontró que el 50,4% de la población tenía niveles elevados de colesterol y un bajo control del mismo (colesterol total \geq 200 mg/dl o con tratamiento farmacológico), aumentando su frecuencia hasta los 65 años (Guallar-Castillón et al, 2012).

La asociación de los niveles de colesterol con el deterioro cognitivo y la demencia se ha investigado en varios estudios epidemiológicos. Los resultados de estos estudios son inconsistentes y quizás la mejor explicación que se encuentra es que hay relación desde el momento en que las cifras de

colesterol total son elevadas y el tiempo de comienzo de la demencia (Hugues y Ganguli, 2009). Así igual que ocurre con la presión arterial y otros factores de riesgo vascular, el colesterol total alto en la edad media de la vida puede asociarse con un mayor riesgo de deterioro cognitivo (Kivipelto et al, 2001; Solomon et al, 2007; Yaffe et al, 2002) , demencia (Whitmer et al, 2005; Panza et al, 2006) y EA (Kalmijn et al, 2000; Kivipelto et al, 2002), mientras que el colesterol alto en la edad avanzada no afecta prácticamente al riesgo de deterioro cognitivo (Reitz et al, 2008). Asimismo, varios estudios han demostrado que los niveles de colesterol comienzan a declinar antes de la aparición de la demencia y que una mayor disminución entre mediados y finales de la vida esta asociada con el deterioro cognitivo más grave en la edad avanzada (Solomon et al, 2007). Al igual que ocurría con la presión arterial parece que existe una asociación no lineal, de forma que el colesterol alto en la edad media de la vida es un factor de riesgo y cifras de colesterol bajas en la edad avanzada puede ser una consecuencia del envejecimiento o de cambios neuropatológicos asociados con la demencia (Kalmijn et al, 2000; Mielke et al, 2005).

El mecanismo por el cual la hipercolesterolemia aumenta el riesgo de presentar deterioro cognitivo y EA podría deberse a que el colesterol elevado activa la producción de la proteína precursora del amiloidea (PPA), determinando una mayor producción y acumulación de amiloide β ($A\beta$) y por tanto la formación de placas neuríticas. La APOE participa en el proceso de captación y señalización del colesterol. El alelo $\epsilon 4$ de la ApoE, en comparación con el $\epsilon 2$ y $\epsilon 3$, se asocia con un peor transporte y aclaramiento del colesterol sérico lo que puede producir una elevación del colesterol total

en la edad media y avanzada de la vida, pudiendo producir aterosclerosis, lo cual disminuiría el flujo de sangre al cerebro y la aceleración de la neurodegeneración, por afectar al metabolismo de la proteína A β que aparece en exceso en el cerebro de enfermos de Alzheimer y es el componente primario de las placas neuríticas (Racchí, 1997; Simons et al, 1998).

Diabetes.

En el estudio de prevalencia más reciente de la diabetes mellitus en España, el estudio di@betes, se encontró que casi el 30% de la población del estudio tenía algún tipo de alteración del metabolismo de los hidratos de carbono y que la prevalencia global de la diabetes, ajustada por edad y sexo, era del 13,8% (Soriquer et al, 2012).

El deterioro cognitivo, la demencia y la diabetes tipo 2 son patologías con una elevada prevalencia en la población de edad avanzada. Se ha buscado la relación entre la presencia de diabetes en la mediana edad y el deterioro cognitivo. La diabetes, sobretudo la diabetes tipo 2 que cursa con hiperinsulinemia, con la excepción de los resultados de Curb y colaboradores, (Curb et al, 1999) se ha demostrado que se asocia con un mayor riesgo de deterioro cognitivo leve (Luchsinger et al, 2007), todos los tipos de demencia (Whitmer et al, 2005; Schnaider et al, 2004), EA y demencia vascular en la vejez (Yamada et al, 2003).

Roberts y colaboradores llevaron a cabo un estudio de casos y controles de base poblacional con el objetivo de examinar cual era la asociación entre la diabetes y deterioro cognitivo leve, los autores llegaron a

la conclusión de que quizás no sea la presencia de diabetes per se lo que determina el deterioro cognitivo leve, sino que varios factores como el inicio temprano de la enfermedad, la mayor duración y la mayor gravedad de la diabetes lo que aumenta el riesgo de disfunción cognitiva (Roberts et al, 2008). Por otra parte, también se ha relacionado el deterioro cognitivo con la secreción de insulina, la intolerancia a la glucosa, la resistencia a la acción de la insulina y un mayor riesgo de cualquier demencia y deterioro cognitivo hasta 35 años después de aparición de la diabetes (Rönnekaa et al, 2008). La asociación entre deterioro cognitivo y diabetes puede aún llegar a ser más fuerte en personas mayores con años de evolución de la enfermedad, en contraste a las asociaciones no lineales observadas con otros factores de riesgo vascular (Kloppenborg et al, 2008). El meta análisis realizado por Lu y colaboradores sobre ocho estudios prospectivos de base poblacional que examinaban la asociación entre diabetes y todos los tipos de demencia, estimaron un riesgo relativo (RR) combinado de 1.47 (95%IC 1.25-1.73) (Lu et al, 2009).

El mecanismo exacto que explique la relación entre la diabetes y el deterioro cognitivo y demencia no se conoce bien y es posible que involucre varios procesos interrelacionados. Los tres procesos interrelacionados asociados a la diabetes que probablemente contribuyan a los síntomas de la demencia son:

- Lesión vascular cerebral, que puede contribuir a la isquemia cerebral.
- Metabolismo alterado de las proteínas A β y tau, que lleva a la formación de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares por la presencia

de productos terminales de la glucosilación avanzada, debido a la insulinoresistencia y a la hiperinsulinemia.

- Aumento de los factores inflamatorios y de las especies de oxígeno reactivas (Haan, 2006). La resistencia a la insulina ocasiona un déficit de transporte de insulina al cerebro, detectándose niveles bajos de insulina en el SNC. Aunque la insulina no promueve la captación cerebral de glucosa, sí parece modular la utilización de glucosa a través de circuitos selectivos del SNC. También se podrían ver afectados los niveles de acetilcolina, norepinefrina y dopamina, neurotransmisores que desempeñan un papel importante en la cognición. Se han encontrado receptores de la insulina en el hipocampo, en la amígdala cerebral y en la corteza frontal (Craft y Watson, 2004). El hipocampo es una de las partes del cerebro que primero se afecta en la EA.

La insulina también se ha relacionado con la transformación de la proteína A β y de la proteína precursora del amiloidea (PPA), regulando los niveles de proteína A β . Se han observado valores de insulina elevados en plasma y bajos en líquido cefalorraquídeo, debido a la insulinoresistencia, en pacientes con EA. La insulina reduce los niveles de PPA en pacientes no portadores de ApoE- ϵ 4 y aumenta los niveles de PPA en los portadores de ApoE- ϵ 4 (De la Monte y Wants, 2005).

La diabetes también se ha asociado con la elevación de factores inflamatorios como la proteína C reactiva, la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral- α y con mayores niveles de especies reactivas de oxígeno,

que también parecen estar relacionadas con el mayor riesgo de EA (Haan, 2006).

Existe evidencia limitada con respecto a si la mejora del control de la glucemia en los diabéticos disminuye el riesgo de deterioro cognitivo y la demencia. El estudio aleatorizado UKPDS (estudio prospectivo de la diabetes en el Reino Unido) realizado en pacientes diabéticos de edad avanzada sobre los efectos del control farmacológico de la enfermedad frente a un grupo placebo, encontró mejor rendimiento en una prueba de detección cognitiva en el grupo tratado frente al control (UKPDS, 1999). Se necesitan estudios adicionales para determinar si el control glucémico es una estrategia viable para reducir la prevalencia de deterioro cognitivo y demencia en el futuro.

Obesidad.

La obesidad o la grasa corporal es un marcador de riesgo emergente de gran interés debido a sus consecuencias metabólicas y a los informes recientes de asociación del índice de masa corporal (IMC) y la demencia (Gustafson et al, 2007). El IMC tiene una relación en forma de U con la demencia total y la demencia vascular, por lo que los sujetos en el extremo inferior y superior de distribución del IMC tienen una frecuencia más alta de demencia en relación con los de IMC normal (Beydoun et al, 2008).

Dado que el sobrepeso y la obesidad están estrechamente relacionados con la hipertensión, niveles altos de colesterol y diabetes, una serie de estudios han evaluado su asociación con el deterioro cognitivo y la demencia. Los resultados de estos estudios han sido inconsistentes, ya que

los que han examinado el sobrepeso u obesidad en la edad media de la vida y su relación con la demencia vascular, han informado en general de un mayor riesgo (Kivipelto et al, 2005; Rosengren et al, 2005; Whitmer et al, 2008). Por el contrario los estudios de la adiposidad en la edad avanzada han demostrado un menor riesgo de EA (Atti et al, 2008), probablemente debido a que la pérdida de peso precede a la enfermedad de Alzheimer. El metaanálisis de Beydohun y colaboradores muestra que un alto índice cintura/cadera se asocia con mayor riesgo de demencia en todos los estudios (Beydohun et al, 2008).

El mecanismo más obvio por el cual el sobrepeso u obesidad en la edad media de la vida puede aumentar el riesgo de DC y demencia en la vejez es por el riesgo de incremento de la hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes, lo cual afecta a la salud cerebral del mismo modo que afecta a la salud del corazón. Sin embargo, el ajuste por estos factores de riesgo cardiovascular (FRCV) no ha mostrado una disminución de la asociación entre obesidad y riesgo de demencia (Whitmer et al, 2008), sugiriendo que el sobrepeso y la obesidad pueden también contribuir al riesgo de demencia como factores independientes. Mecanismos alternativos, incluirían los efectos del tejido adiposo. El tejido adiposo es un tejido endocrino metabólicamente activo que segrega varias citoquinas proinflamatorias, hormonas y factores de crecimiento que cruzan la barrera hematoencefálica y afectan a la salud del cerebro (Whitmer et al, 2007). Así la desregulación de la hormona leptina con el envejecimiento puede contribuir directamente a la neurodegeneración de la EA mediante el aumento de la deposición de A β en el cerebro.

Se ha propuesto que puede haber una convergencia de los mecanismos patogénicos vasculares y neurodegenerativos en el deterioro cognitivo. De hecho, en el estudio de cohortes realizado en Finlandia en la edad media de la vida, se observó que la combinación de presión sistólica elevada, hipercolesterolemia y obesidad incrementó el riesgo de enfermedad de Alzheimer por 6 veces, mientras que cualquiera de estos factores individualmente incrementaba el riesgo solamente por 2 veces (Kivipelto et al, 2005).

Uso de Tabaco.

.Los primeros estudios de casos–control y de cohortes que midieron la relación entre el tabaco y el DC o la demencia sugieren un efecto protector del tabaco (Almeida et al, 2002). Sin embargo, estudios longitudinales posteriores han atribuido estos hallazgos al sesgo de supervivencia (Hernan et al, 2008), ya que menos fumadores alcanzan edades más avanzadas y por tanto de mayor riesgo de deterioro cognitivo. Por consiguiente, las pruebas más convincentes vienen de los estudios que analizan la asociación entre fumadores en la edad media de la vida y el riesgo de daño cognitivo y demencia en la vejez. Un estudio realizado con hombres estadounidenses de origen japonés, encontró que el riesgo de deterioro cognitivo era mayor para los fumadores continuos y los que habían dejado de fumar, durante el periodo de seguimiento, que los que no habían fumado nunca (Galanis et al, 1997) y el riesgo de EA era mayor en los grandes fumadores en comparación con los que fumaban poco (Tyas et al, 2003). El metaanálisis realizado por Anstey y colaboradores de varios estudios prospectivos demuestra que fumar aumenta

el riesgo de deterioro cognitivo y demencia. Ser un gran fumador, frente a ser poco fumador o ex fumador no está claro si aumenta o disminuye el riesgo, debido a las variaciones de medición en los estudios en cuanto a la intensidad, duración del hábito de fumar y las posibles interacciones con otros factores de riesgo (Anstey et al, 2007).

El humo del tabaco supone la fuente más importante de exposición en el ser humano a sustancias químicas tóxicas. Se asocia con un incremento de la morbilidad y mortalidad de enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer de pulmón. El consumo de nicotina, que es el principal componente adictivo del tabaco, a corto plazo puede tener efectos positivos sobre la cognición, especialmente sobre la atención, el aprendizaje y la memoria, al facilitar la liberación de los neurotransmisores acetilcolina, glutamato, dopamina, norepinefrina, serotonina y ácido gamma-aminobutírico (Rezvani y Levine, 2001). Sin embargo, la exposición prolongada al humo de tabaco parece tener resultados adversos en el cerebro, contribuyendo a un mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia en la vejez, por el aumento de infartos silentes cerebrales, muerte neuronal y atrofia subcortical. Fumar también reduce el nivel de antioxidantes que reducen los radicales libres, aumenta la respuesta inflamatoria y conduce a la aterosclerosis que afecta a la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo cerebral (Tyas et al, 2003).

2.2.5.5. Estilos de vida.

La mejora en la calidad de vida de las personas podría estar implicada en los factores asociados con la conservación de las capacidades cognitivas. Por ello desde hace poco tiempo hay un creciente interés en el estudio de la influencia de los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida, como la interacción social, la nutrición, la actividad física, la higiene del sueño, y las actividades de estimulación cognitiva (Kramer et al, 2006).

Ejercicio físico.

Los beneficios del ejercicio físico en la salud general de las personas, a cualquier edad, son bien conocidos. Uno de los factores relacionados con el estilo de vida que podría estar implicado en el retraso del deterioro cognitivo y en la conservación de la inteligencia fluida de las personas mayores, sobre el que hay muchas expectativas, es el ejercicio físico (Snowden et al, 2011). Así, la realización de actividad física se ha asociado al envejecimiento cognitivo saludable, y se ha llegado a convertir en un componente habitual de los programas de intervención para la promoción de la salud en adultos mayores (Erickson y Kramer, 2009; Lautenschlager et al, 2012). De forma progresiva, se está reconociendo la actividad física como un factor altamente protector de la cognición, tanto en estados de envejecimiento cerebral normal como en diferentes fases de deterioro cognitivo. De hecho, la práctica de ejercicio físico de forma regular se ha asociado con el incremento del volumen cerebral en regiones relacionadas con las funciones cognitivas que declinan con la edad (López et al, 2011).

Las investigaciones en este campo sugieren que el ejercicio afecta directamente a las estructuras y funciones del cerebro. El incremento de la capacidad aeróbica aumenta el flujo sanguíneo cerebral, mejorando la utilización del oxígeno y la glucosa del cerebro, así como el incremento de insulina estimulando la neurogénesis y aumento de las interconexiones sinápticas (Archer, 2011). Asimismo, la actividad física favorece la regulación de neurotransmisores y la estimulación para la liberación de calcio, mecanismos necesarios para mantener el funcionamiento neuronal, promover un estado de ánimo positivo y mejorar la función cognitiva. Con el ejercicio físico se puede incrementar la capacidad de reserva cognitiva del cerebro, reducir la tasa de envejecimiento no saludable y disminuir el riesgo de desarrollo de enfermedades neurológicas (Tseng et al, 2011).

Sin embargo en el proyecto Salud y Envejecimiento en Chicago (CHAP), basado en una cohorte con baja actividad física, no se encontró asociación entre el deterioro cognitivo y la actividad física en el examen realizado dos semanas antes de iniciar el estudio (Sturman et al, 2005). Por el contrario la actividad física regular a lo largo de los años, incluyendo actividad vigorosa y caminar fue fuertemente asociada con altos niveles de función cognitiva, menos deterioro cognitivo y menos demencia vascular (Sturman et al, 2005; Weuve et al, 2004).

En una reciente revisión, se hace también hincapié en que la actividad física incrementaría la plasticidad neuronal, lo que ayudaría a la compensación de circuitos cerebrales deteriorados, ampliaría la función de otras redes neuronales e incrementaría el funcionamiento neurológico general

en las personas mayores (Foster et al, 2011). Por ello actualmente el ejercicio físico se ha convertido en una estrategia psicosocial prometedora para la protección de las facultades cognitivas en el envejecimiento, su práctica regular puede constituir una prevención del deterioro cognitivo asociado a la edad, especialmente de la función ejecutiva y de la velocidad de procesamiento de la información (López et al, 2011).

En la edad avanzada la menor participación social, la reducción de las interacciones con familiares y amigos, y la creencia errónea de que la realización de actividad física en personas mayores no es apropiada para su edad o, incluso, inefectiva, puede conducir a una disminución de las oportunidades para la realización de actividades físicas diarias (Miller et al, 2012). A pesar de su relevancia, la falta de consenso sobre el modo de medir la intensidad del ejercicio es una dificultad importante para todos los estudios que tratan de estimar el impacto del ejercicio sobre el rendimiento cognitivo en adultos mayores. Los estudios de intervención tienen una mayor capacidad para establecer la causalidad, pero siguen sufriendo dificultades derivadas de los grupos de control inadecuados. Grande y colaboradores han investigado la influencia de las actividades de ocio, particularmente el ejercicio físico, en la progresión del deterioro cognitivo leve a demencia. Los autores observaron tras un seguimiento aproximado de tres años que los pacientes con DCL que estaban en el tercio más alto de actividad física tenían un menor riesgo de progresar a demencia en comparación con los que estaban en el tercio más bajo (OR 0.44; IC95% 0.23-0.85). Según puntualizan los autores se trata del primer estudio prospectivo clínico que demuestra que los altos niveles de frecuencia de participación individual en actividades

físicas están asociados con la reducción del riesgo de demencia en personas con DCL (Grande et al, 2014).

Sin embargo, es evidente la necesidad de estudios adicionales que permitan determinar la duración e intensidad adecuada del ejercicio físico para producir un impacto que permita prevenir o mejorar el deterioro cognitivo en adultos mayores (Franco-Martín et al, 2013). Estos autores puntualizan que la forma de medir el ejercicio físico es, en su mayoría, a través de cuestionarios autoaplicados de elaboración propia, basándose los resultados en datos subjetivos aportados por los participantes, lo cual implica que la medida de la condición física de la que parten los participantes varía mucho en los estudios. Por ello los autores proponen la realización de estudios aleatorizados, que permitan superar estas limitaciones y controlar las características metodológicas que aumentarían la fiabilidad de los resultados, estableciendo qué tipo de ejercicios son más eficaces, como actúan, con qué intensidad se deben aplicar, la frecuencia de aplicación y la complementariedad con otras técnicas de intervención cognitiva. .

La gran diferencia entre los instrumentos de valoración y la medida de resultados empleados dificulta definir claramente las funciones más beneficiadas, aunque parece que la atención selectiva auditiva y visual, la memoria de trabajo, y la velocidad y flexibilidad en el procesamiento son las más sensibles al ejercicio físico. Esta evidencia es lo que ha llevado a que la *Guía americana de actividad física* (U.S. Department of health and Human Services, 2008) recomiende el ejercicio físico en personas mayores para mejora de la actividad cognitiva. Las recientes investigaciones indican que los

ejercicios aeróbicos o de resistencia estarían asociadas a mejoras en el rendimiento cognitivo, mientras que ejercicios no aeróbicos, como estiramientos o relajación no poseerían los mismos resultados (González-Palau, 2012).

Por último, aunque existen contradicciones en los diferentes estudios, parece ser que la actividad física contribuye a mejorar el estado cognitivo y la calidad de vida de las personas incluso a edades tempranas, haciéndose necesario la integración de la actividad física en los programas de intervención para un envejecimiento saludable.

Dieta.

La dieta influye en el riesgo de padecer enfermedades y en el proceso de envejecimiento normal, por ello, una dieta saludable, forma parte de un estilo de vida saludable en todas las etapas de la vida. Los últimos estudios realizados para buscar una asociación entre dieta y deterioro cognitivo están basados en la dieta mediterránea. La dieta mediterránea consiste en una elevada ingestión de frutas, hortalizas, productos integrales, pescado y aceite de oliva. Esta dieta es fuente de antioxidantes, como la vitamina C y E, que mitigaría la formación de radicales libres y del daño oxidativo. Sin embargo varios estudios prospectivos (Kang y Grodstein, 2008) y de intervención (Kang et al, 2009; Heart Protection Studet collaborative Group, 2002) no muestran beneficios del consumo sólo de antioxidantes para preservar la función cognitiva o reducir su declinación.

La falta de vitamina D es un factor de riesgo emergente que se ha asociado con el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular. Un estudio encontró asociación entre los bajos niveles de vitamina D circulante con peor función cognitiva (Buell et al, 2009), pero otro estudio no encontró asociación (Slinin et al, 2010).

Asimismo también se han descrito los flavonoides procedentes del jugo de frutas, hortalizas, cacao y vino tinto como antioxidantes que promueven la salud cardiovascular a través de mecanismos relacionados con la reducción de la presión arterial (Allen et al, 2008; Grassi et al, 2008), el aumento de la sensibilidad a la insulina (Grassi et al, 2008), la reducción del colesterol LDL (Allen et al, 2008, Hamed et al, 2008), la reducción de la reactividad plaquetaria, la mejora de la función endotelial y disminución de la inflamación (Hamed et al, 2008).

La revisión Cochrane de 2008 sobre los ácidos ω 3, que valora los estudios publicados sobre los suplementos de ω 3 como factores preventivos del deterioro cognitivo y EA en ancianos cognitivamente sanos, llega a la conclusión de que existe un cúmulo creciente de estudios biológicos y epidemiológicos que sugiere un efecto protector de los ácidos grasos poliinsaturados ω 3 contra el deterioro cognitivo y demencia. Los mecanismos postulados para justificar este efecto se basan en sus propiedades antiaterogénicas, antiinflamatorias, antioxidantes, antiamiloides, y neuroprotectoras, aunque hasta que no existan ensayos aleatorios controlados con placebo, doble ciego, y prospectivos las conclusiones no son definitivas (Lim et al, 2008).

La cafeína también forma parte de la dieta mediterránea, y también se ha estudiado su efecto sobre la cognición. Así en un estudio retrospectivo que midió el consumo de cafeína durante un periodo de 20 años antes de la evaluación de la EA, se constató que un consumo alto de cafeína estaba asociado a una disminución del riesgo de sufrir EA. Los efectos beneficiosos de la cafeína pueden generarse a través de mecanismos que reducen la producción del péptido A β o mediante el aumento del nivel de proteínas cerebrales importantes para el aprendizaje y la memoria, tal como el factor neurotrófico cerebral (Arendash et al, 2007; Costa et al, 2008).

Muchas de las investigaciones, respecto a la dieta y la salud cognitiva se han centrado en nutrientes específicos, sin embargo los estudios deben ir dirigidos a patrones de dieta que son relativamente estables en el tiempo. En este sentido, la dieta mediterránea es la que se ha propuesto como modelo de estudio (Hugues y Gauguli, 2009). Recientemente se ha realizado una revisión sistemática de todos los estudios que relacionan la dieta mediterránea con el deterioro cognitivo, incluyendo sólo los estudios de cohortes prospectivos con un seguimiento longitudinal de al menos un año. De 665 estudios encontrados sólo 5 de ellos cumplían los criterios de selección, en estos estudios la mayor adherencia a la dieta mediterránea se asocio con un menor riesgo de DCL y EA, con un riesgo 33% más bajo para el tercio de sujetos que mejor cumplían con la dieta mediterránea. Los autores concluyen que aunque el número de estudios es pequeño, los resultados combinados sugieren que una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asocia con un menor riesgo de desarrollo de DCL y EA y un menor riesgo de progresión de DCL a EA. (Singh et al, 2014). Aunque los autores insisten en

la necesidad de futuros estudios prospectivos de cohorte con seguimiento a largo plazo y ensayos clínicos randomizados para consolidar esta evidencia.

Ingesta de alcohol.

Los riesgos y beneficios de la ingesta de alcohol se han debatido durante años. El único riesgo claro de deterioro cognitivo es el consumo excesivo de alcohol. Los estudios comparativos son difíciles de hacer por la disparidad en la definición de ingesta de alcohol en los grupos de referencia (personas que no beben nunca, personas que bebían previamente y ahora se abstienen, o gente que bebe infrecuentemente comparado con bebedores habituales) y diferentes medidas de resultados.

A pesar de esto, varios estudios longitudinales, incluyendo aquellos con medidas de exposición en la mediana edad, han encontrado algún beneficio en relación con la cognición en el mayor uso de alcohol en comparación con el uso poco frecuente o nunca de alcohol (Stott et al, 2008; Ganguli et al, 2005). Sin embargo, los estudios varían en la cantidad de alcohol asociado con el efecto positivo en la cognición, la importancia relativa global en la memoria y función ejecutiva, y si el efecto varía según el sexo.

Higiene del sueño.

La arquitectura del sueño esta constituida por el sueño de ondas lentas, No REM, o reparador que constituye un 75% del total de sueño y la fase REM o sueño de movimientos oculares rápidos que constituye el 25% del total del sueño. Es cíclica, alternancia REM - No REM cada 90-120 minutos, pero la fase No-REM predomina en la primera mitad del ciclo del

sueño, mientras que la fase REM predomina en la segunda fase del ciclo. El sueño No REM tiene cuatro fases, las fases 3 y 4 representan el 25% del total del sueño No REM y corresponden a las fases de sueño profundo (reparador), con ondas delta lentas y amplias. Esta fase delta, que es la que proporciona mejor calidad del sueño, va disminuyendo a medida que envejecemos llegando a desaparecer, en la vejez, la fase 3 del sueño No-REM, por ello las personas mayores en general se quejan de insomnio, aunque muchas veces es por la sensación de no dormir bien. A su vez, el primer periodo de sueño REM se inicia con una latencia más prolongada y el tiempo total que se invierte en sueño REM se reduce.

En general los pacientes ancianos tardan más tiempo en dormirse y se despiertan más fácilmente, experimentan frecuentes despertares por la noche y a primera hora de la mañana, lo que les hace más proclives a dormir siestas durante el día. Las principales causas de los trastornos del sueño en los ancianos incluyen los cambios fisiológicos del sueño descritos anteriormente, las alteraciones del sueño relacionadas con otras enfermedades que afectan a este grupo de edad y sus correspondientes tratamientos, los trastornos primarios del sueño y la combinación de varios de estos factores (Echávarri C y Erro ME, 2007). Los principales trastornos del sueño en los ancianos se describen en la tabla 9.

PRINCIPALES TRASTORNOS DEL SUEÑO EN LOS ANCIANOS
Síndrome de apneas-hipopneas del sueño
Síndrome de piernas inquietas
Movimientos periódicos de las piernas durante el sueño
Insomnio
Síndrome de fase adelantada de sueño
Trastorno de conducta del sueño REM

Tabla 9. Principales trastornos del sueño en los ancianos.

No obstante, existen considerables diferencias en la duración del sueño de cada individuo. Generalmente, se establece una distinción entre sujetos con patrón de sueño corto (media de sueño diario 5 horas y media o menos), sujetos con patrón de sueño largo (duermen 9 o más horas diarias), y sujetos con patrón de sueño intermedio (duermen aproximadamente entre 7 y 8 horas diarias). La mayoría de las personas, aproximadamente un 75%, duerme en torno a 7-8 horas cada noche, cerca de un 15% duerme menos de 5,50 horas, un 8-9% duerme más de 9 horas por la noche, y en los extremos estaría el 1-2% que duerme 4 horas o menos, o más de 10 horas (Miró et al, 2002).

En los últimos años se ha incrementado el número de estudios que han examinado la relación entre la duración del sueño y los efectos relacionados con la salud, así hay estudios que relacionan las horas de sueño con enfermedades cardiovasculares, la diabetes, hipertensión, síndrome metabólico, obesidad, morbilidad, cáncer, trastornos psiquiátricos, neurológicos y de mortalidad. Sin embargo, es de destacar que en la mayoría de estos estudios la recogida de información sobre las horas de sueño se

basó en una sola pregunta y no se proporcionó información del tiempo de sueño durante el día y la noche (Lavie, 2009).

El estudio finlandés, realizado por Kronholm y colaboradores, en una población de 5177 sujetos mayores de 30 años investigó la asociación entre factores del sueño reportados por los sujetos como la duración del sueño, el insomnio, el uso de medicamentos para dormir, apnea del sueño y la fatiga con el funcionamiento cognitivo. El funcionamiento cognitivo fue medido objetivamente mediante el registro de la batería de test de la enfermedad de Alzheimer del Consorcio de salud finlandés (test de fluidez verbal y de la capacidad de retención y codificación verbal). En este estudio la duración larga o corta del sueño y la fatiga y cansancio fueron factores independientes estadísticamente. La retención verbal fue baja, en comparación con los que tenían un patrón de sueño intermedio, incluso después de controlar por factores de salud y factores socioeconómicos. Pocas horas de sueño se asociaron con insomnio, depresión y enfermedad cardiovascular, mientras que el patrón de sueño largo se asoció con el uso de neurolépticos, enfermedad cerebrovascular y circulatoria y diabetes. Con estos resultados, los autores llegaron a la conclusión de que la duración del sueño descrita por el paciente puede ser interpretada parcialmente como un reflejo más fuerte de síntomas subjetivos y no de sueño fisiológico en sí (Kronholm et al, 2009).

Otro estudio realizado en nuestro medio (Faubel et al, 2009) si encontró relación clara entre dormir 11 horas o mas y peor función cognitiva. Asimismo, el estudio realizado en el norte de Manhattan, también encontro relación entre dormir más de 9 horas y DC (Ramos et al, 2013)

Nuevos estudios prospectivos deben diseñarse para medir de forma objetiva la duración del sueño (actigrafía), además de los autoinformes de los sujetos a estudio, distinguiendo el dormir durante la noche y durante el día y teniendo en cuenta la influencia de los trastornos respiratorios durante el sueño y la somnolencia durante el día e investigar los mecanismos fisiopatológicos que explican la relación entre la duración del sueño y la función cognitiva.

Estimulación cognitiva.

Aunque el nivel de educación está relacionado de forma consistente con la mejora de la cognición en la edad adulta y avanzada, los mecanismos exactos aún no están claros, es posible que las experiencias educativas proporcionen la base para la continua estimulación intelectual a lo largo del curso de la vida, lo que mejora el funcionamiento cognitivo en la edad adulta tardía. En primer lugar, el nivel educativo se asocia a menudo con una mayor participación en las diferentes actividades de estilo de vida activo (Hultsch et al, 1999; Strain et al 2002), sobre todo las que son cognitivamente exigentes (Aartsen et al, 2002). En segundo lugar, los efectos beneficiosos de mantener un estilo de vida activo se ha demostrado a través de varios estudios, incluso cuando las actividades se introducen posteriormente en la vida (Bielak, 2010).

La relación entre la actividad y la cognición ofrece un panorama optimista del envejecimiento ya que sugiere la hipótesis de que las personas mayores pueden tener un cierto control sobre los cambios en su capacidad cognitiva. En estudios transversales se ha visto que los niveles más altos de

participación en actividades como leer el periódico diariamente se asoció con un aumento de memoria y fluidez (Christensen et al, 1996), tener contacto frecuente en una gran red social con un aumento del apoyo emocional se asoció con un mejor rendimiento en una prueba de funcionamiento cognitivo general (Holtzman et al, 2004), así como jugar a los bolos o montar en bicicleta (Vance et al, 2005).

Los estudios longitudinales representan una prueba más rigurosa de la asociación entre estilo de vida activo y rendimiento cognitivo. Ghisletta y colaboradores detectaron que frecuencias más altas de participación en actividades como leer, jugar al ajedrez y hacer crucigramas se asoció con un descenso más gradual a los 5 años en la velocidad de percepción que los que no tenían estas aficiones (Ghisletta et al, 2006). Por el contrario el incremento por cada hora de más de televisión, en la edad media de la vida, se asoció con un incremento del 30% de posibilidad de desarrollar EA en la vejez (Lindstrom et al, 2005). Del mismo modo, la falta de apoyo emocional y la falta de integración social se relacionó con un peor rendimiento cognitivo y una mayor disminución de la capacidad cognitiva a los 4 años de seguimiento (Zunzunegui et al, 2003).

La actividad estimulante de la cognición a lo largo de la vida parece ser un factor protector del deterioro cognitivo en la edad avanzada y se ha relacionado con el concepto de reserva cognitiva. La reserva cognitiva parece modular la gravedad de los síntomas de deterioro cognitivo, modificando la expresión clínica de la enfermedad, debido a las estrategias y habilidades conseguidas por un alto nivel educativo y ocupacional. Se trataría

de un factor modulador y predictor del declinar cognitivo asociado al envejecimiento normal y patológico (Mortimer et al, 2005).

En estos últimos años se ha propuesto el nivel de lectura como el indicador más fiable de reserva cognitiva (Manly et al, 2005). Manly y colaboradores demostraron en estudios longitudinales que el nivel de lectura es un predictor más fiable de deterioro cognitivo en minorías étnicas e inmigrantes que los años de escolaridad. Estos autores evaluaron a sujetos con diferentes niveles educativos y observaron una fuerte influencia de la escolaridad en los test de rastreo cognitivo; sin embargo al utilizar el nivel de lectura como predictor, concluyeron que el mejor rendimiento en lectura no provee una completa preservación de la memoria, pero sí un enlentecimiento en el declinar de la memoria asociado a la edad (Manly et al, 2005). Sus conclusiones apuntan a que el nivel de lectura refleja mejor las experiencias educativas previas que el nivel de escolaridad, siendo esta variable de enorme importancia en aquellas realidades, como la de nuestros mayores, en las que el acceso a la educación estuvo por debajo de los estándares internacionales.

La hipótesis que predice que la participación en actividades intelectuales, sociales y físicas ofrece beneficios de protección del deterioro cognitivo relacionado con la edad y disminuye el riesgo de demencia aún no ha sido apoyado de manera concluyente, aunque si hay bastante evidencia empírica a favor de esta propuesta.

La revisión de Bielack identifica aspectos metodológicos y teóricos clave que son fundamentales para la comprensión y promoción de la

participación en actividades cognitivas como una forma de mantener el bienestar cognitivo. Estos incluyen conocer los mecanismos involucrados, cuales son los métodos óptimos para evaluar el compromiso de actividad, que dominios cognitivos reciben el mayor beneficio de la participación en actividades, la naturaleza temporal y la direccionalidad de la relación, la influencia de las variables demográficas, como la edad, el género o la educación, y si un dominio de la actividad ofrece la mayor cantidad de beneficios para la cognición (Bielack, 2010). Además para los estudios futuros con periodos de seguimiento largo es necesario que la evaluación de las actividades se estandaricen, por ejemplo, la frecuencia, la intensidad, la duración y el tipo de actividad.

2.2.5.6. Enfermedades.

En este apartado nos referiremos sólo a enfermedades y no a FRV (factores de riesgo vascular) que ya han sido citados anteriormente como un apartado especial dentro de los factores de riesgo.

Depresión.

Los síntomas depresivos son una fuente importante de discapacidad funcional ocasionando alteraciones cognitivas en forma de trastornos de la memoria y atención, y constituye en la práctica diaria, uno de los principales y más frecuentes problemas de diagnóstico diferencial con el síndrome demencia, en especial en sus fases iniciales. Los síntomas que hacen pensar en el diagnóstico de depresión y no de demencia se recogen en la tabla 10.

	DEPRESIÓN	DEMENCIA
Fecha de inicio	Precisa	Difusa
Evolución previa	Corta	Larga
Progresión de los síntomas	Rápida	Lenta
Antecedentes personales depresivos	Presentes	Ausentes
Humor predominante	Depresivo	Disfórico
Polaridad	Matutina	Vespertina
Fluctuaciones clínicas longitudinales	Presentes	Ausentes
Quejas subjetivas de fallos cognitivos	Presentes	Ausentes
Búsqueda de ayuda	Presente	Ausente
Quejas del paciente	Detalladas	Vagas
Actitud del paciente ante el déficit	Aumentarlo	Disimularlo
Responde "no sé" Intenta responder	No se esfuerza	Se esfuerza
Sentimiento subjetivo	Malestar	Despreocupado
Habilidades sociales	Perdidas	Mantenidas
Variabilidad de rendimientos en tareas similares	Presente	Ausente
Conductas incongruentes con la gravedad del deterioro cognitivo	Presente	Ausente
Alteraciones de memoria	Reciente y remota por igual. Pérdida selectiva de recuerdos	Más afectada la reciente. Pérdida global de memoria
Atención y concentración	Puede mantenerla	Suele estar alterada
Respuesta a antidepresivos	Buena	Ninguna
Praxias y gnosias	Normales	Alteradas
TAC	Puede ser normal	Atrofia cortical
EEG	Suele ser normal	Enlentecido
Test de Supresión con Dexametasona	Alterado en el 50%	Alterado en el 10%
Historia familiar de depresión	Presente	Ausente

Tabla 10. Diagnóstico diferencial entre depresión y demencia. Modificada De la Serna, 2000

El diagnóstico de depresión no plantea dificultades cuando es evidente una historia previa de cuadros depresivos, una rápida instauración

de los síntomas en pocas semanas, una rápida incapacitación del paciente, un predominio de las quejas subjetivas de falta de interés en los hábitos cotidianos frente a la pérdida de memoria, asociado, entre otros aspectos, a un trastorno del sueño, con pérdida de apetito.

Sin embargo, no es infrecuente que en formas leves la diferenciación pueda ser dificultosa, siendo necesario y conveniente el inicio de un tratamiento antidepresivo que, además de un posible éxito terapéutico, ayude en el diagnóstico diferencial. En estos casos se intentará evitar los antidepresivos tricíclicos, por los efectos anticolinérgicos y el consiguiente empeoramiento de la memoria (Alom 2001; Martínez-Larrea 2002).

La depresión en personas mayores puede ser un factor de comorbilidad, un factor prodrómico o una consecuencia del deterioro cognitivo y no debe ser considerada como un factor que altere específicamente la fisiopatología vascular o la salud neuronal (Steffens et al, 2006).

Enfermedad de Parkinson.

La etiología de la enfermedad de Parkinson es aún incierta, se trata de una entidad polimorfa con multitud de síntomas y signos que pueden aparecer en el inicio de la enfermedad o bien en su evolución. Los síntomas motores patognomónicos son temblor, rigidez, acinesia, e inestabilidad postural. Sin embargo, junto a éstos, los síntomas no motores son cada vez más importantes, entre ellos están la disfunción neuropsiquiátrica, trastornos del sueño, disfunción autónoma, síntomas sensitivos con dolor y alteraciones

dermatológicas. Otros síntomas menores son pérdida de peso, alteraciones olfatorias, fatiga y alteraciones respiratorias.

En la enfermedad de Parkinson hay pacientes con déficit cognitivo aislado o pacientes que presentan varios dominios cognitivos afectados y el rendimiento cognitivo forma un abanico que va desde la normalidad hasta un avanzado grado de demencia. La mayoría de los enfermos presentan un déficit ejecutivo, aislado o combinado con otras alteraciones cognitivas, como déficit de memoria o de la atención selectiva, siendo el déficit ejecutivo el más característico de la enfermedad, y entre un 30-40% de los afectados presenta con el tiempo una demencia clínicamente definida. La presencia de alteración cognitiva leve en los enfermos de Parkinson significa la existencia de un riesgo elevado de aparición de demencia en el transcurso de la enfermedad. La alteración cognitiva asociada a la enfermedad de Parkinson está específicamente relacionada con sintomatología neuropsiquiátrica, debido posiblemente a alteración de vías mesolímbicas, alteración cortical y límbica o a fenómenos asociados a la EA, por ello es muy importante la prevención, diagnóstico y tratamiento tan pronto se detecten los síntomas de deterioro cognitivo (Rodríguez-Constela et al, 2010). En el meta análisis realizado por Aarsland y colaboradores se calculó que el 31% de los enfermos de Parkinson cumplían los criterios diagnósticos de demencia y que la demencia en la enfermedad de Parkinson representa un 4% de las demencias degenerativas y podría tener una prevalencia poblacional del 0,2-0,5% en las personas mayores de 65 años (Aarsland et al, 2005).

Enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un desorden progresivo neurodegenerativo que se caracteriza clínicamente por la pérdida de memoria y por un déficit progresivo en otros campos cognitivos. Las alteraciones en la conducta, tales como la apatía, agitación y la psicosis son también características clínicas de esta enfermedad (Reichman, 2003).

Estas alteraciones cognitivas y de la conducta son la razón fundamental del deterioro funcional progresivo que todos los pacientes muestran en el desarrollo de las actividades diarias (Reichman, 2003) y conduce al paciente a un estado de incapacidad absoluta, y a la muerte, en un período generalmente inferior a las dos décadas (Robles et al, 2002).

La enfermedad de Alzheimer representa las dos terceras partes o más de todos los casos de demencia. Estudios realizados sobre la incidencia de la demencia y principales subtipos en Europa, confirman que la enfermedad de Alzheimer es la demencia más prevalente en todas las edades y con una alta incidencia en mujeres mayores de 80 años (Fratiglioni et al, 2000).

Desde el punto de vista neuropatológico hay tres hallazgos característicos que se han encontrado generalmente en el examen del cerebro postmortem de enfermos de Alzheimer: “placas seniles” consistentes en acumulaciones de la proteína beta-amiloide, ovillos neurofibrilares, compuestos de pares de filamentos helicoidales y de otras proteínas, entre otras la proteína tau hiperfosforilada y degeneración neuronal: atrofia de la

corteza cerebral, con pérdida de neuronas corticales y subcorticales (Reichman, 2003; Gandía et al, 2002).

El deterioro cognitivo de los pacientes con Alzheimer presenta una correlación directa con la presencia y el número de estas formaciones, que son particularmente notables a nivel del hipocampo y en zonas asociativas de la corteza cerebral, mientras que la pérdida neuronal afecta particularmente a las neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert (Gandía et al, 2002). Los efectos de la EA en el sistema colinérgico incluye la reducción de la actividad de la colina acetiltransferasa (se reduce la síntesis de acetilcolina (Ach) (Bartus et al, 1982), se reduce el número de neuronas colinérgicas en la enfermedad de Alzheimer tardía (Whitehouse, 1982) y existe una pérdida selectiva de subtipos de receptores nicotínicos en el hipocampo y córtex (Bartus et al, 1982).

El diagnóstico clínico de la EA será tanto más fiable (concordante con los hallazgos neuropatológicos) cuantos más datos “positivos” de la enfermedad se hayan obtenido a través de la historia clínica y la exploración neuropsicológica, más marcadores diagnósticos se hayan acumulado (genéticos, biológicos y de neuroimagen) y más datos “negativos” sean capaces de excluir, no sólo otras demencias total o parcialmente reversibles, sino también otras demencias degenerativas no Alzheimer.

El DSM-IV establece para el diagnóstico clínico de la EA unos criterios que se basan en comprobar la existencia de una demencia lentamente progresiva y excluir otras causas de trastorno cognitivo que pueden demostrarse mediante pruebas complementarias específicas como por

ejemplo una hidrocefalia, un hematoma subdural crónico, un tumor cerebral, una neurales, una deficiencia crónica de vitamina B12 o un hipotiroidismo intenso y persistente. Sin embargo, la diferenciación entre EA y otras demencias degenerativas es difícil ateniéndose solamente a estos criterios (Robles et al, 2002). Por ello estos autores plantean la necesidad de actualizar los criterios de diagnóstico clínico de la EA, de tal manera que se tenga en cuenta los conocimientos presentes sobre el perfil clínico y neuropsicológico de estos pacientes, los marcadores diagnósticos conocidos y los criterios de diagnóstico de otras demencias degenerativas de las que ha de diferenciarse. Estos criterios vienen reflejados en la tabla 11.

La prevalencia de EA en Estados Unidos es del 9,7% en los mayores de 70 años (Plasman et al, 2007). En Europa la prevalencia se sitúa entre el 5,9 y el 9,4% (Berr et al, 2005) y en España varía del 4,6 al 6,9% en mayores de 65 años (Fernández et al, 2008; García et al, 2001; Gascón-Bayarri et al, 2007). Puesto que el proceso neurodegenerativo comienza varios años antes de la EA, es importante el cribado de DCL en la edad avanzada.

I. DEMENCIA	
a.	Inicio en la edad adulta
b.	Instauración insidiosa, referida en meses o años
c.	Evolución lentamente progresiva
d.	Afección precoz de la memoria y de la capacidad de aprendizaje, objetividad en la exploración
II. AUSENCIA EN FASES INICIALES DE:	
a.	Parkinsonismo espontáneo
b.	Inestabilidad de la marcha y caídas frecuentes
c.	Síndrome cerebeloso
d.	Síndrome piramidal
e.	Alucinaciones visuales
f.	Depresión mayor
g.	Alteraciones destacadas del comportamiento
III. EXCLUSIÓN DE OTRAS CAUSAS DE DEMENCIA:	
a.	A través de las pruebas complementarias estándares
b.	Ausencia de ictus cerebral reciente (6 meses)
IV. APOYAN EL DIAGNÓSTICO:	
a.	Alteración en la capacidad de denominar objetos en la fase inicial de la demencia
b.	Alteraciones de la comprensión verbal, la fluidez verbal categorial y la orientación visospacil en estadios iniciales
c.	Presencia de uno o dos alelos $\epsilon 4$ en el gen que codifica la apolipoproteína E
d.	Atrofia de los complejos hipocámpicos (región temporomesial), en neuroimagen estructural, mayor que la del resto de la corteza cerebral, en la fase inicial de la demencia
e.	Hipometabolismo o hipoperfusión bilateral en áreas corticales temporoparietales, en PET o SPECT
f.	Reducción del péptido $\beta A42$ e incremento simultáneo de la proteína τ en el líquido cefalorraquídeo.
V. HACEN IMPROBABLE EL DIAGNOSTICO:	
a.	Predominio de las dificultades en el componente expresivo del lenguaje con respecto a las alteraciones de la comprensión y de otros aspectos semánticos
b.	Bradipsiquia intensa en fases iniciales
c.	Fluctuaciones acusadas y frecuentes de las funciones cognitivas
d.	Parálisis de la mirada vertical
e.	Aparición de incontinencia urinaria de causa no urológica en la fase inicial de la demencia
f.	Atrofia (neuroimagen estructural) o hipoperfusión o hipometabolismo (neuroimagen funcional) exclusiva de lóbulos frontales y/o polos temporales, en estado intermedio o avanzado de la demencia
g.	Electroencefalograma, o cartografía cerebral, normal en estadios avanzados de la demencia.

Tabla 11. Criterios para el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer.

Demencia por cuerpos de Lewy.

La demencia por cuerpos de Lewy es una enfermedad neurodegenerativa, que supone en torno al 10-25% de todas las demencias de la población general y es la segunda causa de demencia degenerativa en el anciano tras la enfermedad de Alzheimer. Se caracteriza clínicamente por deterioro cognitivo, con rasgos de demencia frontal acompañado de fluctuaciones, parkinsonismo y alucinaciones visuales. Su confirmación diagnóstica se realiza por anatomía patológica post mortem: presencia de abundantes cuerpos de Lewy en las neuronas de la corteza y en otras zonas cerebrales. Los cuerpos de Lewy son inclusiones intracitoplasmáticas eosinófilas esféricas y están constituidos por más de 20 componentes proteicos. En el año 2005 se definieron los criterios diagnósticos para facilitar su reconocimiento y poder etiquetar a los pacientes de probable demencia por cuerpos de Lewy. Estos criterios incluyen la presencia, junto con el síndrome de demencia, de alucinaciones visuales recurrentes, síntomas espontáneos de parkinsonismo y cognición fluctuante. Otros síntomas descritos más recientemente como la hipersomnia diurna, la depresión y la incontinencia precoz ayudan a realizar un posible diagnóstico correcto. Asimismo se ha constatado que en la demencia por cuerpos de Lewy hay una gran disfunción dopaminérgica que no ocurre en la EA. (Vaamonde-Gamo et al, 2005).

La causa de esta enfermedad es desconocida, se supone que al igual que en la enfermedad de Parkinson, influyen factores ambientales y genéticos. Afecta con más frecuencia a varones y aparece sobre todo en pacientes de entre 70 y 80 años. Como otras demencias neurodegenerativas,

su inicio a veces es subagudo y su curso evolutivo fluctuante, con peor pronóstico vital que la EA, con la que se confunde a menudo. Es importante el diagnóstico diferencial de esta enfermedad porque el tratamiento es problemático, ya que fármacos que mejoran algunos síntomas empeoran otros. En el estudio de Gascon-Bayarri y colaboradores la prevalencia en España en población mayor de 70 años fue del 1% y el porcentaje sobre el total de demencias del 8,9% (Gascon-Bayarri et al, 2007).

Demencia vascular.

La demencia vascular (DVa) es un trastorno neuropsiquiátrico complejo con manifestaciones cognitivas y conductuales, muy relacionada con la presencia de microinfartos o lagunas corticales, ya sean focales, multifocales o difusos, que afectan a zonas estratégicas (tálamo, sistema frontobasal y límbico), sustancia blanca y, con menor frecuencia, a áreas extensas del córtex. Son el resultado de enfermedades de grandes o pequeños vasos, pueden ser sistémicas, cardíacas o circunscritas al cerebro. La patología es típicamente progresiva, avanzando poco a poco o de manera fluctuante.

La demencia vascular engloba los términos deterioro cognitivo vascular (DCV) y demencia mixta (suma de enfermedad de Alzheimer y encefalopatía vascular). El sustrato patológico de la forma pura de DVa, con predominio de múltiples pequeñas lesiones subcorticales debidas a microangiopatía, difiere con claridad de los hallazgos en la demencia mixta (EA+DVa), más habitualmente

relacionada con infartos más extensos, lo cual sugiere mecanismos patogénicos diferentes para ambos tipos de demencia (Jellinger, 2004).

Si bien no todos los pacientes con deterioro cognitivo vascular desarrollan una demencia de acuerdo con criterios diagnósticos estandarizados, si es una causa común de deterioro cognitivo en el anciano, ya que responde a un 15-30% de los casos de demencia. El tipo de deterioro cognitivo observado en pacientes con demencia vascular refleja el tamaño del vaso sanguíneo, la región del cerebro implicada, el tamaño del área lesionada y el tiempo transcurrido entre el inicio de la lesión y la evaluación del paciente (Cummings, 2004).

Los factores de riesgo del DCV incluyen: artropatía coronaria, niveles séricos elevados de lipoproteína de baja densidad (LDL), hipertensión arterial, diabetes, obesidad, hipercolesterolemia y tabaquismo.

2.2.5.7. Consumo de fármacos.

El uso inapropiado o contraindicado de medicamentos en pacientes ancianos es frecuente y se asocia con malos resultados en salud. Un factor de riesgo importante de los eventos adversos de los medicamentos es el aumento de la sensibilidad a los efectos del fármaco sobre el sistema nervioso central (Barton et al, 2008).

Los fármacos consumidos por los pacientes afectan, en muchas ocasiones a su nivel cognitivo. Los mecanismos de acción de los principios activos interfieren de manera muy habitual con la función de diferentes

neurotransmisores o con distintos sustratos del metabolismo neuronal (Moore y O'Keeffe, 1999). Esta acción puede, según el fármaco, ser causa de delirio o demencia e incluso propiciar el desarrollo de la EA. Hay una alta tasa de uso de fármacos activos sobre el SNC en pacientes con deterioro cognitivo, a pesar del hecho de que estos medicamentos pueden empeorar la cognición y ser una posible causa "reversible" de pérdida de memoria. En otros casos, la toma de medicamentos puede suponer una prevención considerable a desarrollar estas enfermedades.

La vía colinérgica del sistema nervioso central es muy sensible a la farmacoterapia, a la cual se atribuye entre el 11 y el 30 % de casos de delirio en ancianos hospitalizados (Francis et al, 1990) y se considera causa directa del 2-11 % de personas que han desarrollado demencia (Starr y Whalley, 1994). La población anciana es la que se encuentra más expuesta a estos fármacos, ya que debido a sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas son víctima habitual de la iatrogenia (Beyth et al, 2000). Además, los mayores de 65 años utilizan más del 30% de los fármacos prescritos, cuando poblacionalmente sólo representan el 10% de la población (Wallsten et al, 1995).

Pasamos a describir los principales fármacos que, según la bibliografía existente, en mayor medida puede afectar al nivel cognitivo de los pacientes que los consumen, ya sea de forma positiva o negativa.

a) Fármacos posibles factores de riesgo.

Benzodiazepinas (BDZ): son los fármacos más prescritos por los médicos para tratar el insomnio. El 20-25% de los ancianos las consumen, bien por presentar síntomas de ansiedad o por sufrir diversas enfermedades médicas (Allen, 1986). El problema en estas prescripciones es su cronicidad, ya que casi las tres cuartas partes de los ancianos que las consumen son consumidores crónicos (Lechevallier et al, 2003).

Las benzodiazepinas actúan a nivel de las regiones límbicas, talámicas e hipotalámicas del SNC y pueden producir grados variables de depresión del mismo. El mecanismo de acción se basa en su efecto agonista indirecto del principal neurotransmisor inhibitor del SNC, el ácido gamma amino butírico (GABA), es decir, potencian o amplifican la neurotransmisión gabaérgica inhibitoria, ya que las BZD incrementan la afinidad del GABA por su receptor.

Su toxicidad es relativamente baja en comparación con sus predecesores, los barbitúricos (Gillin, 1991). No obstante, a pesar de su elevada seguridad, en los ancianos su efecto se halla amplificado ya que, con la edad aumenta el volumen de distribución del fármaco, se prolonga la vida media y se incrementa la sensibilidad de los receptores (Fauccourt y Castleden, 1986).

En cualquier caso, existen autores que abogan porque esta acumulación podría ser evitada prescribiendo BDZ que, como el lorazepam, sufren un metabolismo conjugativo cuya eficacia no disminuye a lo largo de los años (Greenblatt et al, 1991; Velert, 2011).

Las BDZ pueden provocar sedación excesiva, deterioro cognitivo, alteraciones psicomotoras y de la coordinación, enlentecimiento, caídas (con riesgo de fracturas), vértigo, disartria, ataxia, depresión o dependencia farmacológica. Los ancianos son más sensibles a todos estos efectos adversos (Ranstam et al, 1997). Así, algunas personas mayores que han sido tratadas crónicamente con BDZ se vuelven confusas, irritables y con afectación de la memoria. Este último aspecto es particularmente importante ya que sus efectos se suman al posible deterioro cognitivo de base. De hecho hay estudios en los que los ancianos dementes que consumen psicótopos alcanzan el 41% y es probable que esta cifra se acerque al 70% (Patiño et al, 2008).

Pueden crear adicción, de forma que en muchos casos se superan las pautas recomendadas por la Agencia Española del Medicamento, que son de 3-4 semanas para el tratamiento del insomnio y de 2-3 meses para el tratamiento de la ansiedad, incluyendo el periodo de retirada. Éste debe ser gradual, pues en caso contrario pueden aparecer igualmente situaciones de delirio y problemas mentales (Francis et al, 1990). Los efectos adversos relacionados con trastornos neurológicos han sido observados con todos los tipos de BDZ, pero son especialmente conocidos con los que poseen semividas de eliminación largas (Starr y Whalley, 1994).

El abuso en el consumo y la cronicidad de BDZ propicia alteraciones cognitivas (Barker et al, 2004; Paterniti et al, 2002). Las alteraciones cognitivas persisten tras su retirada durante meses e incluso años en los

pacientes, de forma que varios autores aseguran que ésta puede ser la causa de un deterioro cognitivo que pueda llevar al paciente a desarrollar la enfermedad de Alzheimer (Barker et al, 2004; Bowen y Larson, 1993; Garcia-Alloza et al, 2006).

Uno de los retos más importantes, a nivel sanitario, es promover el uso racional de medicamentos en general y de BZD en particular. Minimizar la creciente demanda de psicofármacos y limitar el uso de benzodiazepinas en el anciano se puede intentar desde distintos aspectos como: mejorar la formación en diagnóstico y psicoterapia concienciando a los médicos de una correcta prescripción, rebajar la presión asistencial, mejorar la educación sanitaria a la población, promover la coordinación entre servicios sanitarios potenciando la red de apoyos sociales, realizar controles adecuados para vigilar la renovación de prescripciones y favorecer tratamientos alternativos eficaces (Cook et al, 2007).

Opiodes: en varios estudios se ha demostrado que el consumo de opioides está muy relacionado con alteraciones neurológicas y mentales (Francis et al, 1990), aunque también estas alteraciones podrían ser debidas al propio dolor que padecen los pacientes. Estas alteraciones se deben a un estado de hiperexcitabilidad del sistema nervioso central. El síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides abarca alteraciones cognitivas, confusión y delirio, alucinaciones, mioclonias, convulsiones e hiperalgesia. La confusión y el delirio suelen ser las manifestaciones más habituales, aunque suceden de manera reversible, ya que generalmente los síntomas revierten con la rotación

de opioides, la reducción de dosis, la modulación circadiana, la hidratación o la retirada por completo del opioide (Centeno y Bruera, 1999).

Fármacos con efectos anticolinérgicos: los estudios experimentales y clínicos han demostrado que la disfunción del sistema colinérgico tiene un impacto negativo en el rendimiento cognitivo. La administración de un agente anticolinérgico, como la escopolamina a dosis de 0,4 mg, se ha demostrado que reduce la activación del hipocampo en imágenes de resonancia magnética funcional, y cuando se les da a adultos jóvenes, produce déficit cognitivo característico del envejecimiento como trastornos de atención y praxis, retraso en la memoria, y reducción de la velocidad psicomotora con preservación relativa de la memoria implícita y habilidades lingüísticas y de razonamiento (Drachman et al, 1980; Flicker et al, 1990).

El consumo de fármacos en las personas mayores es elevado, y muchos de los medicamentos comúnmente recetados tienen efectos anticolinérgicos, tales como antieméticos, antiespasmódicos, broncodilatadores, antiarrítmicos, antihistamínicos, analgésicos, antihipertensivos, agentes antiparkinsonianos, corticosteroides, relajantes musculares, medicamentos para la úlcera, y los fármacos psicotrópicos. Además, estos fármacos es probable que tengan un efecto más tóxico en las personas de edad avanzada debido a aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, a un más lento metabolismo y semivida de eliminación, además del mayor consumo de fármacos en esta edad. En las residencias de ancianos de Estados Unidos más del 30% de los residentes de

I. Introducción

edad avanzada toman más de dos fármacos anticolinérgicos, y el 5% toma más de cinco (Feinberg, 1993; Blazer et al, 1983) y se estima que el 51% de la población general utiliza fármacos anticolinérgicos (Mulsant et al, 2003).

En la tabla 12 se muestra la lista de fármacos con efectos anticolinérgicos más usados en personas mayores, adaptada de Mintzer y Bruns (2000).

DROGAS ANTICOLINÉRGICAS	
Antieméticos/Anti-vértigo	Hioscina, dimenhidrinato, meclozina, trimetobenzamida, prometazina, proclorperacina
Antiparkinson	Benzotropina, biperideno, prociclidina, triexifenidil, etopropazina
Antiespasmódicos (gastrointestinales)	Alcaloides de la belladona, bromuro de clidinio, dicicloverina, hiosciamina, escopolamina, propantelina
Antiespasmódicos (genitourinarios)	Oxibutinina, flavoxato, dicyclomina
Drogas antimigraña	Alcaloides de la belladona
Broncodilatadores	Atropina solución, ipratropio
Pre-anestésicos	Hioscina, atropina
Midriáticos/ciclopléjicos	Atropina solución, ciclopentolato, homatropina, tropicamida
DROGAS CON EFECTOS ANTICOLINÉRGICOS	
Antiarrítmicos	Disopiramida, procainamida, quinidina
Antidiarreicos	Difenoxilato de atropina, tintura de Belladona
Antihistamínicos	Difenhidramina, clorfenamina, clemastina, dexclorfeniramina, hidroxina, mepiramina, prometazina
Relajantes del músculo esquelético	Ciclobenzaprina, orfenadrina
Drogas antiulcerosas	Propantelina
Antidepresivos	Amitriptilina, imipramina, doxepina, trimipramina, nortriptilina, protriptilina, maprotilina, clomipramina
Antipsicóticos	Clorpromazina, tioridazina, clozapina, flufenazina, proclorperazina, tiotixeno

Tabla 12. Fármacos con efectos adversos anticolinérgicos utilizados en la edad avanzada (adaptada de Mintzer y Bruns, 2000).

Los mismos autores muestran la actividad anticolinérgica in vitro (10 nm/l) de los 24 medicamentos que más comúnmente son prescritos en Estados Unidos en edades avanzadas (tabla 13), que también son muy consumidos en Europa.

ACTIVIDAD DETECTABLE SIMILAR A ATROPINA (RANGO DE MAYOR A MENOR)	NO DETECTABLE ACTIVIDAD SIMILAR ATROPINA
Cimetidina Prednisolona Teofilina Digoxina Nifedipino Furosemida Ranitidina Dinitrato de Isosorbide Warfarina Captopril Codeína Diazida Dipiridamole	Hidroclorotiazida Propanolol Acido salicílico Nitroglicerina Insulina Metildopa Ibuprofeno Diltiazem Timolol Metoprolol Atenolol

Tabla 13. Actividad anticolinérgica in vitro (10 nm/l) de los 24 medicamentos más comúnmente prescritos en población anciana en USA. (Adaptada de Mintzer y Burns, 2000).

Antidepresivos: Knegtering y colaboradores realizaron una revisión de los antidepresivos y el rendimiento cognitivo, encontrando que los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) influyen de manera muy importante sobre el rendimiento cognitivo (Knegtering et al, 1994).

Los antidepresivos con efectos adversos anticolinérgicos, como los tricíclicos, deberían ser utilizados con precaución en las personas mayores

(Wesnes et al, 1989). Los fármacos con propiedades anticolinérgicas, como nortriptilina, maprotilina y amitriptilina pueden empeorar diferentes aspectos de la memoria. Así, concentraciones altas de nortriptilina en sangre se correlacionan con un mayor deterioro cognitivo. Amitriptilina empeora la atención y la capacidad de concentración (Knegtering et al, 1994). En torno a un 5% de los pacientes que consumen amitriptilina o imipramina sufren estas reacciones adversas (Lipowski, 1990).

Por el contrario, los más utilizados actualmente, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRRS), parecen presentar menos alteraciones neurológicas, salvo cuando se combinan con los IMAO, dando lugar a lo que se conoce como “síndrome serotoninérgico”. Los síntomas más comunes son: confusión, agitación motora, temblor, inestabilidad hemodinámica y fiebre. Los ancianos son particularmente vulnerables a este síndrome, y frecuentemente reciben tratamiento con varias drogas con efecto serotoninérgicos, lo que los coloca en una situación de mayor riesgo. El síndrome serotoninérgico se relaciona frecuentemente con el uso de combinación de antidepresivos, en especial los IRSS. La utilización de buspirona (agonista serotoninérgico) con IRSS, trazodona, venlafaxina y mirtazapina también se ha relacionado con este síndrome (Lantz, 2006).

En cuanto a la posible influencia de los antidepresivos agrupados dentro de “*otros antidepresivos*” sobre el rendimiento cognitivo, hemos buscado antecedentes de cada uno de ellos individualmente. Así, reboxetina, que actúa selectivamente sobre la recaptación de noradrenalina, parece tener diferentes efectos adversos que los fármacos que actúan predominantemente

sobre la recaptación de serotonina, y no causa deterioro cognitivo significativo (Tanum, 2000). Venfalexina, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina parece empeorar el rendimiento en alerta (O'Hanlon et al, 1998), sin embargo, un reciente estudio con individuos sanos, múltiples dosis de venlafaxina no influyeron sobre las funciones cognitivas (Siepman et al, 2008).

Mianserina y trazodona empeoran la atención y la capacidad de concentración (Knegtering et al, 1994). Mirtazapina puede ejercer una influencia favorable sobre las funciones cognitivas asociadas con el córtex prefrontal en pacientes deprimidos (Borkowska et al, 2007).

En cuanto a duloxetina y aunque por lo general cualquier fármaco psicoactivo podría deteriorar las habilidades de juicio, funciones mentales o motoras, no se ha demostrado en estudios controlados que la duloxetina deteriore el desempeño psicomotor, la función cognitiva o la memoria, sin embargo si que está asociada a sedación. En un trabajo reciente que compara los efectos de escitalopram, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, y duloxetina, inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, sobre la atención y funciones ejecutivas en pacientes con trastorno depresivo mayor, se obtiene que ambos tratamientos mejoran la memoria de trabajo, así como la atención y todas las funciones ejecutivas, pero las funciones cognitivas de los pacientes con depresión no mejoran lo suficiente para alcanzar los niveles de rendimiento de los sujetos control. Sin embargo, ambos tratamientos presentan la misma eficacia en la mejora de la atención y funciones ejecutivas restantes (Herrera-Guzmán et al, 2009).

Antipsicóticos: Los fármacos neurolépticos convencionales han sido ampliamente utilizados en el tratamiento de los síntomas de la conducta y síntomas psicológicos de la demencia (Yeager et al, 1995; Sunderland,1996; Herrmann et al,1996), a pesar de la carencia de estudios controlados en el uso de estos fármacos en estas circunstancias (Stoppe et al, 1999). Sustanciales diferencias existen entre los neurolépticos convencionales con respecto a la actividad anticolinérgica; clorpromazina y tioridazina tienen la actividad anticolinérgica más alta en los modelos de experimentación (Bolden et al, 1992), con considerables efectos secundarios (Golf y Schader, 1995). Haloperidol tiene menor afinidad por los receptores muscarínicos y el riesgo de efectos secundarios anticolinérgicos es bajo, pero los síntomas extrapiramidales son más molestos. Bajas dosis de estos fármacos han sido recomendadas para personas de edad avanzada, aunque estas bajas dosis podrían limitar su eficacia.

Los nuevos antipsicóticos han sido extensamente estudiados en gente joven, sobre todo para el tratamiento de la esquizofrenia, pero la mayoría de estos fármacos no tienen estudios controlados en personas mayores. Una excepción es la risperidona, la cual ha sido comparada con placebo en dos ensayos clínicos en pacientes mayores con demencia (Katz et al, 1999). Risperidona es el único antipsicótico nuevo registrado para esta indicación en algunos países. No ha sido medida su actividad anticolinérgica y no se conoce en la bibliografía la aportación de efectos secundarios anticolinérgicos en las personas mayores (Katz et al, 1999). En contraste,

clozapina tiene marcada actividad anticolinérgica y está asociada con profundos efectos secundarios anticolinérgicos (Kumar, 1997).

Antagonistas de los receptores de histamina H₂ (anti-H₂): han sido asociados con toxicidad aguda en el SNC, siendo la cimetidina el fármaco más estudiado. Aun así, no hay diferencias con el resto de anti-H₂ (Cantó y Korek, 1991). Dos estudios concluyen que el consumo de estos fármacos ejerce una influencia negativa sobre la función cognitiva (Hanlon et al, 2004) y puede ser factor de riesgo para desarrollar deterioro cognitivo (Boustani et al, 2007).

La mayoría de estos efectos son observados en ancianos pero, en general, se consideran alteraciones reversibles y su consumo supone un leve riesgo de sufrir deterioro cognitivo.

Antihistamínicos H₁: el uso de antihistamínicos tradicionales como difenhidramina, clorfeniramina, triprolidina y prometazina ha sido a menudo asociado con numerosos efectos adversos entre los cuales destaca la sedación (Brookhuis et al, 1993; Goetz et al, 1991; Mattila et al, 1986).

Las propiedades sedantes de los antihistamínicos clásicos han sido causa de accidentes durante la conducción y el trabajo y contribuye a un declive de la productividad y la eficiencia. Estos efectos se deben a que atraviesan la barrera hematoencefálica y a la unión a los receptores H₁ de la histamina en el cerebro. Tagawa y colaboradores demostraron que el deterioro cognitivo inducido por clorfeniramina fue paralelo a la ocupación de los recetores H1 de la histamina (Tagawa et al, 2002).

El desarrollo de antihistamínicos de segunda generación dio lugar a principios activos con muchos menos efectos sedantes y anticolinérgicos. Se ha investigado el efecto de la ebastina sobre el desarrollo cognitivo en sujetos sanos, comparándola con placebo y clorfeniramina. Los resultados mostraron que ebastina a la dosis de 10 mg no producía sedación ni deterioro del SNC mientras que clorfeniramina incluso a la baja dosis de 2 mg, mostró efectos sedantes (Tagawa et al, 2002).

La acción de fexofenadina sobre las funciones psicomotoras y cognitivas, se comparó con placebo, loratadina y prometazina, antihistamínicos conocidos por presentar efectos sobre la función psicomotora y cognitiva. Los resultados mostraron que fexofenadina no mostró diferencias significativas respecto al placebo sobre el desarrollo psicomotor y la función cognitiva. Por el contrario, el control positivo, prometazina, produjo deterioro cognitivo y de la función cognitiva. La loratadina incluida en este estudio como control negativo dio resultados que están de acuerdo con estudios previos que demuestran la ausencia de efectos sobre el SNC a dosis de 10 mg (Hindmarch et al, 1999).

Otros estudios demostraron que cetirizina (Hindmarch et al, 2001; Shamsi et al, 2001) y levocetirizina (Hindmarch et al, 2001), antihistamínicos de segunda generación, carecían de efectos adversos sobre la función psicomotora y cognitiva.

Corticoides: se conoce que la hipercortisolínemia endógena sostenida, como la encontrada en la depresión, enfermedad de Cushing o en los humanos

ya de cierta edad, se asocia a menudo con deterioro de la memoria (Lupien et al, 1998; Rubinow et al, 1984; Seeman et al, 1997; Starkman et al, 1992). Es más, la terapia glucocorticoide prolongada, ampliamente utilizada en la práctica clínica, se sabe que induce déficits cognitivos (Bermond et al, 2005; Brown et al, 2004; Keenan et al, 1996). Estudios en animales y humanos que investigan las bases neurológicas de tales déficits de memoria sugieren que la exposición crónica a los glucocorticoides puede causar deterioro de la memoria declarativa vía acumulativa y una influencia perjudicial duradera sobre la función del hipocampo, que incluye alteración de la densidad de receptores adrenoesteroides, contenido en neurotransmisores y atrofia dendrítica (Brown et al, 2004; Joëls, 2001).

Por otro lado, mientras los glucocorticoides administrados de forma aguda, es sabido que, dependiendo de la dosis, mejoran la memoria de retención (Buchanan y Lovallo, 2001; Roozendaal, 2000), está bien establecido que niveles sumamente elevados de glucocorticoides en el momento del ejercicio de retención empeoran la recuperación o el rescate de la información previamente adquirida (Buchanan et al, 2006; De Quervain et al, 1998, 2000). Por ejemplo, una única administración de cortisona (25 mg) 1 hora antes del test de retención, empeora el recuerdo libre de palabras que han sido aprendidas 24 horas antes (De Quervain et al, 2000). Tales efectos agudos de los corticoides sobre la memoria de rescate o recuperación está limitada al tiempo en que los niveles de hormona circulante están elevados (De Queervain et al, 1998) y se sabe implican al hipocampo (Oei et al, 2007).

b) Fármacos posibles factores protectores.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): son fármacos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos que actúan bloqueando la síntesis de prostaglandinas, con efectos similares a los de los corticoides pero sin las consecuencias secundarias de estos. Su uso está muy extendido, con múltiples principios activos e indicaciones dentro de cada subgrupo. Una posible indicación que se encuentra en fase de investigación es el tratamiento de la EA, pues hay indicios que invitan a pensar que pueden resultar eficaces.

La inflamación puede ser un importante mecanismo subyacente de la demencia y el deterioro cognitivo en los ancianos. La inflamación se ha implicado en la cascada neuropatológica que conduce al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y otras formas comunes de demencia en la vejez. Estas observaciones han llevado a estudios epidemiológicos observacionales para definir la asociación de los marcadores inflamatorios sistémicos y cerebrales en el deterioro cognitivo y la demencia. Además, los ensayos clínicos se han llevado a cabo para elucidar mejor el posible papel de los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) en la prevención o ralentización de la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Los AINES son prometedores para prevenir la demencia si se administran en una ventana de tiempo adecuado durante la fase de inducción de la demencia y en los sujetos con la apolipoproteína E (APO_E) alelos ε4 (Gorelick, 2010).

Desde el punto de vista neuropatológico la EA se caracteriza por depósitos de beta-amiloide (Abeta) y ovillos neurofibrilares rodeados por

células inflamatorias (microglía) (Stalder et al, 1999). La respuesta inflamatoria se asocia con la pérdida de neuronas adyacentes a las placas de Abeta (Kalaria, 1999). Se ha comprobado que tanto la ciclooxigenasa 1 (COX-1) como la ciclooxigenasa 2 (COX-2) potencian la generación de Abeta mediante mecanismos que implican actividad de la γ -secretasa (Qin et al, 2003). La γ -secretasa es una enzima que cliva la Proteína Precursora de Amiloide (PPA) necesaria para generar Abeta. Los estudios observacionales han coincidido en señalar que el uso prolongado de AINEs reduce el riesgo de desarrollar EA y retrasa la instauración de la enfermedad.

La primera noción de que el uso prolongado de AINEs podía reducir el riesgo de EA procede de la observación de la escasa prevalencia de demencia que se da entre pacientes con artritis reumatoide. Desde entonces varios estudios epidemiológicos han sugerido que el uso prolongado de AINEs podría reducir el riesgo de EA (Cornelius et al, 2004).

El mecanismo de acción tanto de COX-1 como de COX-2 es potenciar la actividad de la γ secretasa favoreciendo la producción de Abeta. Por tanto los inhibidores de las ciclooxigenasas podrían reducir este efecto. Se intuye que aquellos AINEs capaces de reducir la formación de Abeta alteran la distancia existente entre PPA y la presenilina1 (que forma parte del complejo de la γ -secretasa), sugiriendo que algún cambio alostérico en la relación de estas dos moléculas podría provocar una modulación de la actividad de la γ -secretasa de forma que genera fragmentos más cortos y menos tóxicos (Lleó et al, 2004).

Recientemente se ha involucrado al receptor y activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ) en la modulación de la producción de Abeta; ya que este receptor, que puede ser activado por los AINEs, reduce la transcripción génica de la β -secretasa (Sastre et al, 2006). Sin embargo, estos resultados no son concluyentes e igualmente encontramos autores que no opinan igual (Szekely et al, 2007), puesto que la mayoría de éstos se refieren a ensayos in vitro y no a ensayos clínicos controlados en humanos.

En un ensayo realizado para determinar si el tratamiento con un inhibidor selectivo de la COX-2 (rofecoxib) o con un AINE clásico no-selectivo (naproxeno) es eficaz para ralentizar el declinar de pacientes con EA leve y moderada, ninguno de los dos AINE resultó eficaz (Aisen y et al, 2003).

Con la evidencia actual, quedan muchas preguntas por resolver, la discusión sobre si la neuroinflamación en la EA es una causa o condición resultante de esta enfermedad todavía es tema de debate. La inflamación en el cerebro se caracteriza por la activación de células gliales (astrocitos y microglia) y de expresión de mediadores inflamatorios clave, así como de radicales libres neurotóxicos. Se ha sugerido que la neuroinflamación se asocia con trastornos neurodegenerativos, tanto agudos (derrame cerebral) como crónicos (esclerosis múltiple, EA). En el SNC la microglia son los fagocitos del sistema inmunitario innato, la microglia activada se encuentra en estrecha proximidad anatómica con las placas seniles de la EA, las cuales liberan citoquinas proinflamatorias y otros mediadores inmunes que crean un ambiente neurotóxico que conduce a la progresión de la enfermedad de Alzheimer (Akiyama et al, 2000, Wyss-Coray, 2006). Asimismo se ha visto

que la prostaglandina E₂ se encuentra elevada en la EA, por tanto los AINES que bloquean la síntesis de prostaglandina E₂ podrían ser beneficiosos sobre todo en las primeras etapas de la enfermedad (Lee et al, 1999; Fiebich et al, 1997). Esta afirmación se ve reforzada por estudios de cultivos gliales que indican que las prostaglandinas, particularmente la prostaglandina E, altera la producción de isoleuquinas, quimiocinas y activador del proliferador de peroxisomas (APP), además de que niveles altos de ciclooxigenasa-2 (COX-2) intraneuronales pueden contribuir a la muerte neuronal por la producción de radicales libres (Pasinetti, 1998).

Para terminar, muchas líneas de evidencia muestran que la neuroinflamación producida por A β es un evento temprano en la EA, como el incremento de la activación microglial que se ha observado en etapas muy tempranas de la EA y desaparecido con el tiempo (Vehmas et al, 2003). El hecho de que la neuroinflamación ocurre al inicio de la EA, podría explicar por qué el tratamiento antiinflamatorio parece ser más eficaz como preventivo o en las etapas tempranas de la enfermedad que cuando la enfermedad de Alzheimer está ya establecida.

Antihipertensivos: en cuanto a su uso, conocemos que la hipertensión es uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular y está también estrechamente relacionada con el declive cognitivo y la demencia. Muchos estudios longitudinales han mostrado que la función cognitiva es a menudo inversamente proporcional a los valores de tensión arterial medidos en los 15 o 20 años anteriores a la demencia (Hanon et al, 2005) y que la hipertensión es un factor de riesgo de deterioro cognitivo y

demencia vascular (Vicario et al, 2005), de manera que es posible que la hipertensión arterial juegue un papel en la patogenia del deterioro cognitivo (Paglieri et al, 2004). Incluso se habla de que las personas con el alelo Apo-E epsilon4 podrían beneficiarse cognitivamente del tratamiento con antihipertensivos (Hestad y Engedal, 2006). Sin embargo, otro estudio se plantea si el tratamiento de la hipertensión disminuye el grado de declive cognitivo, encontrando que la reducción de la presión sanguínea disminuía un 11% el riesgo relativo de demencia en pacientes sin enfermedad cerebrovascular anterior, pero este efecto no fue estadísticamente significativo (Mc Guinness et al, 2006).

Sobre qué tipo de antihipertensivos podrían resultar más eficaces, son numerosos los estudios que intentan establecer una relación entre el uso de distintos antihipertensivos y la función cognitiva.

Seis grandes ensayos aleatorizados de fármacos antihipertensivos incluyen una evaluación de la función cognitiva y demencia (SHEP 1991; Diener et al 2008; Forette et al, 1998; Lithell et al, 2003; Peters et al, 2008; Tzourio et al, 2003). Cuatro de estos estudios informaron que el tratamiento antihipertensivo no tuvo efecto claro en el riesgo de demencia (SHEP 1991) y/o la función cognitiva (Diener et al, 2008; Lithell et al, 2003; Peters et al 2008). Sin embargo, un estudio reportó un beneficio sobre el riesgo de demencia (Forette et al, 1998) y otro reportó un efecto positivo en el riesgo de demencia tras un ictus (Tzourio et al, 2003).

En el estudio SHEP (Programa de hipertensión sistólica en personas mayores), una tasa similar de demencia se encontró en el grupo que recibía

tratamiento activo con un diurético y/o beta-bloqueante (1,6%) y el grupo placebo (1,9%).

El estudio sobre la cognición y el pronóstico en el anciano (SCOPE) (Lithell et al, 2003) fue diseñado para evaluar el efecto del tratamiento con un ARA II con o sin diurético, sobre la función cognitiva en 4937 ancianos hipertensos y sin demencia, pero no se obtuvo ningún beneficio a favor del tratamiento antihipertensivo. Aunque se había previsto inicialmente como un ensayo de un ARA II versus placebo, durante el estudio y por razones éticas, se administraron los fármacos antihipertensivos a los pacientes del grupo control. Por lo tanto, las diferencias de presión arterial y la potencia del estudio entre los grupos fueron reducidas. Un nuevo análisis post hoc de los datos de los pacientes que no recibieron tratamiento antihipertensivo adicional después de la aleatorización, mostró evidencia de efectos más fuertes sobre los eventos cardiovasculares pero no sobre la cognición y demencia (Lithell et al, 2004).

3. DETECCIÓN DE DETERIORO COGNITIVO LEVE.

3.1. TEST DE CRIBADO, RASTREO COGNITIVO O SCREENING.

El término “test psicométrico” frecuentemente aplicado en la comunidad científica americana, es un término que se ha ido extendiendo en nuestro país (Peña-Casanova et al, 2007). Sin embargo no es un término muy preciso ya que cualquier instrumento que trata de medir algún constructo

psicológico tiene carácter psicométrico (Contador et al, 2010). Por lo que en este apartado y siguiendo las recomendaciones de la sociedad española de neurología hablaremos de “test de cribado”, “rastreo cognitivo” o “screening” para referirnos a un grupo de pruebas que evalúan de forma breve las funciones cognitivas de los pacientes.

Sin embargo, la interpretación de los resultados requiere de un conocimiento de los valores normativos y del método de aplicación de las pruebas cognitivas utilizadas, además de conocer las diferencias existentes entre las normas comparativas y las normas diagnósticas (Smith e Ivnik, 2003). Las normas comparativas son las que se usan para medir el funcionamiento cognitivo de un individuo respecto a un grupo de individuos similares y sus valores resultantes clasifican el rendimiento de los sujetos en percentiles o desviación estándar (DE) respecto a una curva de normalidad, es decir, reflejan el grado de rendimiento. Las normas diagnósticas, por el contrario, se utilizan en pruebas que permiten diferenciar si un determinado individuo pertenece a un grupo clínico definido o concreto. Las pruebas o test que se basan en normas diagnósticas ofrecen puntos de corte que, habitualmente, permiten discriminar, con diferentes valores de sensibilidad y especificidad, entre sujetos sanos y enfermos. Es decir, las normas diagnósticas establecen la probabilidad de tener una determinada enfermedad y su validez discriminativa se expresa habitualmente a través de una curva ROC (Receiver Operating Characteristic) junto con los índices de sensibilidad y especificidad. El área bajo la curva ROC oscila entre los valores 0,5 (no discriminativa) y 1 (perfecta discriminación).

Una prueba comparativa tiene mayor utilidad para definir el grado de afectación de un dominio y una prueba diagnóstica tiene mayor utilidad para definir la probabilidad de estar ante una determinada enfermedad (Molinuevo, 2007).

A su vez, básicamente, los test de rastreo cognitivo se pueden dividir en generales, evalúan diferentes funciones cognitivas obteniendo una puntuación global y correspondería generalmente a pruebas diagnósticas, y específicos, evalúan una función cognitiva particular y correspondería generalmente a normas comparativas. Actualmente se ha establecido también test de rastreo de un subtipo determinado de DCL.

Hasta el momento, no se ha propuesto en ningún país la detección sistemática en la población de pacientes con deterioro cognitivo en atención primaria, quizás por la limitada eficacia de los tratamientos disponibles, a pesar de que se sabe que el porcentaje de casos no diagnosticados es elevado (Bermejo-Pareja, 2003). En general, sí se recomienda la búsqueda de casos, que consiste en un cribado activo en AP ante la detección de un factor de riesgo de demencia: quejas de la pérdida de memoria, declive cognitivo o funcional. Sin olvidar que el diagnóstico de la demencia es clínico, con un papel hasta la fecha limitado de los marcadores biológicos, y requiere una considerable cantidad de tiempo para recabar la información necesaria de la anamnesis y la exploración. Además, en la mayoría de los casos la instauración de la demencia es gradual y puede resultar difícil de distinguir de entidades como el envejecimiento normal, la depresión o la baja inteligencia

previa. Por ello, en muchas ocasiones, requiere tras la aplicación de los test de cribado y el diagnóstico clínico un seguimiento en el tiempo.

En la tabla 14 se especifican las pruebas de rastreo cognitivo que gozan de mayor reconocimiento internacional en atención primaria (AP) y han sido validadas con población española (excepto Mini-Cog).

TEST DE RASTREO COGNITIVO GENERAL	TEST DE RASTREO COGNITIVO ESPECÍFICO
MMSE: con dos versiones: MMSE versión Normacoderm de Blesa y MEC (Mini Examen Cognitivo) de Lobo	MIS (Memory Impairment Screening)
Test del reloj	Test de alteración de memoria M@T
SPMSQ (Short Portable Mental Status Questionnaire) de Pfeiffer	Test de las fotos
Test de los siete minutos	Eurotest
Mini-Cog	Abbreviated Mental Test de Hodkinson (AMT)
Evaluación cognitiva de Montreal	Test de Fluidez verbal
Prueba Cognitiva de Leganes (PCL)	
Abbreviated Mental Test (AMT) de Hodkinson	

Tabla 14. Principales test de rastreo cognitivo en AP.

3.1.1.- Test de rastreo cognitivo general.

Tienen la finalidad de hacer un cribado del estado cognitivo general del sujeto, explorando las diversas funciones cognitivas superiores.

3.1.1.1. Minimental State Examination (MMSE).

Fue introducido en 1975 por Folstein y colaboradores, y desde entonces el MMSE ha sido el test cognitivo más utilizado en el mundo, y ésta es probablemente su mayor ventaja, ya que se trata de un test breve y estructurado estudiado en diferentes poblaciones y para diferentes funciones como es el cribado de demencia en AP y especializada, conocimiento del grado de severidad de la enfermedad, la evolución de los cambios en la enfermedad a lo largo del tiempo y la respuesta al tratamiento (Tombaugh y McIntyre, 1992).

El MMSE presenta, además, la ventaja de que evalúa más dominios cognitivos que otros test breves, con un total de 30 puntos, en concreto valora la orientación (10 puntos), fijación (3), concentración y cálculo (5), memoria (3), lenguaje (8) y praxis constructiva (1). Presenta como desventaja el no poder ser aplicado a analfabetos, sensibilidad escasa en los estadios leves de demencia y la influencia del nivel cultural que obliga a hacer correcciones (Blesa et al, 2001). El tiempo de administración es variable, en torno a 10 minutos. El MMSE ha sido bien estudiado en nuestro medio por diferentes grupos, tanto en adaptaciones de la versión original de 30 puntos (Blesa et al, 2001; Manubens et al, 1998) como en versiones con ligeras modificaciones (Bermejo et al, 1999; Lobo et al, 1999).

Las dos variantes del MMSE de Folstein, que más se utilizan en nuestro país, son el MMSE de Blesa versión NORMACODERM que tiene una puntuación de 30 y una bonificación máxima adicional de +2, en individuos con años de escolaridad \leq a 8 y con edad $>$ de 75 años, con un punto de

corte de 24/25. Son posibles casos, pacientes con puntuación ≤ 24 . La sensibilidad del test de Blesa es de 0,87 y su especificidad de 0,89 para la demencia tipo Alzheimer. El MMSE está fuertemente influido por las variables sociodemográficas. Este hecho otorga especial importancia a los trabajos que, en la práctica clínica, ajustan un punto de corte (PC) por edad y años de escolaridad, como la versión NORMACODERM de Blesa.

La otra variante del MMSE utilizada en España, es el Miniexámen Cognoscitivo de Lobo (MEC) (Lobo et al, 1999). La primera versión del MEC era cuantitativamente (MMSE=30 puntos y MEC= 35) y cualitativamente (el MEC añadía las tareas de dígitos y abstracción) diferente al MMSE, lo que se tradujo en algunos estudios como falta de concordancia entre ambos test para detectar el deterioro cognitivo en la población de AP (Vinyoles et al, 2002). La versión actualizada del MEC incluye ya los 30 puntos, similar a la versión original del MMSE de Folstein, por lo que permite comparar los resultados obtenidos en otras poblaciones. Aunque persisten algunas diferencias, por ejemplo, en la tarea de atención- concentración calcular “30 menos 3” (MEC) parece más fácil que “100 menos 7” de la versión original de Folstein (Contador et al, 2010).

Otra versión de la prueba, el MMSE-37, fue un proyecto multicéntrico de la Organización Mundial de la Salud (WHO AAD Project, Proyecto OMS- demencias asociadas a la edad) (Amaducci et al, 1991) que requería instrumentos transculturales comparables entre países y realizable en poblaciones con bajo nivel cultural. El MMSE-37 se validó para el cribado de demencia en un estudio multipaís (España, Malta y Chile) (Baldereschi et al,

1994). No obstante, su aplicación ha sido muy limitada en estudios poblacionales en España.

3.1.1.2. Test del reloj.

El test del reloj es una prueba sencilla y de aplicación rápida, ampliamente utilizada para el cribado de la demencia, que proporciona información sobre múltiples dominios cognitivos (comprensión, concentración, memoria visual y abstracción, planificación, inhibición de respuesta y visuoconstrucción) (Shulman, 2000). Existe una versión española con una puntuación máxima de 10 que ha demostrado buena sensibilidad y especificidad para la demencia tipo Alzheimer en fase leve (Cacho et al 1999). Así, una puntuación inferior a 6 puntos permite una eficacia global del 93% para discriminar entre pacientes con enfermedad de Alzheimer leve (Clínica Dementia Rating, CDR = 1) y los sujetos sanos. No obstante, el escaso tamaño de la muestra utilizada y la ausencia de otros test cognitivos establecidos para comparar su eficacia limitan las conclusiones obtenidas. Por otra parte, aunque sus características psicométricas (fiabilidad interobservadores y validez de constructo) son aceptables (Cacho et al, 2005), presenta dificultad en la interpretación de los criterios y el modo de aplicación del test, sin diferencias en su validez clínica a favor de unos u otros (Martínez-Arán et al, 1998; Fuentes-Pérez et al, 2008). Probablemente si se compararan los criterios españoles con otros criterios internacionales, ayudaría a validar sus propiedades psicométricas.

3.1.1.3. Short Portable Mental Status Questionnaire de Pfeiffer.

El Short Portable Mental Status Questionnaire de Pfeiffer (SPMSQ) también denominado test de Pfeiffer, evalúa orientación (temporal y espacial), atención y memoria (reciente y remota) y cálculo simple (puntuación máxima (PM) = 10 puntos) (Pfeiffer, 1975). La brevedad del test (2-3 minutos) y la escasa influencia de variables socioculturales lo convierten en una herramienta de interés para AP y estudios poblacionales. La prueba ha obtenido una sensibilidad del 85,7% y una especificidad del 78,9% para la demencia –criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) con un PC ≥ 3 puntos (1 punto = 1 error) (Martínez de la Iglesia et al, 2001), pero el estudio no revela la gravedad de los pacientes con demencia. Otras investigaciones han obtenido una área bajo la curva ROC de 0,91 (PC ≤ 7 ; sensibilidad = 0,83 y especificidad = 0,90) para pacientes con demencia leve (Carnero-Pardo y Montoso-Rios, 2004); sin embargo, su sensibilidad para la EA ha sido baja en algún estudio realizado en la comunidad (Albert et al, 1991).

Algunos trabajos han encontrado que la edad explica un porcentaje significativo de la varianza del test, no siendo así en el caso de la educación (Martínez de la Iglesia et al, 2001). Sin embargo, este mismo estudio reveló que un PC de 4 puntos mejora la sensibilidad (92%) y especificidad (84%) del test en sujetos analfabetos. Versiones reducidas de la prueba (5-7 ítems) han logrado eliminar el efecto de la educación en los ítems y demuestran buena concordancia con la versión original en la detección de personas bajo sospecha de demencia (Gornemann et al, 1999).

3.1.1.4. Test de los siete minutos.

Su capacidad para discriminar entre el deterioro cognitivo asociado a la edad y la EA en estadios leves o muy leves, lo convierten en un test útil tanto en AP como en atención especializada. El test se compone de una serie de pruebas independientes entre sí, como orientación temporal, memoria episódica, fluidez verbal y test del reloj. El estudio realizado por Del Ser y colaboradores aporta los datos normativos en una muestra de 416 ancianos españoles (edad media = $79,0 \pm 9,2$ años) residentes en la comunidad. Los valores de sensibilidad (95%) y especificidad (99%) para la detección de demencia ($n = 48$) fueron óptimos (Del Ser et al, 2004). No obstante, el nivel de escolaridad de los sujetos fue bajo (más del 35% no tenía estudios), no existen valores del test en ancianos con una edad inferior a 70 años y el estado de los pacientes con demencia oscila en el rango de moderado-grave (MMSE = $8,67 \pm 8,37$) (Contador et al, 2010).

Se estableció, originalmente, como un test ideal en AP, con un tiempo de aplicación de siete minutos, pero otros estudios han resaltado que su tiempo medio de aplicación asciende a más de $15 \pm 4,2$ min en pacientes con EA leve (MMSE= $20,56 \pm 4,18$)(Meulen et al, 2004). Este hecho y la complejidad en su corrección hacen que no sea un test especialmente recomendado en AP. Además, su sensibilidad y especificidad disminuyen en los estadios leves de la demencia (Meulen et al, 2004; Skjerve et al, 2008).

3.1.1.5. Mini cog.

La brevedad (tres minutos) y la sencillez de este test, que incluye el test del reloj (valoración cualitativa: patológico frente a normal) y una prueba de recuerdo demorado de tres palabras no relacionadas permite clasificar al sujeto como posible demente o no demente. En una muestra de 249 ancianos, con características sociodemográficas y culturales heterogéneas, ha demostrado una sensibilidad del 99% y una especificidad del 96% para la demencia moderada (MMSE = $14,1 \pm 6,7$). A pesar de su sencillez, su validez clínica es similar a la del MMSE y parece estar menos sesgado para personas con bajo nivel de escolaridad (Contador et al, 2010). A pesar de no haberse validado con población española, parece que los aspectos lingüísticos y la educación no influyen en la puntuación del test (Borson et al, 2000).

3.1.1.6. Evaluación cognitiva de Montreal.

La prueba evalúa múltiples dominios cognitivos de manera breve (10 minutos): memoria episódica, habilidad visuoespacial, función ejecutiva, atención-concentración, lenguaje y orientación. El estudio original (Nasreddine et al, 2005), demostró unos valores excelentes de fiabilidad test-retest y validez de constructo, y una mejor capacidad que el MMSE para la detección de la EA leve (el 100% frente al 78%). Particularmente, la evaluación cognitiva de Montreal, en comparación con el MMSE, resultó ser especialmente sensible en la detección de pacientes con alteración cognitiva leve. Sus propiedades psicométricas han sido validadas en España por Lozano y colaboradores, con buena discriminación para pacientes con demencia (89%). Sin embargo, el estudio no especifica el estadio de la

demencia, y la efectividad en la detección de la alteración cognitiva leve, en comparación con el estudio original, fue más baja (69% frente a 90%) (Lozano et al, 2009).

3.1.1.7. Prueba cognitiva de Leganés.

Este test procede de un estudio longitudinal con población española (edad ≥ 70 años y un 68% sin estudios primarios), que evalúa la orientación, denominación y memoria (PM = 32) (De Yébenes et al, 2003). A pesar de que la influencia de las variables educativas es baja ya que no requiere habilidades complejas, parece que la edad, el analfabetismo, ser hombre y las bajas condiciones socioeconómicas se asocian con peores puntuaciones en la prueba (Zunzunegui et al, 2000). Un punto de corte menor o igual a 22 puntos alcanzó buenos valores de sensibilidad (93,9%) y especificidad (94,7%) para la demencia moderada-grave (MMSE = $8,9 \pm 8,5$), y ligeramente inferiores en el deterioro cognitivo asociado a la edad (sensibilidad = 0,8 y especificidad = 0,9). La prueba correlaciona el deterioro cognitivo con diferentes patologías (por ejemplo, hipertensión, accidentes cerebrales vasculares), pero presenta valores bajos de consistencia interna ($\alpha = 0,7$) y fiabilidad interobservadores (coeficiente de correlación = 0,79). El inconveniente más destacado es el tiempo de aplicación, que puede superar los 10 minutos, por lo que se necesitarían estudios, de los componentes más discriminativos del test, para su utilización en AP (Contador et al, 2010).

3.1.2. Test de rastreo cognitivo específico.

3.1.2.1. Memory Impairment Screening.

Permite evaluar la memoria episódica verbal (recuerdo libre y facilitado de palabras) en 4-5 minutos y con poca influencia de la edad y escolaridad (Buschke et al, 1999; Böhm et al, 2003). Su relación coste-efectividad lo hace especialmente recomendable en AP con una capacidad discriminativa del 94% en la demencia leve (MMSE = $21,2 \pm 4,2$) (Böhm et al, 2005). Un punto de corte de 4 puntos obtuvo una eficacia del 97% para la EA incipiente (sensibilidad = 0,86 y especificidad = 0,96). No obstante, el deterioro cognitivo de los pacientes con demencia resultó muy heterogéneo (rango MMSE = 7-30), lo cual maximizó la discriminación del test. La fiabilidad del test y su valor predictivo positivo (rango: 48-66%) para prevalencias poblacionales inferiores al 10% fueron bajas. Por contra, su valor predictivo negativo resultó muy satisfactorio ($\geq 94\%$) para todas las prevalencias basales estimadas.

En el estudio posterior de Böhm y colaboradores la edad y la escolaridad si parecen tener influencias significativas en la puntuación del *Memory Impairment Screen* (Böhm et al, 2005). Ha sido validado en España en tres unidades especializadas en deterioro cognitivo (Pérez-Martínez et al, 2005; Böhm et al, 2005; Barrero-Fernández et al, 2006). Sus principales ventajas son la facilidad de aplicación y la brevedad y su principal inconveniente es que no puede aplicarse a analfabetos y sólo evalúa memoria (Contador et al, 2010).

3.1.2.2. Test de alteración de memoria (M@T).

Es un test breve (cinco minutos) que se ha diseñado y validado para la detección de deterioro cognitivo leve amnésico y EA en fases iniciales (Rami et al, 2009; 2010). Evalúa memoria verbal episódica y semántica, cuyo análisis por separado ofrece información adicional puesto que la alteración de la memoria episódica contribuye a distinguir sujetos con deterioro cognitivo leve amnésico de controles, mientras que la alteración de la memoria semántica diferencia deterioro cognitivo leve de enfermedad de Alzheimer. Los puntos de corte establecidos son de 37 para el DCL (sensibilidad 0,96 y especificidad 0,79) y 28 para diferenciar, por un lado, la EA temprana de los ancianos cognitivamente sanos (sensibilidad=0,92 y especificidad= 0,98) y por otro lado, la EA temprana del DCL (sensibilidad=0,87 y especificidad=0,82). La capacidad del test para discriminar entre pacientes con DCL no amnésico o formas atípicas de la EA aun no se ha establecido (Contador et al, 2010)

3.1.2.3. Test de las fotos.

Se trata de una variante del Memory Impairment Screen, aplicable a población analfabeta. El tiempo de aplicación es breve (cuatro minutos), consiste, en una primera fase, en verbalizar seis fotos, en color, de objetos reales comunes y colocados en posición prototípica y se solicita al participante que las nombre de forma consecutiva como el observador las va señalando. Ha demostrado una buena validez discriminativa (VD 94%; sensibilidad 0,93 y especificidad 0,8) en estadios leves de demencia, superando al MMSE (VD 89%) y al test del reloj (VD 78%) (Carnero-Pardo y

Montoro-Ríos, 2004a). El test, en la segunda fase, va acompañado de una tarea de denominación y otra de fluidez, puntuadas de forma independiente para aumentar su validez discriminativa.

Estudios posteriores han confirmado su excelente validez discriminativa y la ausencia de un efecto debido a la edad o la escolaridad, no siendo así en el caso del sexo, donde las mujeres puntuaron peor que los hombres (Carnero-Pardo et al, 2007a). Así, un punto de corte de 25/26 puntos fue el que mejor diferenció a los pacientes con demencia (criterios del DSM-IV texto revisado, sensibilidad = 0,88 y especificidad = 0,9), mientras que para el DCL se obtuvo una puntuación de 28/29 puntos (sensibilidad = 0,9 y especificidad = 0,9). La validez de constructo y validez predictiva del test parece adecuada. Otros autores proponen un nuevo análisis de las curvas ROC (demencia frente a ancianos sanos, demencia frente a deterioro cognitivo, y deterioro cognitivo frente anciano sano) antes de concluir la validez predictiva del test (Contador et al, 2010).

3.1.2.4. Eurotest.

El test se basa en el conocimiento del participante en los billetes y monedas de curso legal. Incluye tareas de lenguaje, memoria, cálculo, capacidad de abstracción y función ejecutiva; con una puntuación máxima de 35 puntos. El tiempo de aplicación es de unos $7 \pm 1,6$ minutos y no parece estar influenciado por el nivel educativo de los sujetos (Carnero-Pardo y Montoro- Ríos, 2004b). Presenta como ventajas su utilidad en analfabetos, aplicabilidad transcultural a todos los países de la zona euro y su brevedad (Carnero-Pardo et al, 2006).

Debido a su sencillez, buena fiabilidad test-retest e interobservador es un instrumento recomendable en AP (Carnero-Pardo y Montoro-Ríos, 2004b, Carnero-Pardo et al, 2007b). El PC 22/23 es el que mejor discrimina a los pacientes con deterioro cognitivo leve (sensibilidad 0,81 y especificidad 0,84) (Carnero-Pardo, 2005).

3.1.2.5. Abbreviated Mental Test de Hodkinson (AMT).

El test de Hodkinson, es un test muy utilizado en el Reino Unido en su versión abreviada de 10 puntos (Hodkinson, 1972), explora brevemente orientación, memoria a largo plazo y, en menor medida, cálculo y reconocimiento de caras. Su realización es sencilla y rápida, pero está influenciado por el nivel cultural. En nuestro medio ha sido validado por dos grupos (Gómez de Caso et al, 1994; Sarasqueta et al, 2001).

3.1.2.6. Test de Fluidez verbal semántica (FVS).

Se trata de una tarea simple de recuerdo de palabras de una categoría dada, durante un minuto. Las variantes más conocidas del test son las categorías “animales” y “fonemas”. La categoría “animales” ha sido validada en nuestro país, en un rango de edad de 50-94 años y permite clasificar correctamente en un 93% de los casos a sujetos con demencia frente a los no dementes. Sin embargo, el estudio no recoge el grado de deterioro de los pacientes con demencia y presenta una elevada influencia de variables sociodemográficas (edad, sexo, educación) y culturales que pueden afectar a la validez clínica de la prueba (Peña-Casanova et al, 2009).

En el reciente trabajo de López Pérez-Díaz y colaboradores, tras aplicar el MEC y el test de la FVS, proponen como punto óptimo de corte la emisión de 10 palabras en la FVS para la detección de deterioro cognitivo en la vejez. Según estos autores con 10 palabras se obtienen los mejores datos de sensibilidad y especificidad para la discriminación de personas mayores sanas y sin deterioro, aunque el tamaño de la muestra, 264 participantes, fue reducido (López Pérez-Díaz et al, 2013).

3.1.3. Otros Test.

3.1.3.1. Cuestionarios dirigidos al informador.

En el diagnóstico de demencia es fundamental la información proporcionada por una persona que conozca de cerca al paciente y pueda describir los rasgos clínicos más importantes y la relevancia del problema. Por este motivo, los test dirigidos al informador proporcionan una información complementaria muy útil, e incluso algunos de ellos han sido validados como instrumentos de cribado de demencia, sin la utilización de test cognitivos. En nuestro entorno el de uso más extendido es el Test del Informador (TIN), del inglés, Informant Questionnaire On Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) (Jorm y Korten, 1988). Consta de una serie de preguntas que se puntúan de 1 a 5 según como sea su situación actual respecto a la que tenía los 5 o 10 años anteriores. Existen dos versiones, una larga con 26 preguntas y una corta de 17 preguntas que es la que ha sido validada en población española (Morales et al, 1995; 1997), obteniendo un buen rendimiento diagnóstico sin

que este influenciado por la edad, inteligencia premórbida o nivel cultural. Su inconveniente es que no siempre se dispone de informador o éste puede no ser fiable.

3.1.3.2. Escalas funcionales.

La evaluación de las actividades de la vida diaria es un punto cardinal en la valoración de los pacientes con demencia, tanto para valorar su diagnóstico como para valorar la evolución de la enfermedad. Las más útiles para la detección precoz de la demencia son las escalas que valoran las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), que son aquellas necesarias para que el individuo interactúe en su entorno vital inmediato y en su comunidad. Dependen de la capacidad física y también en gran medida del estado afectivo, cognitivo y del entorno social, estando, asimismo, influenciadas por el sexo y la edad del sujeto. Las AIVD cambian en función de las diferentes culturas y del rol que el paciente desempeñe en su comunidad, en nuestro entorno, las principales AIVD son: arreglar la casa, realizar la compra, hacer la comida, hacer la colada, utilizar el teléfono, utilizar transporte público, manejar la propia medicación, siendo similares a otros países europeos (Nikula et al, 2003).

Las escalas instrumentales más importantes validadas en castellano son las siguientes:

a) Escala de AIVD de Lawton y Brody.

Se creó en el centro geriátrico de Philadelphia, evalúa ocho ítems: compra, comida, cuidado de la casa, lavar ropa, transporte, medicación y

economía (Lawton y Brody, 1968). Tiene buena validez concurrente con otras escalas y con el MMSE. El tiempo de aplicación es breve, 5 minutos, aunque requiere profesionales especialistas para su aplicación. Tiene una buena validez y fiabilidad para la EA. Cada ítem se puntúa de 0 a 1, dando una puntuación mínima de 0 y máxima de 8.

b) Escala de Bayer de las actividades de la vida diaria.

También conocida en inglés como Bayer Activities of Daily Living (B-ADL). Se puede utilizar para la detección precoz de la demencia y consta de 25 preguntas, de las cuales 5 miden actividades básicas, 16 actividades instrumentales y 4 función cognitiva. Está validada en España y otros países europeos por Erzigkeit y colaboradores. En el estudio español muestra una buena discriminación para el diagnóstico de demencia en población de bajo nivel cultural y además presenta la ventaja de no verse influenciada por la edad, educación, sexo y país de procedencia (Erzigkeit et al, 2001).

c) Cuestionario de actividad funcional de Pfeffer.

Se trata de una prueba sensible a los cambios de demencia leve, con buena sensibilidad y especificidad. Evalúa 11 actividades funcionales: manejo de dinero, compra, preparación de bebida, de comida, información sobre vecindario, comprensión de medios de comunicación, recordatorio de fiestas de cumpleaños, medicación, viajar sólo, saludar a amistades, salir sólo a la calle, que se puntúan de 0 totalmente capaz a 3 totalmente incapaz (Pfeffer et al, 1984).

Existen otras escalas funcionales adaptadas ya a demencias instauradas como son la *escala de demencia de Blessed* validada al castellano para pacientes con EA (Peña-Casanova et al, 2005) y *escala para el deterioro de las actividades de la vida diaria en las demencias*, muy práctica, porque evalúa todo tipo de AIVD. En España se ha validado, al igual que la escala de demencia de Blessed, dentro del proyecto NORMACODERM (Böhm et al, 1998).

Como hemos podido observar existen multitud de test de rastreo cognitivo y funcional para la detección de deterioro cognitivo, sin que hasta la fecha exista una normalización en la utilización de cada uno de ellos. Por ello, actualmente, en nuestro país, existen líneas de investigación abiertas con el objetivo de buscar estrategias evaluativas que, además de cumplir requisitos de brevedad, aceptabilidad, fiabilidad y validez, sean simples y libres, en la medida de lo posible, de cualquier influencia cultural, de manera que se minimice el riesgo de utilizar instrumentos de evaluación poco sensibles para ancianos con un nivel educativo alto o con un nivel educativo muy bajo, lo que conllevaría un cribado del deterioro cognitivo leve impreciso, con una alta tasa de falsos negativos y alta tasa de falsos positivos, respectivamente (López Pérez-Díaz et al, 2013).

4. RESERVA COGNITIVA.

4.1. CONCEPTO Y EVIDENCIAS.

La reserva cognitiva, también llamada plasticidad cognitiva o potencial de aprendizaje, se entiende como una expresión de la plasticidad neuronal (Baltes y Singer, 2001; Kempermann et al, 2002; Fernández-Ballesteros et al, 2007) y es definida como el rango en que un sujeto dado puede mejorar su rendimiento en una tarea cuando se le expone a condiciones óptimas de ejecución, que pueden ir desde el simple retest hasta entrenamientos cognitivos de larga duración (Raykov et al, 2002). A lo largo de las investigaciones en este campo se ha podido determinar la presencia de plasticidad en ancianos sanos (Baltes et al, 1986), diferencias en plasticidad relacionadas con la edad (Yang y Krampe, 2009), y la disminución de plasticidad en ancianos con deterioro cognitivo, lo cual tiene una gran implicación de cara al diagnóstico precoz de la demencia (Raykov et al, 2002). No obstante, también se ha observado que existen personas cognitivamente sanas que, al fallecer y estudiar sus cerebros anatomopatológicamente éstos presentaban lesiones neuropatológicas compatibles con el diagnóstico de EA y sus cerebros tenían un promedio de masa cerebral de mayor tamaño que el resto de sujetos estudiados, concluyendo los investigadores que la mayor masa encefálica los protegía, creando una “reserva cerebral” que retrasaba la aparición de los síntomas clínicos de la enfermedad, aunque ésta estuviera ya en estado avanzado (Katzman et al, 1989; Snowden, 2003). Parece ser, por tanto, que el cerebro

intenta compensar activamente el daño o degeneración mediante la utilización de redes cerebrales alternativas o más eficientes, pudiendo funcionar con normalidad pese a su histopatología, lo cual dependería del volumen cerebral, el número de neuronas y la densidad de conexiones sinápticas (Stern et al, 2005; Vance et al, 2010).

Inicialmente se empleó el concepto de reserva cognitiva para explicar la discrepancia entre la extensión del daño cerebral observado en algunas personas mayores y sus implicaciones clínicas (Stern, 2009). Es decir, los cerebros de los pacientes con reserva neuronal o plasticidad cognitiva tendrían más capacidad para tolerar los efectos de la patología asociada a la demencia antes de llegar al umbral donde la sintomatología clínica empieza a manifestarse (Andel et al, 2006). Esta capacidad del cerebro puede ser debida a una capacidad innata del mismo o bien a los efectos de las experiencias vividas. En este sentido, Stern se basa en la hipótesis de que con un nivel similar de patología cerebral se espera que aquellos con mayor reserva cognitiva muestren menos deterioro cognitivo (Stern, 2002) y en sujetos con similar estatus cognitivo, aquellos que tengan más reserva cognitiva serán capaces de tolerar grados más elevados de patología sin aparente manifestación clínica (Stern, 2006).

Para explicar el fenómeno de la reserva cognitiva se han postulado dos hipótesis o modelos explicativos: hipótesis estructural o pasiva e hipótesis funcional o activa. Ambos modelos no son excluyentes, sino que se complementan para intentar explicar el fenómeno de la reserva cerebral (Díaz-Orueta et al, 2010).

Hipótesis estructural o pasiva.

El mayor o menor grado de reserva estaría presente antes de afrontar la enfermedad neurodegenerativa. Esta hipótesis defiende que la capacidad del cerebro de sobrellevar el daño anatomopatológico se da gracias a un mayor volumen cerebral, así como un mayor número de neuronas y conexiones sinápticas. Se trataría, por tanto, de una capacidad de las redes preexistentes que permitirían que se pueda funcionar tras el daño cerebral (Stern, 2007).

Para intentar explicar este modelo las investigaciones se han centrado en el uso de técnicas de neuroanatomía estructural y patológica. Se ha comprobado que los pacientes con EA y mayor reserva cognitiva, debida a un mayor grado de educación o actividad intelectual, presentan mayor atrofia cerebral y más cambios microscópicos propios de la enfermedad de Alzheimer que los pacientes con EA clínicamente comparable, pero con menor grado de educación. Lo cual se interpreta como una mayor resistencia cerebral en las personas con mayor reserva cognitiva, a pesar de sufrir un proceso neurodegenerativo más avanzado (Riley et al, 2002; Stern, 2007).

Durante el desarrollo de esta introducción, ya hemos apuntado el gran número de estudios que describen el efecto protector de la variable “nivel de educación” en el deterioro cognitivo, de tal forma que ya hay constancia de que el bajo nivel educativo, al tiempo que el analfabetismo asociado, es el factor de riesgo de mayor relevancia sociosanitaria para la demencia (Carnero-Pardo, 2000). La explicación a esta hipótesis de reserva cognitiva

pasiva podría deberse a que el mayor nivel educativo esta relacionado con una mayor conectividad y crecimiento neuronal durante toda la vida.

La manifestación de este efecto sobre el SNC puede observarse mediante el flujo sanguíneo cerebral regional (en inglés rCBF), considerado un buen índice indirecto de los cambios patológicos en la EA. A igualdad de sintomatología clínica manifiesta el rCBF esta mucho más reducido en pacientes con mayor nivel educativo y mayor cociente intelectual (Scarmeas et al, 2003).

Hipótesis funcional o activa.

Esta hipótesis se basa en el estudio de las estrategias alternativas utilizadas por algunos pacientes para seguir rindiendo clínica y funcionalmente a pesar de la existencia de un proceso patológico subyacente, es decir, en el comienzo del daño neuronal, el cerebro trata de compensar dicho daño haciendo uso de otros circuitos neuronales. Se trataría de modelos activos o de compensación posterior al daño neuronal, que implicarían que el deterioro patológico de las redes cerebrales preexistentes se compense por medio de la adquisición de redes neuronales alternativas, puestas en marcha para compensar el declive de las estrategias o redes habituales. El resultado no implicaría mayor rendimiento, sino compensar un rendimiento que de otro modo se vería disminuido (Díaz-Orueta et al, 2010). Este modelo se contrapone con la hipótesis de la “reducción de la asimetría hemisférica en personas mayores” (Cabeza 2002), que equipara compensación a mayor rendimiento, de tal forma que los ancianos con mayor rendimiento mostrarían una actividad compensatoria adicional de las áreas

cerebrales homólogas contralaterales a las activadas en edades más jóvenes. Esta actividad compensatoria no la mostrarían los ancianos con rendimiento pobre.

Las técnicas de elección para estudiar la hipótesis activa de la reserva cognitiva son las de neuroimagen funcional, como la tomografía por emisión de protones (PET) y la resonancia magnética funcional (RMf). Con estas técnicas se puede estudiar la actividad cerebral durante la realización de una tarea, para intentar explicar la relación entre la gravedad del daño cerebral y el funcionamiento clínico del paciente.

En el intento de explicar el concepto de reserva cognitiva, se ha propuesto otra línea de investigación que englobaría las dos variables descritas anteriormente (hipótesis estructural y funcional) de forma conjunta. En este sentido, uno de los modelos teóricos más reconocido es el modelo del umbral descrito por Stern. Este modelo sostiene que, cuando la patología asociada a la EA se vuelve muy grave, deja de haber sustrato para que la reserva cognitiva actúe como factor preventivo de la manifestación clínica de la enfermedad, y por tanto, esta se desarrolla (Stern 2002; 2003). De hecho, el factor preventivo de la manifestación clínica del deterioro cognitivo, se encontraría tanto en los años de educación como en la ocupación más compleja o exigente en la edad adulta y en las actividades de ocio cognitivamente estimulantes a lo largo de la vida. En este sentido, las variables que mejor representan de forma operativa a la reserva cognitiva son la memoria y el lenguaje.

Cabe destacar que también se ha relacionado con una mayor reserva cognitiva el bilingüismo, entendido como el uso constante de dos idiomas a lo largo de los años. Así, en el estudio realizado con 184 pacientes diagnosticados de demencia, con un 51% de bilingües y un 49% de monolingües, se vio que los bilingües mostraron síntomas de demencia 4,1 años más tarde que los monolingües. Los autores explican estos resultados, interpretando que el uso de dos lenguas requiere un mecanismo para controlar la atención hacía el idioma relevante e ignorar o inhibir la interferencia del idioma competidor, lo que proporcionaría una práctica continua en el control de la atención (Bialystok et al, 2007).

En cuanto a la implicación de factores genéticos en la reserva cognitiva los estudios están todavía en sus inicios. Así, estudios de modelos en animales describen que la inhibición del gen de la proteína fosfatasa 1 (PP1) reduce el tiempo requerido para el aprendizaje y produce un enlentecimiento en la pérdida de memoria, siendo este efecto mayor en ratones ancianos (Lee 2003; 2007). Asimismo, estudios en humanos han identificado 3 loci del cromosoma 4 que pueden contribuir a la capacidad cognitiva general (Lee 2007), observándose una asociación entre el alelo ApoE ϵ 2 y un mayor rendimiento en los test de aprendizaje y memoria. Conocida la asociación entre ApoE ϵ 4 y demencia, parece ser, según se deduce del estudio longitudinal de seis años de duración (Wilson et al, 2002), que la ApoE ϵ 4 tiene un efecto selectivo sobre la memoria episódica, en concreto, produciría un deterioro tres veces mayor sobre la memoria episódica que sobre el resto de funciones cognitivas.

No obstante, se trata todavía de una hipótesis, ya que habría que demostrar, en primer lugar, que la función cognitiva es heredable y que existe una expresión genética diferencial que influye sobre el funcionamiento cognitivo (Lee, 2007).

Por último, en cuanto a la contribución del volumen craneal en la reserva cognitiva, debemos destacar el trabajo de Mortimer y colaboradores que revisaron los datos de un subgrupo de participantes del estudio de las monjas, cuyo funcionamiento cognitivo había sido evaluado cada año hasta su fallecimiento. Estos autores realizaron estudios de necrosis del cerebro de sujetos que cumplían los criterios neuropatológicos para la EA (abundantes placas seniles en los lóbulos frontal, temporal o parietal, placas neuríticas en al menos un lóbulo y ovillos neurofibrilares en al menos un lóbulo), obtuvieron los datos del nivel educativo y realizaron mediciones representativas del tamaño craneal. Tras comparar datos neuropatológicos, rendimiento en pruebas cognitivas, nivel educativo y tamaño craneal, hallaron que aquellas monjas cuya circunferencia craneal estaba en los percentiles más altos tenían una probabilidad más baja de padecer una demencia, independientemente de su nivel educativo. En percentiles más bajos, la influencia del nivel educativo iba en aumento (Mortimer et al, 2007). Otros autores sostienen que el volumen craneal sólo tiene poder explicativo cuando es relativamente bajo y se da en presencia de más factores de riesgo como la ApoE ϵ 4 (Valenzuela, 2008). Por otra parte en la revisión de Díaz-Orueta sobre la reserva cognitiva se apunta la necesidad de redirigir la investigación a medidas más precisas tales como el número de sinapsis y el tamaño de estructuras cerebrales más específicas como el hipocampo (Díaz-Orueta et al, 2010).

Parece ser, por tanto, que cada vez se confirma más la existencia del proceso de neurogénesis durante toda la vida, la cual se incrementaría por la modificación del estilo de vida y el ambiente enriquecido con estimulación neurosensorial (Fernández et al, 2004), aprendizaje instrumental y entrenamiento cognitivo (Thuret et al, 2009).

4.2. MEDIDA DE LA RESERVA COGNITIVA.

Dada la importancia que supone el estudio de la reserva cognitiva, se han propuesto algunos instrumentos para medirla:

Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ)/Cuestionario de experiencias a lo largo de la vida. Este cuestionario desarrollado por Valenzuela y Sachdev, realiza una estimación de la reserva cognitiva de los sujetos mediante la medida de diferentes actividades a lo largo de la vida. El cuestionario está subdividido en tres etapas de la vida adulta (adulto-joven, mediana edad y mayores de 65 años), en cada etapa de la vida se evalúan diferentes actividades. Estas actividades de cada etapa, a su vez, se subdividen en intelectuales (educación y cursos de formación) y no intelectuales (práctica de deporte, tocar algún instrumento musical, leer, viajar y otras aficiones). El LEQ mide de forma exhaustiva la reserva cognitiva, por lo que su aplicación es aproximadamente de 30 minutos, lo cual dificulta su práctica clínica (Valenzuela y Sachdev, 2007).

Cognitive Activities Scale (CAS)/Escala de actividades cognitivas. Se trata de evaluar en personas mayores si han llevado una vida cognitivamente

activa, para ello se diseñó un cuestionario de 25 ítems que mide la frecuencia con la que se han realizado siete actividades cognitivas en diferentes periodos de la vida. Los resultados de esta validación muestran que hay una correlación positiva entre las actividades cognitivas realizadas a lo largo de la vida y la educación. Al controlar los posibles factores de confusión (sexo, edad y educación), una mayor actividad cognitiva se relacionó, a su vez, con una mayor velocidad de percepción, mayor habilidad visuoespacial y mayor memoria semántica, pero no en memoria episódica y memoria de trabajo (Wilson et al, 2003).

Cuestionario de reserva cognitiva (CRC). Este cuestionario se ha realizado en España, con el objetivo de obtener valores normativos en población española anciana cognitivamente sana y estudiar la asociación entre el CRC y las funciones cognitivas. El CRC se diseñó con 55 voluntarios cognitivamente sanos y 53 pacientes con EA leve, ambos > de 65 años. Consta de ocho ítems que miden diversos aspectos de la actividad intelectual del sujeto. Se valora la escolaridad y la realización de cursos de formación, la escolaridad de los padres, la ocupación laboral desempeñada a lo largo de la vida, la formación musical y el dominio de idiomas. Además, se indaga sobre la frecuencia aproximada con que se han realizado actividades cognitivamente estimulantes a lo largo de toda la vida, como son la lectura y la práctica de juegos intelectuales, como crucigramas y ajedrez. Para la obtención de la puntuación total del CRC, se suman los resultados de cada ítem, siendo el máximo de 25 puntos. A puntuaciones más elevadas, mayor reserva cognitiva. El tiempo de administración medio del cuestionario es de 2 minutos aproximadamente y, en el caso de los pacientes con EA, se

administró bajo la supervisión de un familiar que corroboró las respuestas (Rami et al, 2011). El CRC ofrece información de forma sencilla, rápida y eficaz, permitiendo objetivizar el grado de reserva cognitiva para ser utilizado en la práctica clínica o para estudios de investigación.

5. ENTRENAMIENTO COGNITIVO.

Desde hace ya varios años, se han proporcionado datos de varias investigaciones que han puesto de manifiesto que el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento no ocurre de forma general como se suponía, sino que existe una gran variabilidad, tanto en la edad de comienzo como en las habilidades a las que afecta. De manera que se considera que la historia vital del individuo es tan responsable de su pérdida de capacidad como los factores biológicos implicados.

Hoy día, es aceptada la “teoría de desuso”, según la cual el declive cognitivo no es una pérdida inevitable asociada al envejecimiento físico sino que es debida a la falta de práctica habitual, es decir, a la falta de entrenamiento en una serie de habilidades cuyo uso es limitado en la vida cotidiana (Denney 1982). Así, mientras un individuo activo tiene la posibilidad de poner en práctica varias aptitudes como la numérica, espacial, razonamiento y solución de problemas, la jubilación, la ausencia de actividad y el aislamiento social reducen considerablemente su estimulación y su posibilidad de práctica. Por tanto, el entrenamiento de esas habilidades en

declive podría tener un efecto beneficioso en la recuperación de la ejecución perdida.

El entrenamiento cognitivo se define como una intervención que proporciona práctica estructurada en tareas relevantes a diversos aspectos de la funcionalidad cognitiva, como la memoria, la atención, el lenguaje o la función ejecutiva. La gran mayoría de los programas de entrenamiento cognitivo implantados se han centrado en la memoria, probablemente por ser una de las habilidades que más quejas subjetivas provoca en las personas mayores. Este entrenamiento, a su vez, mejora la atención o solución de problemas (función ejecutiva). En estos programas deben utilizarse tareas estandarizadas pero el nivel de dificultad debe graduarse para permitir variaciones individuales en la capacidad personal de los participantes (Clare, 2008). La mayoría de los estudios realizados utiliza el entrenamiento grupal y actualmente los métodos más empleados son los multifactoriales ya que intervienen en distintos procesos, y la eficacia de una actividad cognitiva puede depender de la activación de diversos procesos (Montejo, 2003).

La revisión Cochrane realizada en 2003, con el objetivo de evaluar la efectividad y repercusión del entrenamiento cognitivo y las intervenciones de rehabilitación cognitiva en la EA y DVa en etapas tempranas de la enfermedad, encontró sólo seis ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos y reflejaban los resultados obtenidos en criterios de comparación. Cuatro estudios fueron realizados en Estados Unidos, con un número de participantes de 37, 24, 78 y 103 respectivamente, y dos en Europa, uno en Italia con 27 participantes y otro

en Alemania con 70 participantes. En todos los estudios la edad de participación fue mayor a los 60 años y la duración del programa fue de un mínimo de cinco semanas hasta un máximo de 6 meses. En general, en todos estos estudios, se trató de un entrenamiento cognitivo de cinco días a la semana, en sesiones máximas de una hora y con programas de entrenamiento de memoria grupal, aunque los participantes, con la ayuda del cuidador, debían completar con sesiones individuales en casa. Los programas de entrenamiento cognitivo incluían, asociaciones cara-nombre, recuperación espaciada de la memoria, elaboración verbal, solución de problemas, fluidez conversacional y afrontamiento de estrategias. Los autores concluyen que aunque hay varios informes que indican que este abordaje puede ser útil, no existen hasta el momento ensayos controlados aleatorios de rehabilitación cognitiva para las personas con demencia y no fue posible llegar a una conclusión acerca de la efectividad de este abordaje, pero si hay sugerencias de que estas intervenciones pueden producir beneficios moderados en ciertos dominios del funcionamiento cognitivo en personas con demencia leve o moderada. Asimismo, los autores apuntan que no fue posible encontrar ningún estudio de entrenamiento totalmente individualizado y con una participación mayor a 6 meses (Clare et al, 2008).

Posteriormente, en 2011, y con el objeto de examinar las intervenciones de entrenamiento cognitivo sobre diversos dominios de la función cognitiva (memoria, función ejecutiva, atención, y velocidad de procesamiento) pero referidas ya sólo a personas mayores sanas o con deterioro cognitivo leve, la Cochrane realiza una nueva revisión que incluía los ECA realizados entre 1970 y 2007, encontrando sólo validos para el

análisis los programas de entrenamiento de la memoria (Martin et al, 2011). El número de estudios incluidos fue de 36 con un número total de participantes de 2229. La revisión no aportó datos concluyentes debido a la heterogeneidad de la población estudiada, la variabilidad en los factores potencialmente influyentes como la duración total de la intervención, el número de sesiones, tamaño de la muestra, falta de disponibilidad completa de la información, y en algunos casos la falta de un control.

Para el grupo de deterioro cognitivo leve, fueron muy pocos los estudios incluidos y se consideró como medida de resultado la tasa de conversión a la demencia y/o la tasa de institucionalización, pero ninguno de los estudios analizados proporcionó este dato. En general, los resultados del análisis indican que la mayoría de las intervenciones fueron eficaces, y los dominios cognitivos con mejor efecto significativo fueron el recuerdo verbal inmediato y diferido, pero estos efectos de entrenamiento cognitivo no son específicos, es decir, las intervenciones alternativas múltiples utilizadas (controles activos) son iguales que las intervenciones de entrenamiento cognitivo en el deterioro cognitivo leve. En un futuro deben diseñarse estudios donde los efectos del entrenamiento individual se pueda medir en cada individuo antes de combinarlos a nivel de grupo, ya que así se proporcionarían pruebas más apropiadas de la eficacia de las intervenciones cognitivas.

En otra revisión sistemática, realizada sobre programas de intervención cognitiva en personas con deterioro cognitivo leve tipo amnésico se encontraron 15 estudios, de los cuales 5 fueron ensayos controlados

aleatorios, 8 ensayos cuasi-experimentales, y dos de caso único. El tamaño de la muestra fue de 1 a 193 pacientes con DCL-a, pero por lo general el tamaño fue ≤ 30 pacientes. Algunos programas se centraron sólo en la memoria, mientras que otros fueron multifactoriales dirigidos a dos o más funciones cognitivas. Los datos mostraron una mejoría estadísticamente significativa al final de la formación en el 44% de las medidas objetivas de memoria, en comparación con el 12% de las medidas objetivas de otras funciones cognitivas que no incluían la memoria. También se encontró en el 49% una mejora estadísticamente significativa de las medidas subjetivas de memoria, calidad de vida o estado de ánimo. Las recomendaciones propuestas por los autores incluyen la inclusión de muestras grandes, con diseño experimental y la implementación de un manual estandarizado de entrenamiento cognitivo (Jean et al, 2010).

Una reunión de consenso entre todos los expertos que trabajan en el entrenamiento cognitivo en esta población debe realizarse para proporcionar directrices para mejorar esta opción de tratamiento.

En nuestro país, el estudio de Montejo valoró los resultados del entrenamiento cognitivo con el método de la Unidad de Memoria del Ayuntamiento de Madrid (UMAM) en 1083 sujetos mayores de 65 años con alteraciones de la memoria pero sin criterio de deterioro cognitivo leve (MEC ≥ 24) y en ausencia de depresión moderada o grave (Montejo, 2003). Los resultados de este estudio muestran que la media de mejoría objetiva de memoria global para todo el grupo fue del 42,35%, hubo un 9,8% que empeora y un 13,3% que puntúa igual en la valoración pre y post test. Estos

resultados se mantuvieron a los seis meses de finalizado el programa. El método UMAM consta de 11 sesiones de una hora y media de duración cada una. Cada sesión está estructurada y se realiza en grupos de 14 a 16 personas con un modelo de entrenamiento multifactorial: estimulación de procesos cognitivos (atención, percepción, lenguaje), práctica de estrategias de memoria (visualización, asociación, categorización), aplicación a los olvidos cotidianos, metamemoria (conocimiento y control del funcionamiento de la propia memoria y comprobación del modo de mejorar la memoria, medido específicamente por quejas de memoria), conocimientos básicos sobre el funcionamiento general de la memoria, tareas para realizar en el domicilio y facilitación y estimulación de ejercicios post entrenamiento.

En cuanto a los trabajos publicados sobre programas de entrenamiento en memoria en ancianos con deterioro cognitivo, tenemos el estudio de Yesavage que analiza los efectos de un programa de entrenamiento cognitivo en una muestra de 128 personas con una edad media de 69 años, consiguiendo mejorar el rendimiento de los participantes en tareas de memoria basadas en el aprendizaje y posterior recuerdo de nombres (Yesavage, 1989).

La eficacia de los programas de entrenamiento en memoria en personas con deterioro cognitivo también queda reflejado en el trabajo de Panza y colaboradores con 16 personas entre 60 y 75 años que son asignadas a un grupo control o a un programa de rehabilitación de memoria, con una mejora significativa en el grupo intervención (Panza et al, 1996). De manera similar, De Vreese y colaboradores, en 1998, analizan la eficacia del

entrenamiento cognitivo en pacientes con deterioro cognitivo leve y/o con quejas subjetivas de memoria con el objetivo de examinar si los beneficios, tras el programa de intervención, en los pacientes que sólo presentaban quejas subjetivas de memoria son los mismos que los que obtienen aquellos que, además de dichas quejas, presentan deterioro cognitivo leve. Los resultados muestran que si bien todas las personas experimentan una mejoría significativa en su memoria tras el programa, las personas que más se benefician del mismo son las que tienen deterioro cognitivo leve (De Vreese et al, 1998).

En nuestro medio, la facultad de Psicología de la Universidad de Granada, llevó a cabo un programa de entrenamiento en memoria en pacientes sanos y pacientes con deterioro cognitivo leve, con el objetivo de analizar el efecto inmediato y a medio plazo en las pruebas de ejecución cognitiva general (Calero y Navarro 2006). Participaron 98 ancianos (59 en grupo tratamiento y 39 en grupo control) y se aplicó el programa de mejora de la memoria en mayores de 65 años de Dively y Cadavid (1999). Es un programa que enseña diferentes estrategias de ayuda de memoria para aplicar en la vida diaria. Consta de seis unidades que se imparten en 14 sesiones grupales y en las que se trabaja habilidades como la atención, orientación espacial y temporal y la fluidez verbal, así como estrategias para mejorar la memoria visual y verbal como los pares asociados, la categorización y estrategias para aprender nombres y recordar números. Los resultados muestran que el total de los participantes en el programa de entrenamiento mejora sus puntuaciones en el MEC y en la tarea de evaluación de la memoria de trabajo, al finalizar el programa y se mantienen

un año después de la evaluación, mientras que en el grupo control el MEC y la evaluación de la memoria de trabajo disminuye. Estos efectos se producen tanto en personas con y sin deterioro cognitivo leve.

II.JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Este trabajo de investigación se plantea como continuación del estudio “*Detección de deterioro cognitivo desde la oficina de farmacia. La medicación como posible factor implicado* “ que culminó con la Tesis doctoral de Ana Maria Villaplana (2009). Fue la primera vez que se realizó un cribado para detectar deterioro cognitivo a personas de edad igual o mayor a 65 años desde la oficina de farmacia, utilizando como test de cribado el Mini-mental State Examination (Villaplana et al, 2012). Además se estudió la influencia de distintos parámetros como el sexo, edad, nivel de formación y medicación crónica. De un total de 463 personas, obtuvieron puntuación compatible con deterioro cognitivo el 12,7%. Tras el análisis estadístico multivariante de los datos se observó asociación significativa con la edad ($p < 0,05$) (a mayor edad menor puntuación en MMSE). En cuanto a la medicación utilizada por el paciente, se obtuvo mejores resultados en MMES con una relación significativa ($p < 0,05$) para los pacientes en tratamiento con calcio antagonistas.

Según la bibliografía publicada, existen determinados estilos de vida que se presentan como factores protectores para evitar desarrollar en la edad más adulta deterioro cognitivo y demencia. El ejercicio físico (Angeveran et al, 2008; Lautenschlager et al, 2008), el entrenamiento cognitivo (Scarmeas et al, 2001; Wilson et al, 2002; Verghese et al, 2003; Hall CB, 2009) y una mejor higiene del sueño (Ohayon et al, 2002; Benito-Leon et al, 2009) se perfilan como posibles factores protectores. Por ello, decidimos avanzar en esta línea de investigación y además del estudio de factores demográficos, nivel de formación y tratamiento farmacoterapéutico, se estudian variables relacionadas

con el estilo de vida y patologías crónicas, y se diseña un programa de educación sanitaria en higiene del sueño, ejercicio físico y entrenamiento cognitivo, para valorar en el tiempo la intervención sanitaria realizada por el farmacéutico.

Se realiza, en primer lugar, un estudio transversal, de prevalencia, en 4 farmacias de la Comunidad Valenciana, de Marzo a Mayo de 2011 con el fin de pilotar la metodología diseñada. En este trabajo se utiliza como test de cribado inicial el SPMSQ-Short (Portable Mental State Questionnaire de Pfeiffer). Los pacientes con test de Pfeiffer positivo son sometidos a un segundo test MMSE (Mini Mental State Examination). En los resultados generales se observa, tras revisar la bibliografía, que para un mayor éxito en el cribado de deterioro cognitivo es mejor aplicar más de un test de cribado, con el objetivo de medir distintas funciones cognitivas, por lo que decidimos a partir de estos datos aplicar los dos test como cribado inicial. Los resultados de este estudio preliminar se presentaron en el VII Congreso Nacional de Atención farmacéutica realizado en Vigo (2011) y publicados en la revista *Farmacéuticos Comunitarios* (Climent et al, 2012). Posteriormente, se publica el tratamiento estadístico de los datos, aplicando la regresión logística multivariante, en la revista de investigación clínica (RIC) bajo el título "*Life Styles associated cognitive impairment. Study from the community pharmacy*" (Climent et al, 2013).

Recientemente, parte del presente trabajo de investigación se ha presentado en el VI Congreso Nacional de Farmacéuticos Comunitarios (Málaga 22-24 de mayo de 2014), con el título "*Horas diarias de sueño y*

riesgo de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años no institucionalizadas. Estudio en farmacia comunitaria”, recibiendo el Premio Especial a la Mejor Comunicación Oral del VI Congreso Nacional de Farmacéuticos Comunitarios (SEFAC).

El proyecto de investigación ha sido dotado de una ayuda para el Fomento de la Investigación Sanitaria en la Comunidad Valenciana, por la Conselleria de Sanidad de esta comunidad, durante el período 2011-2012, bajo el título “Prevalencia, estudio de factores asociados y prevención de deterioro cognitivo en mayores de 65 años del entorno de la oficina de farmacia” siendo la investigadora principal la Dra Lucrecia Moreno Royo.

La fundación cuadernos Rubio y la editorial SM, han contribuido con la donación de cuadernos para la realización del proyecto.

Asimismo, la Universidad Cardenal Herrera CEU y los Servicios de Neurología del Hospital de La Plana (Castellón), Hospital Clínico (Valencia) y el Servicio de Psiquiatría del Hospital Lluís Alcanyis (Xàtiva) nos han ofrecido su colaboración.

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Con la evidencia actual existen factores de riesgo prevenibles y factores protectores de deterioro cognitivo leve? ¿La educación sanitaria y el entrenamiento cognitivo puede promover cambios en los estilos de vida de las personas mayores con deterioro cognitivo leve, con el fin de prevenir o enlentecer la aparición de demencia?

HIPÓTESIS

Según la bibliografía publicada, existen determinados estilos de vida que se presentan como factores protectores que podrían evitar desarrollar en la edad más adulta deterioro cognitivo y demencia. El ejercicio físico, el entrenamiento cognitivo, el consumo de algunos medicamentos y una mejor higiene del sueño se perfilan como posibles factores protectores. Si a través de este programa de educación sanitaria, que pretende promocionar la realización de ejercicio físico, el entrenamiento cognitivo, el uso racional del medicamento y una mejor higiene del sueño, conseguimos un cambio en los estilos de vida de estos mayores, es probable que ello repercuta en una mejora de la función cognitiva.

OBJETIVOS

Objetivo en fase I: Detección de casos de deterioro cognitivo entre los mayores de 65 años del entorno de la farmacia, estudio de los factores de riesgo asociados y evaluación clínica por un especialista.

Objetivo en fase II: Estudio de la eficacia de un programa de educación sanitaria encaminado a mejorar la función cognitiva de estos pacientes.

IV. METODOLOGÍA

1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

La metodología del estudio se ha diseñado en dos fases. En su fase inicial, fase I, se trata de un estudio transversal, de prevalencia, en el que el farmacéutico comunitario realiza un cribado para detectar deterioro cognitivo entre los pacientes ≥ 65 años y estudiar los factores asociados con el mismo. Los pacientes con puntuación, en cualquiera de los dos test utilizados para el cribado, compatible con la presencia de deterioro cognitivo, son invitados a participar en una segunda fase, en este caso se trata de un estudio quasi-experimental-open-label (estudio abierto), prospectivo, de pacientes con deterioro cognitivo leve medido antes y después de la intervención, en donde el mismo paciente es a la vez caso y control y se les ofrece la posibilidad de ser evaluados por un especialista. Así, en fase II, los pacientes son incluidos, con su consentimiento, en un programa de educación sanitaria dirigido a modificar determinados hábitos de vida (ejercicio físico, entrenamiento cognitivo, higiene del sueño). Estos pacientes son seguidos en el tiempo, mes a mes y se evalúa la eficacia de la intervención tras el periodo de un año.

2. FARMACIAS PARTICIPANTES. FORMACIÓN DEL FARMACÉUTICO.

2.1. FARMACIAS PARTICIPANTES.

En el estudio participan 14 farmacéuticos comunitarios vinculados a 14 oficinas de farmacia de la Comunidad Valenciana. De ellas 9 están ubicadas en Valencia y provincia y 5 en Castellón y provincia. Asimismo 9 farmacias pertenecen a zona urbana (Valencia, Castellón, Torrente, Villarreal, Alboraya) y 5 a zona rural (Bocairent, Chiva, Olleria, Pinedo, Sierra Engarcera).

Para comparar las características de la población, se han dividido las farmacias según el núcleo poblacional donde están ubicadas, de esta manera hemos diferenciado entre farmacia rural, núcleo poblacional con número de habitantes menor de 20.000 y farmacia urbana con núcleo de población mayor o igual a 20.000 habitantes. Esta división se ha hecho siguiendo la Ley 6/1998, de 22 de junio de ordenación farmacéutica de la Comunidad Valenciana; Ley 6/1997, de 25 de abril de regulación de los servicios de las oficinas de farmacia. En dicha ley se establece que en los núcleos poblacionales de más de 20.000 habitantes, sus oficinas de farmacia deben prestar una atención asistencial continuada, considerándolos a todos los efectos como núcleo urbano y pudiendo asumir las guardias de otras farmacias ubicadas en poblaciones más pequeñas.

2.2. FORMACIÓN DEL FARMACÉUTICO.

Para participar en el estudio, los farmacéuticos entrevistadores se han formado en conocimientos básicos sobre deterioro cognitivo y en el manejo de las herramientas de cribado, Short Portable Mental Questionnaire de Pfeiffer (SPMSQ) y Mini Mental State Examination (MMSE).

Para la formación de los farmacéuticos se han organizado unos talleres en el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Castellón y en la Universidad Cardenal-Herrera CEU de Moncada, con los siguientes puntos:

- *Deterioro cognitivo leve y demencia.* Dr. Emilio Meneu. Servicio de Neurología. Hospital La Plana de Castellón.
- *Aproximación diagnóstica del deterioro cognitivo leve.* Dr. Emilio Meneu. Servicio de Neurología. Hospital La Plana de Castellón.
- *Manejo del SPMQP y MMSE.* Dr. Emilio Meneu. Servicio de Neurología. Hospital La Plana de Castellón
- *Presentación del proyecto y explicación de la metodología de trabajo* M^a Teresa Climent. Farmacéutica comunitaria
- *Fase de educación sanitaria y entrenamiento cognitivo.* Dra Ana Maria Villaplana. Farmaceutica comunitaria y Dra Lucrecia Moreno. Departamento de Farmacia. UCH-CEU

Las reuniones con los farmacéuticos participantes se han programado cada dos meses con el objeto de observar la marcha del

estudio y poder resolver las dudas que se pudieran presentar, así como la realización de una puesta en común para valorar el seguimiento del estudio.

El farmacéutico entrevistador final es distinto del que entrevista la primera vez y desconoce la puntuación obtenida por el paciente al inicio del estudio. Este farmacéutico ha sido instruido para la aplicación de los test por el farmacéutico entrevistador inicial que, además, ha hecho el seguimiento del paciente durante un año en cada farmacia donde se ha realizado la fase II de intervención sanitaria, mediante el programa de entrenamiento cognitivo.

3. POBLACIÓN A ESTUDIO. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

La población diana son las personas de 65 o más años, y la muestra la obtenemos entre las personas residentes en la Comunidad Valenciana, que acuden de forma regular a las farmacias participantes y que acceden a participar en el estudio.

El criterio de inclusión en fase I es tener 65 o más años y querer participar en el estudio. A todas las personas se les informa previamente del contenido del estudio y se les pide su consentimiento para participar en el mismo (Consentimiento informado, Figura 3a y 3b).

Los criterios de exclusión son padecer graves déficits sensoriales (ceguera, sordera) o incapacidad física para desarrollar los test.

En cuanto a la fase II, se incluye a las personas que han obtenido puntuación compatible con deterioro cognitivo en cualquiera de los dos test utilizados y quieran participar. En esta fase II quedan excluidos los analfabetos, ya que difícilmente podrán seguir el programa de entrenamiento cognitivo y las personas que en la fase I se detecte que están ya en tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Dra. Lucrecia Moreno Royo
Universidad CEU Cardenal Herrera
Edificio Seminario s/n.
46113 Moncada (Valencia)

Sello farmacia:



CONSENTIMIENTO INFORMADO

1- Título de la investigación

Factores de riesgo asociados al deterioro cognitivo. Prevención desde la Farmacia Comunitaria.

2- Objetivo de la investigación

Detectar deterioro cognitivo, conocer los factores asociados y estudiar la eficacia de un programa de educación sanitaria para mejorar la función cognitiva.

3- ¿Qué se le propone en este estudio?

Inicialmente se le pedirá que responda a una serie de preguntas sobre estilos de vida, medicación que toma y enfermedades crónicas que padece. A continuación se le pasará un cuestionario que trata de evaluar su memoria. Esta entrevista puede durar aproximadamente 15 minutos.

En función del resultado, se le ofrecerá la posibilidad de participar en un programa de educación sanitaria y ser evaluado por un especialista. En este programa, recibirá la información necesaria para tratar de mejorar su rendimiento cognitivo, tratando de modificar determinados estilos de vida.

Para la inclusión en el programa deberá responder a un nuevo cuestionario, y a continuación se le hará entrega de todo el material necesario para realizar las actividades que incluye el programa. Esto puede llevar unos 30 minutos.

Una vez al mes se le citará para conocer su adaptación al programa y resolver posibles cuestiones que puedan surgir. Estas citas mensuales pueden durar unos 15 minutos.

La duración total del programa será de un año, y se realizarán tres entrevistas de control, a los 3 meses y medio, a los 6 meses y finalmente, al año. Estos pueden tener una duración de 30 minutos y en ellos responderá al mismo cuestionario que respondió al inicio del programa.

Figura 3a. Consentimiento informado - Plantilla utilizada anverso.

4- Riesgos y beneficios

La participación en el estudio no conlleva ningún riesgo. En cuanto a los beneficios, son los que se pretenden establecer con el estudio.

5- Compensación

No se dará ninguna compensación económica por participar.

6- Confidencialidad

Con este documento nos va a permitir el acceso a su historia clínica. Sus datos personales, así como los relativos a su historia clínica y farmacológica serán tratados confidencialmente, y no serán cedidos a personas ajenas al equipo de investigación. Su nombre no será utilizado en ningún informe, cuando los resultados de la investigación sean publicados.

7- Participación voluntaria y derecho a retirarse del estudio

Su participación es voluntaria, pudiendo negarse a participar en el estudio. También tendrá derecho a retirarse de la investigación en cualquier momento, sin que ello tenga efectos negativos sobre la atención médica y farmacéutica que recibe.

AUTORIZACIÓN

He leído el procedimiento descrito arriba. El investigador me ha explicado el estudio y ha contestado a mis preguntas. Voluntariamente doy mi consentimiento para participar en este estudio. He recibido copia de este procedimiento.

Firma:

Fecha:

Figura 3b. Consentimiento informado - Plantilla utilizada reverso.

4. MATERIALES Y TÉCNICAS UTILIZADAS.

4.1. CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE LAS VARIABLES A ESTUDIO.

Para la recogida de información sobre las posibles variables asociadas se utiliza un cuestionario diseñado específicamente para este estudio. Para la creación de este cuestionario se hizo una búsqueda en la base de datos PubMed y en las revisiones sistémicas de la Cochrane (2004-2010) con el propósito de recopilar el mayor número de factores que en la literatura científica aparecen como posibles factores de relación y/o confusión con el deterioro cognitivo. Concretamente en la base de datos de la Cochrane buscamos todos los artículos con el término “deterioro cognitivo” o “demencia” y en PubMed artículos con los términos en inglés: “sex”, “education level”, “cognitive activities”, “Physical activity”, “diabetes”, “hypertensión”, “cholesterol”, “depression”, “obesity”, “smoking”, “alcohol”, “sleep”, “diet”, “economic conditions” en combinación con cognitive impairment o dementia. El cuestionario se elabora finalmente con aquellas variables que en la revisión bibliográfica presentan alguna evidencia de relación con el deterioro cognitivo y la demencia. Nosotros excluimos la dieta por la heterogeneidad de los factores estudiados según el tipo de dieta y la ausencia de datos de prevalencia. Asimismo, excluimos el estatus económico, ya que se trata de una entrevista cara a cara con el participante y nos pareció indiscreta la pregunta sobre esta variable.

El cuestionario diseñado para el estudio, incluye preguntas destinadas a conocer datos demográficos como edad (en años), sexo y nivel

de estudios (analfabetos, primarios, secundarios y superiores). Analfabeto es considerado cualquier sujeto que no sabe leer ni escribir, y con estudios primarios consideramos a todos los participantes que saben leer, escribir, sumar y restar, aunque los años de escolaridad fueran menores o iguales a 8 años ya que muchos de ellos lo han aprendido de mayores. En cuanto a los estudios secundarios hemos incluido pacientes con años de escolarización entre 9 y 17 años y por último los estudios superiores para pacientes que continuaron los estudios más allá de los 17 años (> 17 años). También se recoge la ocupación que tenían antes de la jubilación. Para el nivel de ocupación utilizamos la Clasificación de ocupaciones por clases sociales propuesta por la Sociedad Española de Epidemiología (Regidor, 2001). Esta clasificación consta de 6 niveles ocupacionales, el nivel 1 corresponde a titulaciones de segundo y tercer ciclo universitario, el nivel 2 a titulaciones de primer ciclo universitario, el nivel 3 a trabajador no manual cualificado, el nivel 4 a trabajador manual cualificado, el nivel 5 a trabajador manual semicualificado y por último el nivel 6 a trabajador manual no cualificado (Figura 4).

Asimismo, el cuestionario incluye también preguntas relativas a estilos de vida, como el consumo de tabaco (no fumador, exfumador, fumador) y bebidas alcohólicas (no bebedor, una vez a la semana, diariamente), horas de ejercicio físico semanal (no realiza ejercicio físico, 1-2 h, 3-4 h, ≥ 5 h) y horas de televisión diarias (no ve TV, ≤ 1 h, 2-3h, ≥ 4 h). Se han diseñado una serie de preguntas destinadas a conocer la posible actividad cognitiva del participante y con este propósito recogemos la afición

a la lectura (no, esporádica, diaria), realización de pasatiempos (no, esporádico, diario) y juegos de mesa (no, esporádico, diario). Consideramos esporádico, si sólo se practica 1 ó 2 veces por semana. También se recoge el número total de horas diarias de sueño (día + noche). Para ello se pregunta por las horas que acostumbra a dormir por la noche y si tiene costumbre de hacer la siesta o dormir algo durante el día, así como las veces que se despierta por la noche. Los participantes en el estudio nos aportan el número de horas y minutos de sueño, los cuales son redondeados, por el farmacéutico investigador, a horas totales. La información disponible nos permite distinguir entre las horas de sueño durante la noche y durante el día (siesta).

Otras variables se han determinado directamente. En particular, peso y talla son medidos con procedimientos estandarizados, básculas calibradas y tallímetros validados; el índice de masa corporal (IMC) se calcula como peso en Kg dividido por la altura en metros cuadrados, y el peso normal se define como IMC entre 18,5-24,9 kg/m², sobrepeso como IMC entre 25-29,9 Kg/m² y obesidad como IMC \geq 30 kg/m². Asimismo, se recoge el número de fármacos de tratamiento (1, 2, 3, 4...) y se cumplimenta la hoja de seguimiento farmacoterapéutico con todos los medicamentos consumidos por los participantes en el momento de la entrevista, utilizando el registro Dader (Sabater Hernández et al, 2007) (Figura 6). Para la clasificación de los medicamentos se utiliza el código de clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical), asignado por el Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Se recoge también la presencia o ausencia de factores de riesgo vascular asociados a patologías crónicas como hipertensión, hiperlipemia y diabetes. Asimismo se anota la presencia o ausencia de depresión, por ser considerada una patología prevalente en esta población y frecuentemente asociada a deterioro cognitivo. Por último, se le pregunta directamente al paciente si asiste a algún programa de entrenamiento de la memoria y si ha notado pérdida de memoria, lo que se recoge como queja subjetiva de memoria (Figura 5).

CLASIFICACIÓN DE OCUPACIONES POR CLASES SOCIALES	
1-	Clase superior- Directivos de la Administración pública y de Empresas de 10 o más asalariados. Profesiones asociadas a titulaciones de segundo y tercer ciclo universitario: Director General, Empresario industrial, Constructor, Banquero, Ingeniero, Médico, Abogado, Juez, Economista, Veterinario, Farmacéutico, Notario, Químico, Arquitecto, Bibliotecario. Profesor Universitario y Profesor Instituto (secundaria).
2-	Clase intermedia- Directivos de empresas con menos de 10 asalariados. Profesiones asociadas a una titulación de primer ciclo universitario. Técnicos y profesionales de apoyo. Artistas y Deportistas: Empresario, Gerente, Director, Comerciante, Propietario de empresa, Patrón de barco, Empresario de hostelería, Enfermera, Inspector, Aparejador, Delininiante, Periodista, Instructor, Maestro (primaria, infantil) , Graduado social, Decorador, Artista, Músico, Oficial de policía, Oficial del ejército, Informático, Asesor.
3-	Trabajador no manual cualificado y trabajador por cuenta propia- Empleados de tipo administrativo y profesionales de apoyo a la gestión administrativa y financiera. Trabajadores de los servicios personales y de seguridad, Trabajadores por cuenta propia y Supervisores de trabajadores manuales: Administrativo, Auxiliar administrativo, Oficinista, Secretaria, Comercial, Representante, Corredor comercio, Gestor administrativo, Empleado banca, Técnico ventas laboratorio, Jefe, Encargado, Capataz, Supervisor, Controlador, Funcionario, Policía, Guardia Jurado, Guardia Civil, Autónomo, Técnico, Labrador, Agricultor, Ganadero.
4-	Trabajador manual cualificado: Albañil, Escayolista, Pintor, Fontanero, Vidriero, Electricista, Minero, Mecánico, Ajustador, Maquinista, Montador, Ebanista, Ceramista, Conductor, Camionero, Transportista, Taxista, Mayordomo, Cajeros, Taquilleros, Artes gráficas, Soldador, Herrero, Peluquero, Belleza, Panadero, Carnicero, Recepcionista, Modista, Oficial de empresa.
5-	Trabajador manual semicualificado: Cocinero, Camarero, Mantenimiento, Auxiliar enfermería, Auxiliar clínica, Cuidador, Jardinero, Dependiente, Almacenero, Vigilante, Trabajador servicios, Azulejero, Trabajador industrial, Operario, Empleado.
6-	Trabajador manual no cualificado: Personal limpieza, Empleada hogar, Conserje, Ordenanza, Portero, Marinero, Pescador, Descargador, Pinche, Ayudante cocina, Feriante, Recogedor basuras, Recogedor naranjas, Vendedor ambulante, Peón, Obrero, Trabajador sin especificar, Jornalero, Trabajador agrícola, Ama de casa.

Figura 4. Clasificación de ocupaciones por clases sociales de la Sociedad Española de Epidemiología (Regidor E, 2001).

FARMACIA:		Fecha:	
CÓDIGO PACIENTE:		Edad:	Peso: Talla:
VARIABLES DEMOGRÁFICAS			
Sexo	Nivel de formación	Ocupación (sector)	
<input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/> Varón	<input type="checkbox"/> Analfabeto <input type="checkbox"/> Primarios <input type="checkbox"/> Secundarios <input type="checkbox"/> Superiores	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6	
ESTILOS DE VIDA			
Ejercicio físico semanal	Lectura	Horas de sueño	
Especificar: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> 1-2h <input type="checkbox"/> 3-4h <input type="checkbox"/> ≥ 5h	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Esporádico <input type="checkbox"/> Diaria	Noche h	Día h
		Totales <input type="checkbox"/> ≤ 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> ≥ 9	
Pasatiempos diarios	Juegos de mesa	Horas TV diarias	
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Esporádico <input type="checkbox"/> Diario	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Esporádico <input type="checkbox"/> Diario	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ≤ 1 h <input type="checkbox"/> 2-3h <input type="checkbox"/> ≥ 4h	
Otras aficiones	Consumo tabaco	Consumo alcohol	
Especificar: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Esporádico <input type="checkbox"/> Diario	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Ex-fumador <input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> 1 vez/semana <input type="checkbox"/> Diario	
PATOLOGÍAS			
Diabetes	Hipertensión	Hiperlipemia	Depresión
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
MEDICACIÓN			
¿El paciente está tratado con benzodiazepinas?		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
Número total de fármacos de uso crónico			
¿Asiste a algún tipo de entrenamiento para la memoria?		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
¿Cree que tiene problemas de memoria?		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	

Figura 5. Cuestionario de las variables a estudio.

FICHA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPEUTICO:

Num.: _____ Apellidos y Nombre: _____
 Dirección: _____ Teléfono: _____
 Edad: _____ Sexo: _____ Estudios: _____
 Médico de A. Primaria: _____ Médico Especialista _____

Problemas de salud que refiere el paciente:

F. Inicio	Problema de salud	Preoc., P,R,M	F. Fin

Medicamentos que toma el paciente:

F. Inicio	F. Fin	Especialidad	P. activo	Pauta T. x/x/x	Cumplim. B, R, M	Conoc. B,R,M

Problemas Relacionados con el Medicamento (PRM):

Figura 6. Metodología Dader de seguimiento farmacoterapéutico.

4.2. TÉCNICAS UTILIZADAS.

Para la detección de deterioro cognitivo se utilizan dos test diferentes. Por un lado el *Short Portable Mental State Questionnaire* (SPMSQ) de Pfeiffer y por otro el *Mini Mental State Examination* (MMSE) de Folstein. Del primero, SPMSQ, se utiliza la versión validada al castellano por Martínez de la Iglesia. Tiene una puntuación máxima de 10 y el punto de corte a partir del cual se considera que hay deterioro cognitivo está establecido en 3 ó más errores (4 ó más para analfabetos). Sensibilidad: 85,7%. Especificidad: 78,9% para la demencia. La brevedad del test (2-3 min) y la escasa influencia de variables socioculturales lo convierten en una herramienta de interés para atención primaria y estudios poblacionales (Martinez de la Iglesia et al, 2001)(Figura7). Evalúa la memoria a corto y largo plazo, orientación, información sobre hechos cotidianos y capacidad para realizar un trabajo matemático seriado.

Como segundo test, se utiliza la versión de MMSE validada al castellano por Blesa de la versión original de Folstein. El MMSE versión NORMACODERM de Blesa tiene una puntuación máxima de 30 y una bonificación máxima adicional de + 2, en individuos con años de escolaridad ≤ 8 años y con edad $>$ de 75 años. El punto de corte está establecido en 24/25 una vez efectuadas las correcciones por edad y nivel de escolarización (Blesa et al, 2001). De tal manera que se consideran casos aquellos participantes con puntuación menor o igual a 24. La sensibilidad del test de Blesa es de 87% y su especificidad de 89% para la demencia tipo Alzheimer.

El MMSE es, probablemente, el test de cribado cognitivo más utilizado en atención primaria (Contador et al, 2010) y aunque presenta inconvenientes como un tiempo de aplicación notable (10 minutos), sensibilidad escasa en los estadios leves de demencia y dependencia de variables sociodemográficas como la edad y educación (Brodaty et al, 2006; Mitchell, 2009), estos inconvenientes han sido minimizados mediante la utilización del test de Pfeiffer y por el empleo del MMSE versión NORMACODERM de Blesa, que contempla la corrección por edad y nivel de estudios (Figura 8a y 8b). El MMSE, consta de 5 apartados: (1º) Orientación, (2º) Fijación, (3º) Cálculo y atención, (4º) Memoria y (5º) Lenguaje y praxis. A la hora de realizarlo no se debe interrumpir sobretodo la secuencia fijación, cálculo y atención y memoria. Entre el 1º y 2º, y entre el 4º y 5º podemos hacer una breve pausa si el paciente se cansa o está muy nervioso, intentando tranquilizarlo y comentándole que no se trata de ningún examen. Para la aplicación de la corrección por años de escolaridad, debemos aclarar que el test se refiere a los años en que finalizó los estudios, no los años que fue al colegio.

Todo paciente que obtenga resultado compatible con presencia de deterioro cognitivo, en cualquiera de los dos test, se considera caso y es invitado a participar, con su consentimiento, en la fase II del estudio, a la vez que se les ofrece la posibilidad de ser evaluados por un especialista. Con este propósito se contacta con el servicio de neurología del hospital La Plana (Castellón), Hospital Clínico (Valencia) y servicio de Psiquiatría del

hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva (Valencia) para la remisión de los casos detectados.

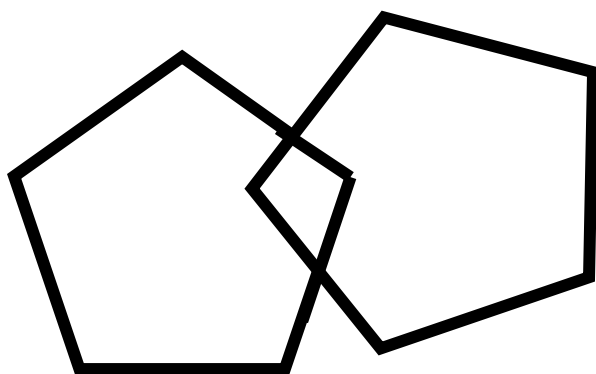
TEST DE PFEIFFER		
Preguntas	Respuestas	Errores
¿Qué día es hoy?- día, mes, año		
¿Qué día de la semana es hoy?		
¿Dónde estamos ahora?		
¿Cual es su número de teléfono?		
¿Cual es su dirección?- sólo si no tiene teléfono		
¿Cuántos años tiene?		
¿Cual es su fecha de nacimiento?-día, mes, año		
¿Quién es ahora el presidente del gobierno?		
¿Quién fue el anterior presidente del gobierno?		
¿Cuáles son los dos apellidos de su madre?		
Vaya restando de 3 en 3 al número 20 hasta llegar a 0		
PUNTUACIÓN TOTAL		

Figura 7. Test de Pfeiffer adaptado por Martínez de la Iglesia a población española.

MINI -MENTAL STATE EXAMINATION																	
Nombre y Apellidos:																	
Fecha nacimiento:						Estudios:											
¿A que edad finalizó los estudios?:						Sabe leer: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>											
Profesión:						Sabe escribir: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>											
I. ORIENTACIÓN TEMPORAL				II. FIJACION				V. LENGUAJE									
¿En qué año estamos ?				Nombrar 3 objetos,				Señalando el lápiz ¿Qué es esto?									
¿Qué día del mes es hoy?				a intervalos de 1 segundo				INC	0	COR	1						
¿En qué mes del año estamos?				BICICLETA, CUCHARA, MANZANA				Señalando el reloj ¿Qué es esto?									
RESPUESTA			REAL			Ahora dígalos usted				INC	0	COR	1				
Día	Mes	Año	Día	Mes	Año		INC	COR			0	1	2				
0	0	0	0	0	0	BICICLETA	0	1	Quiero que repita lo siguiente:								
1	1	1	1	1	1	CUCHARA	0	1	"NI SÍ, NI NO, NI PEROS"								
2	2	2	2	2	2	MANZANA	0	1									
3	3	3	3	3	3		0	1	2	3	Haga lo que le voy a decir						
4	4	4	4	4	4	Repetir los nombres hasta que los aprenda.			INC	COR							
5	5	5	5	5	5			0	1								
6	6	6	6	6	6			0	1								
7	7	7	7	7	7	III. ATENCION Y CALCULO											
8	8	8	8	8	8	Le voy a pedir que reste desde 100 de 7 en 7				dóblelo por la mitad	0	1					
9	9	9	9	9	9	RES	REAL	INC	COR	y déjelo en el suelo	0	1					
¿Qué día de la semana es hoy?				RESPUESTA					93	0	1						
L	M	X	J	V	S	D		86	0	1							
REAL									79	0	1						
L	M	X	J	V	S	D		72	0	1							
¿En qué estación del año estamos?									65	0	1						
RESPUESTA			REAL				0	1	2	3	4	5	0		1		
PRIMA		PRIMA		PRIMA		Deletree al revés la palabra				Escriba una frase que tenga sentido (atrás de esta hoja)							
VERANO		VERANO		VERANO		MUNDO											
OTOÑO		OTOÑO		OTOÑO		RES	REAL	INC	COR								
INVIER		INVIER		INVIER			O	0	1								
	0	1	2	3	4	5		D	0	1							
ORIENTACION ESPACIAL									N	0	1						
¿En qué país estamos?									U	0	1						
INC	0	COR	1				M	0	1								
¿En qué provincia estamos?								0	1	2	3	4	5	0			1
INC	0	COR	1			IV. MEMORIA				Puntuación máxima (30)							
¿En qué ciudad estamos?				Dígame el nombre de los tres objetos que le nombré antes				EDAD									
INC	0	COR	1				INC	COR	E	≤ 50	51-75	>75					
¿Dónde estamos ahora?										S	≤ 8	0	+1	+2			
INC	0	COR	1			BICICLETA	0	1	C	9-17	-1	0	+1				
¿En qué piso /planta estamos?								CUCHARA	0	1	O	>17	-2	-1	0		
INC	0	COR	1			MANZANA	0	1	PUNTUACION								
	0	1	2	3	4	5		0	1	2	3	CORREGIDA					

Figura 8a. Mini-Mental State Examination. Versión NORMACODERM.

Plantilla utilizada-Anverso.



CIERRE LOS OJOS

**Figura 8b. Mini-Mental State Examination. Versión NORMACODERM.
Plantilla utilizada-reverso.**

5. PROGRAMA DE ENTRENAMIENTO COGNITIVO.

En fase II, en el programa de educación sanitaria, se trata de incidir en 3 aspectos relacionados con los estilos de vida: el ejercicio físico, la higiene del sueño y el entrenamiento cognitivo. A todo paciente incluido en fase II se le instruye en la higiene del sueño y se le entrega una “Guía para la Higiene del sueño” (Figura 9a y 9b), que recoge algunas recomendaciones para favorecer el sueño nocturno. Respecto al ejercicio físico se trata de iniciar o potenciar, según el caso, la práctica de ejercicio. Se entrega a los participantes una “Guía para el ejercicio físico” (Figura 10a y 10b) donde se recogen una serie de normas, recomendaciones y contraindicaciones para la práctica de ejercicio físico.

En cuanto al entrenamiento cognitivo se utiliza, para favorecer la actividad intelectual, una colección de cuadernos de la editorial SM y de la fundación Rubio que han sido diseñados, específicamente, para el entrenamiento cognitivo de personas mayores. Estos cuadernos trabajan diferentes áreas, como la memoria, orientación, lenguaje, praxis, capacidades ejecutivas, capacidad viso espacial. Además, se fomenta la práctica libre de la lectura, pasatiempos y cálculo.

La editorial SM edita los cuadernos “Ágilmente” los cuales van enumerados de menor a mayor complejidad del 1 al 14, en todos los casos se comienza por el 1 y se acaba en el 14. En cada uno de ellos se trabajan las áreas de lenguaje, memoria, pensamiento abstracto,

atención/concentración, conocimiento numérico, percepción sensorial, praxias y esquema corporal. La fundación Rubio edita tres niveles de cuadernillos (1, 2 y 3), siendo el nivel 1 el de grado de dificultad medio-alto, el nivel 2 con un grado de dificultad medio-bajo y el nivel 3 con grado de dificultad bajo. A su vez cada nivel se divide en varios cuadernillos que fomentan diferentes áreas: lenguaje, memoria, cálculo, lectura y escritura, atención y concentración, praxias y gnosias.

Tanto los cuadernos “Ágilmente” como los “Rubio” han sido donados para el estudio por la editorial SM y la fundación Rubio, respectivamente. En el programa de entrenamiento cognitivo se ha seguido siempre el mismo orden, empezando por los de menor complejidad y aumentando progresivamente la complejidad. La elección de uno u otro cuadernillo ha dependido exclusivamente del criterio de cada farmacéutico investigador.

5.1. CONTROL DE LA ADHERENCIA AL PROGRAMA DE EDUCACIÓN SANITARIA.

El control de la adherencia al programa se realiza mensualmente desde la inclusión de cada participante en el programa. Se comprueba, utilizando la “Agenda de actividades”, que se reparte a todos los casos que participan en la fase II del estudio, la adherencia del paciente al programa, y se anota en la “Hoja control adherencia” el seguimiento que hace el paciente del programa. También queda reflejado en la “Hoja control adherencia” la realización de otras actividades (pasatiempos, lectura y cálculo).

La agenda de actividades, diseñada para el estudio, tiene una doble finalidad, por una parte comprobar la adherencia del participante al programa y por otra estimularlo cognitivamente ya que debe recordar diariamente las horas totales de sueño (día+noche), el tiempo diario de ejercicio, la realización diaria de los cuadernillos, y otras actividades como lectura, pasatiempos y cálculo.

La atención sanitaria a los pacientes es constante, ya que cada vez que el paciente es citado se insiste en mejorar la higiene del sueño, ejercicio físico y cumplimiento del entrenamiento cognitivo.

5.2. VALORACIÓN FINAL DE LA FUNCIÓN COGNITIVA.

Se valora al año de iniciado el programa, con los dos test utilizados al principio (SPMSQ y MMSE). La puntuación obtenida por el paciente (mejor, igual o peor que la inicial) nos da una idea de la evolución del mismo.

6. PLANIFICACION DEL ESTUDIO.

6.1. PERIODO DE RECOGIDA DE DATOS.

Los datos se obtienen desde marzo del 2011 hasta marzo del 2013. El período de recogida de datos es largo debido a que la incorporación de farmacias al estudio ha sido progresiva. Cada farmacia, en el momento que

se incorpora al estudio, dispone de tres meses para la recogida de datos y la aplicación de los test. Este periodo de tres meses es el estimado para que los clientes habituales pasen al menos una vez por la farmacia comunitaria a retirar su medicación y sea posible su captación para el estudio. La captación se realiza con la entrega de recetas para su dispensación, con ello se averigua si la receta corresponde a la persona en cuestión y la edad del paciente. En las personas que renuncian participar se anota únicamente la edad y sexo.

6.2. PLAN DE TRABAJO: CRONOGRAMA, DISTRIBUCIÓN DE ACTIVIDADES.

FASE I: (del 1 de Marzo de 2011 al 31 de Marzo de 2013).

CAPTACIÓN: cada vez que accede a la oficina de farmacia un participante en potencia, persona ≥ 65 años, le damos a conocer el estudio y le pedimos su participación en el mismo. Para ello utilizamos la “Hoja control participación” (Figura 11) en la que anotamos, la fecha de la captación, el nombre y apellidos del participante, el código asignado por farmacia y participante y la fecha de la cita 1 (puede coincidir o no con la fecha de captación). En caso de que se rechace la participación, se anota únicamente la edad y sexo.

Si el paciente accede a participar en el estudio, depende de cada farmacéutico decidir, si le invita a pasar en ese momento a la zona ZAP (zona de atención personalizada) para realizar la denominada cita 1 o, se le da cita

para otro día, en el caso de no disponer de tiempo en ese momento, y le pedimos que recuerde en la cita 1 traer todos los medicamentos que toma. Si la entrevista se la hacemos en el mismo momento, le pedimos que se pase de nuevo para completar los datos relativos a la medicación. Aunque con la prescripción electrónica, conocemos todos los medicamentos prescritos para ese paciente preferimos, siguiendo la metodología Dader, que el participante traiga todos los medicamentos que esta tomando para comprobar la adherencia terapéutica y saber si conoce el proceso de uso del medicamento y la indicación del mismo.

CITA 1: esta entrevista, al igual que el resto, se realiza en la zona ZAP o en una zona alejada del mostrador de dispensación para respetar la intimidad del paciente y evitar distracciones. Antes de pasar a la zona ZAP, pesamos y tallamos al participante. A continuación se le ofrece asiento e intentamos que se sienta cómodo y relajado. Con el documento de “*Consentimiento informado*” en la mano, le explicamos el contenido del estudio y a continuación le pedimos que nos firme el documento. Entregando una copia al paciente. Seguimos con la elaboración de la historia farmacológica del paciente “*Registro Dader*” y cumplimentación del cuestionario de las variables a estudio. Por último, le pasamos al paciente el “test de Pfeiffer” y el “test MMSE”. La duración de esta primera cita es aproximadamente de 45 minutos.

Pensamos en un principio utilizar como test de cribado inicial el test de Pfeiffer, ya que la brevedad del test (2-3 minutos) y la escasa influencia de variables socioculturales lo convierten en una herramienta de interés para

atención primaria y estudios poblacionales. Los pacientes que dan positivo en el test de Pfeiffer (3 o más errores, 4 si son analfabetos) así como aquellos que con 2 errores en Pfeiffer manifiestan quejas subjetivas de memoria, son sometidos al segundo test, el MMSE versión Normacoderm de Blesa.

Una vez realizado el estudio piloto de implantación de la metodología, y consulta la bibliografía pertinente, en la que se sugiere para estudios poblacionales, la aplicación de más de un test de screening, optamos por utilizar los dos test para seleccionar los posibles casos de la fase II. Por tanto se consideran casos, y entran en la Fase II, en el programa de educación sanitaria, aquellos pacientes que han dado positivo en cualquiera de los dos test utilizados (Pfeiffer ≥ 3 , 4 en el caso de analfabetos y MMSE ≤ 24).

Tras la corrección de los test, se citan los casos para inclusión en el programa de educación sanitaria. Por nuestra parte, utilizamos la “*Hoja control seguimiento*” (Figura 12) para anotarnos la fecha propuesta para la cita 2. Se le brinda a los casos la posibilidad de ser valorados por un especialista, como hemos comentado anteriormente. Para ello se contacta con el servicio de neurología del Hospital de la Plana de Castellón y Hospital Clínico de Valencia, y el servicio de Psiquiatría del Hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva. En los tres servicios nos ofrecen su colaboración y se nos facilita un teléfono de contacto directo para programación de la cita de los casos que libremente quisieran ser valorados por el especialista.

FASE II: (del 1 de Marzo de 2012 al 31 de Mayo de 2014).

CITA 2: durante la entrevista tratamos de explicar al paciente los puntos sobre los que pretende incidir el programa de educación sanitaria, es decir, el ejercicio físico, la higiene del sueño y el entrenamiento cognitivo, por tanto en esta cita realizamos la educación al paciente en la higiene del sueño y del ejercicio físico, entregándole “*Guía para la higiene del sueño*” y “*Guía para la práctica de ejercicio físico*”.

También incidimos sobre la importancia de entrenar la mente, y le entregamos 3 cuadernillos de la editorial SM (Ágilmente), de la fundación Rubio o de ambos y le explicamos que debe intentar realizar 4 páginas cada día de lunes a viernes, a la vez que abrimos alguno de los cuadernillos para que se familiarizara con el tipo de ejercicios a resolver. Le entregamos también la “*Agenda de actividades*” y citamos para el próximo mes (Cita 3). En la “*Agenda de actividades*” el paciente debe anotar, diariamente, las horas que ha dormido, el tiempo invertido en ejercicio físico, la realización de los cuadernillos, así como si realiza otras actividades como lectura, cálculo o pasatiempos. Siempre le recordamos que en cada cita debe traernos los cuadernillos que ha hecho y la “*Agenda de actividades*”. Por nuestra parte, utilizamos la “*Hoja control seguimiento*” para anotar la fecha de la próxima entrevista (Cita 3). En CITAS 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 nos interesamos por la adherencia del paciente al programa y repasamos las recomendaciones de las guías de la higiene del sueño y del ejercicio físico para poder resolver cualquier duda. Revisamos los cuadernos de trabajo para ver si trabaja diariamente, solucionando las dificultades que

pueda tener. Revisamos también la agenda de actividades para comprobar si el paciente la cumple, y anotamos en nuestra “*Hoja control adherencia*” (Figura 13), el promedio de horas de sueño durante el día y la noche, las horas promedio que realiza ejercicio a la semana y si realiza el cuadernillo de forma regular o realiza otras actividades como lectura, cálculo y pasatiempos. En el “*Registro Dader*” anotamos si hay cambios en la medicación. En cada cita le entregamos los nuevos cuadernillos y le damos nueva cita para el próximo mes (Citas 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13). Con la finalidad de que recuerde la fecha de próxima cita, señalamos en rojo, en su “*Agenda de actividades*” (Figura 14), el día que ha de venir a vernos. Por nuestra parte utilizamos la “*Hoja control seguimiento*”.

CITA 13: última cita y cita control en la que se evalúa la eficacia del entrenamiento cognitivo con los cuadernos de trabajo, el ejercicio físico y la higiene del sueño. A continuación otro farmacéutico distinto al que ha hecho el seguimiento durante el año, le realiza de nuevo los dos test, Pfeiffer y MMSE. Informamos al paciente si ha mejorado o no en la puntuación obtenida. Aunque el programa finaliza al año, le insistimos en la importancia de seguir con los hábitos adquiridos, en cuanto a ejercicio físico y sueño, así como la importancia de la práctica diaria de lectura, pasatiempos y cálculos sencillos.

En caso de que el paciente empeore en la puntuación final obtenida en los test, se habla con él sobre la posibilidad de ser visitado por el especialista. En caso negativo se habla con la familia y se deriva a atención primaria.

GUÍA PARA HIGIENE DEL SUEÑO

La educación para la **higiene del sueño** tiene como objetivo mostrarle una serie de normas que pueden ayudarle a mejorar la calidad o cantidad de su sueño. Estas normas están relacionadas con los hábitos de vida (dieta, ejercicio....) y con la influencia de determinados factores ambientales, como la luz, el ruido y la temperatura.

El insomnio es uno de los trastornos del sueño más comunes. Es un estado caracterizado por una calidad o cantidad del sueño, no satisfactorias. La queja más frecuente es la dificultad para conciliar el sueño, seguida de la de mantenerlo (despertares frecuentes durante la noche) y la de despertarse mucho antes de levantarse (despertar precoz).

No debe considerarse como insomnio el dormir poco tiempo si la calidad del sueño es buena y no afecta la actividad ni el estado de alerta.

Las necesidades de sueño varían mucho de unas personas a otras.

MEDIDAS DE HIGIENE DEL SUEÑO

Figura 9a. Guía para la higiene del sueño. Plantilla anverso.

- ✓ **Tener unas expectativas de sueño realistas:** *usted debe saber que el tiempo de sueño necesario disminuye con la edad.*
- ✓ **Horarios regulares:** *levantarse y acostarse siempre a la misma hora, incluyendo los fines de semana, puede ayudarle. Poner el despertador, con el fin de mantener un determinado ritmo de sueño-vigilia. Evitar siestas durante el día.*
- ✓ **Ejercicio:** *efectuar ejercicio suave o moderado (andar, nadar, pasear..) durante el día, de forma continuada, al menos 3 horas antes de acostarse. El ejercicio intenso justo antes del sueño, lo perjudica.*
- ✓ **Cena ligera:** *cenar de forma ligera, como mínimo dos horas antes de acostarse. Evitar cenas copiosas que pueden ocasionar molestias digestivas y dificultar el sueño.*
- ✓ **Ducha:** *la ducha caliente antes de acostarse, puede ser relajante.*
- ✓ **Variables fisiológicas:** *no ir a la cama con hambre (a veces un vaso de leche antes de acostarse puede favorecer el sueño), sed, ganas de orinar, etc.*
- ✓ **Sustancias:** *evitar los estimulantes (café, te, cacao, colas..), la nicotina (el uso habitual del tabaco altera el sueño) y el exceso de alcohol, aunque inicialmente produce somnolencia, luego produce un sueño fraccionado.*
- ✓ **Líquidos:** *evitar la ingesta excesiva de líquidos y la toma de diuréticos al final de día, ya que la necesidad de orinar despierta al paciente.*
- ✓ **Condiciones ambientales:** *habitación confortable, sin ruidos, sin luz exterior, la temperatura entre 15 y 25 grados, la cama con colchón cómodo....*
- ✓ **En la cama:** *no realizar actividades como trabajar, comer o ver televisión. Así se trata de asociar el dormitorio con el hecho de dormirse rápidamente.*
- ✓ **Al acostarse:** *si tras acostarse no consigue conciliar el sueño en un rato (10-30 minutos), levantarse, salir de la habitación y volver a acostarse al cabo de 5-10 minutos. No quedarse en la cama mirando el reloj. Repetir las veces que sea necesario.*

Figura 9b. Guía para la higiene del sueño. Plantilla reverso.

GUÍA PARA EL EJERCICIO FÍSICO

El **ejercicio físico** no sólo genera protección cardiovascular, sino que distintos estudios publicados evidencian que la actividad física mejora la función cognitiva en adultos mayores y sanos y en adultos con deterioro cognitivo subjetivo. También, la práctica de ejercicio físico a lo largo del curso de la vida, se corresponde con una menor probabilidad de padecer deterioro cognitivo en la etapa más adulta.

Por ello, el ejercicio físico es recomendable a no ser que existan contraindicaciones (ver tabla 1).

NORMAS GENERALES PARA EL EJERCICIO FÍSICO

- *Realice una actividad aeróbica como es el andar.*
- *La duración de la actividad puede variar entre los 30 minutos, 4 días a la semana (objetivo mínimo) hasta los 45 minutos diarios (objetivo óptimo).*
- *Utilice ropa cómoda y zapatos deportivos planos con cordones.*
- *Establezca días fijos y así se acordará mejor.*
- *Comience siempre con ejercicio de intensidad suave o calentamiento. Se tiene sensación de calor sin llegar a sudar, con poca alteración de la respiración y las pulsaciones. Mantenga este ritmo 10 minutos.*
- *Aumente progresivamente la intensidad hasta comenzar a sudar y notar que se acelera el ritmo respiratorio y las pulsaciones, pero conservando la capacidad de hablar normalmente (intensidad moderada). Mantenga este ritmo entre 10 y 30 minutos.*
- *Termine con 10 minutos a ritmo suave.*
 - *Sea constante e intente hacer ejercicio siempre a la misma hora, porque así acabará convirtiéndose en una rutina.*
- *Procure convencer a familiares y amigos para que lo acompañen. De esta manera será más fácil mantener la actividad.*
- *Cambie en lo posible el recorrido. Le ayudará a mantener el interés y a distraerse más.*
- *Intente buscar posibilidades de mantenerse más activo a lo largo del día: pasear un poco antes de realizar la compra, ir paseando a algunos recados sencillos (comprar el pan, el periódico, .).*
- *No se desanime si necesita pararse un rato para descansar o ir más lento. Progresivamente irá ganando capacidad de esfuerzo.*

Figura 10a. Guía de Higiene del ejercicio físico. Plantilla anverso.

- Evite realizar cualquier actividad que pueda desencadenar dolor torácico, sensación de dificultad para respirar o mareo. Si llegara a presentar cualquiera de estos síntomas debe detenerse de inmediato.
- Evite hacer ejercicio después de las comidas, cuando hace mucho calor o mucho frío o hay demasiada humedad, o simplemente cuando no se sienta bien para realizarlo.
- Evite ejercicios bruscos y violentos.

Contraindicaciones

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS	CONTRAINDICACIONES RELATIVAS
<ul style="list-style-type: none"> - IAM reciente (menos de 6 semanas) - Angina inestable o de reposo - Arritmias ventriculares no controladas - Insuficiencia cardiaca congestiva - Estenosis aórtica severa. - Miocardiopatía hipertrófica obstructiva Severa - Aneurisma aórtico - Tromboembolismo pulmonar reciente - HTA severa inducida por esfuerzo (PAS >250 / PAD >120) - Dosis altas de fenotiacinas - Tromboflebitis aguda. - Trombos intracardiacos 	<ul style="list-style-type: none"> - Trastorno metabólico no controlado: diabetes descompensada (glucemia >300 y/o cuerpos cetónicos), hipertiroidismo - HTA en reposo (PAS >200 o PAD >115) - Arritmias supraventriculares no controladas - Extrasístoles ventriculares frecuentes o complejos - Embarazo complicado - Aneurisma ventricular - Estenosis aórtica moderada - Artrosis y otras enfermedades musculoesqueléticas, reumatoideas o musculares que se exacerban con el ejercicio

Figura 10b. Guía de Higiene del ejercicio físico. Plantilla reverso.

HOJA CONTROL DE PARTICIPACIÓN

FARMACIA:		Participa			
		SI		NO	
Fecha	Nombre paciente	Código	Cita 0	Edad	Sexo

Figura 11. Hoja de recogida del control de participación.

HOJA CONTROL DE SEGUIMIENTO

Farmacia:		FASE II												
Código	Paciente	Cita 1	Cita 2	Cita 3	Cita 4	Cita 5	Cita 6	Cita 7	Cita 8	Cita 9	Cita 10	Cita 11	Cita 12	Cita 13

Figura 12. Hoja control de seguimiento.

HOJA CONTROL ADHERENCIA

Farmacia:							
Código:			Paciente:				
Cita 1						Fecha:	
						MMSE:	
Cita 2						Fecha:	
Sueño		Andar / sem		Entrenamiento cognitivo diario			
Horas/día		No		Lectura		Ágilmente	
Pasatiempos		Cálculo					
Día		1-2 h		No	No	No	No
Noche		3-4 h		A veces	A veces	A veces	A veces
Total		≥ 5 h		Diario	Diario	Diario	Diario
Cita 3						Fecha:	
Sueño		Andar / sem		Entrenamiento cognitivo diario			
Horas/día		No		Lectura		Ágilmente	
Pasatiempos		Cálculo					
Día		1-2 h		No	No	No	No
Noche		3-4 h		A veces	A veces	A veces	A veces
Total		≥ 5 h		Diario	Diario	Diario	Diario
Cita 4						Fecha:	
Sueño		Andar / sem		Entrenamiento cognitivo diario			
Horas/día		No		Lectura		Ágilmente	
Pasatiempos		Cálculo					
Día		1-2 h		No	No	No	No
Noche		3-4 h		A veces	A veces	A veces	A veces
Total		≥ 5 h		Diario	Diario	Diario	Diario
Cita 5 a la 12 similar						Fecha:	
Sueño		Andar / sem		Entrenamiento cognitivo diario			
Horas/día		No		Lectura		Ágilmente	
Pasatiempos		Cálculo					
Día		1-2 h		No	No	No	No
Noche		3-4 h		A veces	A veces	A veces	A veces
Total		≥ 5 h		Diario	Diario	Diario	Diario
Cita 13						Fecha:	
						MMSE:	
						Peiffer:	
Sueño		Andar / sem		Entrenamiento cognitivo diario			
Horas/día		No		Lectura		Ágilmente	
Pasatiempos		Cálculo					
Día		1-2 h		No	No	No	No
Noche		3-4 h		A veces	A veces	A veces	A veces
Total		≥ 5 h		Diario	Diario	Diario	Diario

Figura 13. Hoja de control de adherencia y valoración de la actividad mensual.

AGENDA DE ACTIVIDADES

ABRIL	LUNES 1	MARTES 2	MIÉRCO 3	JUEVES 4	VIERNES 5
Horas sueño	Día <input type="text"/> Noche <input type="text"/>	Día <input type="text"/> Noche <input type="text"/>	Día <input type="text"/> Noche <input type="text"/>	Día <input type="text"/> Noche <input type="text"/>	Día <input type="text"/> Noche <input type="text"/>
Caminar	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>
Pasatiempos	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>
Cuaderno Ágil Mente	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>
ABRIL	LUNES 8	MARTES 9	MIÉRCO 10	JUEVES 11	VIERNES 12
Horas de sueño	Día <input type="text"/> Noche <input type="text"/>	Día <input type="text"/> Noche <input type="text"/>	Día <input type="text"/> Noche <input type="text"/>	Día <input type="text"/> Noche <input type="text"/>	Día <input type="text"/> Noche <input type="text"/>
Caminar	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>
Pasatiempos	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>
Cuaderno Ágil Mente	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Tiempo: <input type="text"/>

Figura 14. Agenda de actividades de control mensual del paciente.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

En el estudio de la fase I y fase II, los datos de cada uno de los participantes son registrados en las hojas destinadas a tal fin y posteriormente transcritos a dos hojas de cálculo de Excel 2003 diseñadas para el estudio de la fase I y fase II respectivamente.

FASE I, el cálculo del tamaño muestral para estimar una prevalencia de deterioro cognitivo del $15 \pm 3\%$ con 95% de confianza recomienda 541 personas, que con un incremento del 10% por pérdidas, proporciona un tamaño muestral recomendado de 600 personas. Se lleva a cabo un análisis descriptivo inicial en el que se calculan la media y desviación estándar de las variables cuantitativas y los porcentajes de las variables cualitativas. Para estimar la asociación entre la variable deterioro cognitivo (variable dependiente) y el resto de variables independientes consideradas en este trabajo se calculan los odds ratio (OR) y sus intervalos de confianza al 95% mediante un modelo de Regresión Logística Univariante para cada una de ellas. Posteriormente, se modeliza la probabilidad de deterioro cognitivo a partir de un modelo de Regresión Logística Múltiple en el que son consideradas todas las variables independientes que en el análisis univariante han obtenido una significatividad inferior a 0.10 ($p < 0.10$). Se consideran asociaciones estadísticamente significativas las que obtienen una significación inferior o igual a 0.05 ($p < 0.05$). El análisis estadístico se realiza mediante la versión R 3.0.2 para Windows del programa R (R Core Team, 2013).

FASE II: Estudio quasi-experimental-open-label (estudio abierto), prospectivo, de pacientes con deterioro cognitivo leve, medido antes y después de la intervención. El tamaño de la muestra estimado para detectar diferencias de medias del score inicial y final de 0,30 con una potencia del 90%, y nivel de significación del 5% es de 82 personas, y considerando pérdidas del 10%, 90 personas. Se valora la variación en las pruebas de cribado entre el inicio y el final utilizando el test t-Student para muestras relacionadas.

El estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación y por el Comité Ético de la Universidad CEU Cardenal Herrera de Valencia.

V. RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

La posibilidad de participar en el estudio se ofreció a 901 personas, siguiendo los criterios de inclusión, de las que 172 rechazaron participar (19,1%). De estas 172 personas sólo se registró el sexo y la edad. Estos pacientes no presentaban características diferenciales con respecto a las que sí quisieron participar en el estudio, ya que el rango de edad fue desde los 65 hasta los 89 años de edad, y la proporción por sexo fue de 98 mujeres y 74 hombres.

Por lo tanto, han participado en el estudio 729 pacientes.,de los que 544 pacientes pertenecían a población urbana (Valencia, Castellón, Torrente, Villarreal, Alboraya) y 185 pacientes a zona rural (Bocairent, Chiva, L'Olleria, Pinedo y Sierra Engarceran) representando una proporción de 74,6% y 25,4%, respectivamente. La participación por municipio se representa en la figura 15.

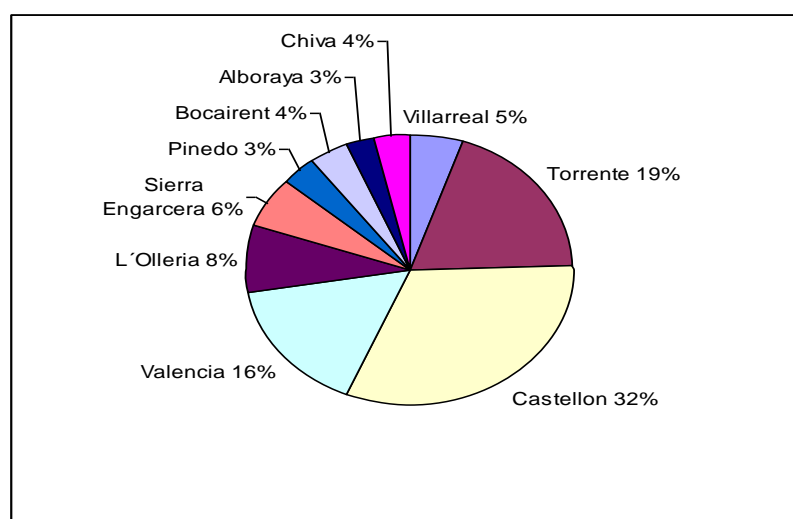


Figura 15.- Porcentaje de participación por municipios.

1.1 SEXO.

La participación ha sido mayoritaria en las mujeres, con un porcentaje del 59,9% (n=437) frente al 40,1% de participación de los varones (n=292).

1.2. EDAD.

La edad de los 729 pacientes incluidos en el estudio oscila entre los 65 y los 93 años con una media de edad de $74,5 \pm 6,4$ ($74,5 \pm 6,2$ en mujeres y $74,4 \pm 6,7$ en hombres). Para facilitar algunos cálculos los pacientes se agruparon por rango de edad de 10 en 10 años, y tal y como muestra la figura 16, el rango de mayor participación fue de los 65 a los 74 años.

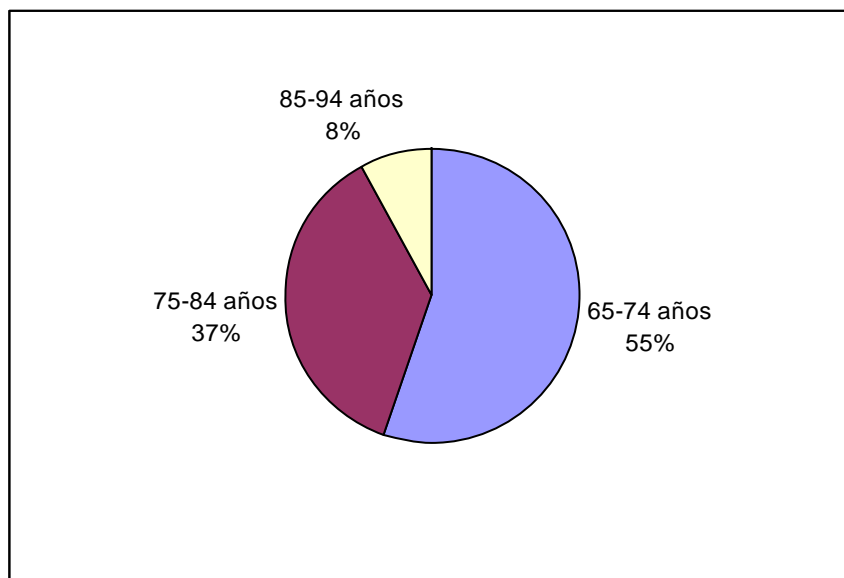


Figura 16.- Porcentaje de participación según la edad.

1.3 ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC).

La media de IMC en nuestra población es de $27,3 \pm 4,3 \text{ Kg/m}^2$ (mínimo $15,9 \text{ Kg/m}^2$ y máximo $43,9 \text{ Kg/m}^2$). A partir del IMC, hemos calculado la variable obesidad, según la definición, peso normal: $\text{IMC} < 25 \text{ Kg/m}^2$; sobrepeso: $\text{IMC} > 25$ y $< 30 \text{ Kg/m}^2$; obesidad: $> 30 \text{ Kg/m}^2$. El 44,2% de nuestra población tiene sobrepeso ($n=322$) y el 23,8% es obeso ($n=173$). Sólo el 32,0% esta dentro del peso considerado normal ($n=234$). Esta distribución queda reflejada en la figura 17.

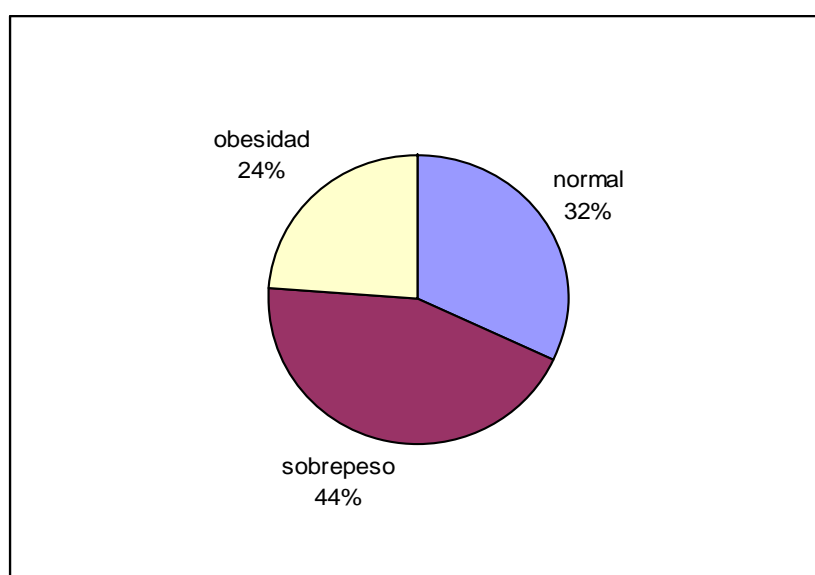


Figura 17.- Porcentaje de distribución de la variable obesidad según el IMC de la población estudiada.

1.4. NIVEL DE FORMACIÓN Y OCUPACIÓN.

La mayoría de la población participante había cursado estudios primarios ($n=453$) con un 63,0%; le sigue en proporción del 21,0% de la población con estudios secundarios ($n=154$) frente al 9,0% de analfabetos

(n=69) y el 7,0% que poseían estudios superiores (n=53). En la figura 18 se observa el porcentaje de estudios de la población.

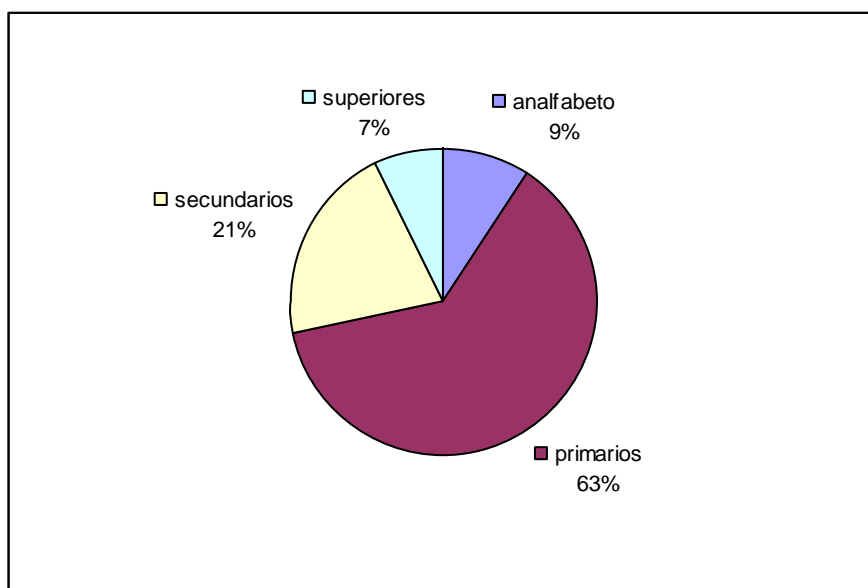


Figura 18.- Nivel de formación de los pacientes incluidos en el estudio.

Al relacionar los estudios con el sexo de la población, vemos que el patrón de estudios de hombres y mujeres es significativamente diferente. En la tabla 15 se expresa la frecuencia y porcentaje de estudios según el sexo.

ESTUDIOS	SEXO	
	Mujeres	Hombres
Analfabeto	52 (11,9%)	17 (5,8%)
Primarios	285 (65,2%)	168 (57,5%)
Secundarios	76 (17,4%)	78 (26,7%)
Superiores	24 (5,5%)	29 (9,9%)
Total	437	292

Tabla 15.- Frecuencia y porcentaje de estudios según el sexo.

El nivel de ocupación laboral de nuestra población está muy relacionado con el nivel de estudios, de forma que las ocupaciones 1 y 2 están relacionadas con estudios de primer, segundo o tercer ciclo universitario, y la ocupación 6 con el menor nivel formativo. En la tabla 16 se muestra el nivel de ocupación de la población estudiada.

OCUPACIÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
Nivel 1 y 2: clase superior e intermedia	58	8,0
Nivel 3: trabajador no manual cualificado y autónomo	86	11,8
Nivel 4: trabajador manual cualificado	132	18,1
Nivel 5: trabajador manual semicualificado	114	15,6
Nivel 6: trabajador manual no cualificado	339	46,5
Total	729	100

Tabla 16.- Ocupación según la profesión de la población de estudio.

1.5. HÁBITOS NOCIVOS.

1.5.1.- Tabaco. Nuestra población de estudio, en general, no presenta hábitos nocivos como el tabaco, así 538 pacientes no han fumado nunca (73,8%), 154 (21,1%) son exfumadores y sólo 37 (5,1%) fuman actualmente.

1.5.2.- Alcohol. Antes de presentar los datos debemos resaltar que no hemos hecho distinción entre los distintos tipos de alcohol, ya que tomar un vaso de vino en las comidas puede ser más saludable para muchos pacientes que no tomarlo. Sin embargo cuando se diseñó el estudio no lo

tuvimos en cuenta y por tanto no lo hemos recogido en los datos. En cuanto a los resultados con respecto al consumo de alcohol, 413 pacientes (56,7%) no lo toman nunca, 167 (22,9%) lo consumen una o dos veces por semana y 149 pacientes consumen alcohol diariamente (20,4%).

1.6. HORAS DE EJERCICIO FÍSICO SEMANAL.

La práctica de ejercicio físico semanal se ha medido según las horas de ejercicio por semana de la siguiente forma: no realizar nada de ejercicio, realizar ejercicio de 1 a 2 h; de 3 a 4 h y mayor o igual a 5 h semanales. Una gran parte de la población practica el ejercicio físico diariamente ($\geq 5h$ / semana) (n=257; 35,3%) y otra parte importante no realiza nada de ejercicio (n=202; 27,7%). Realizan ejercicio entre 1 y 2 horas a la semana 146 pacientes (20,0%) y practican ejercicio entre 3 y 4 horas semanales 124 pacientes (17,0%).

Al recoger las horas de ejercicio físico, se le preguntaba también por el tipo de ejercicio que realizaba. Caminar es el ejercicio físico realizado por la mayoría de la población de estudio (96,4%), frente a la natación, el gimnasio y otros que ha representado sólo un 3,6% de la población estudiada. Las horas de actividad física se reflejan en la figura 19.

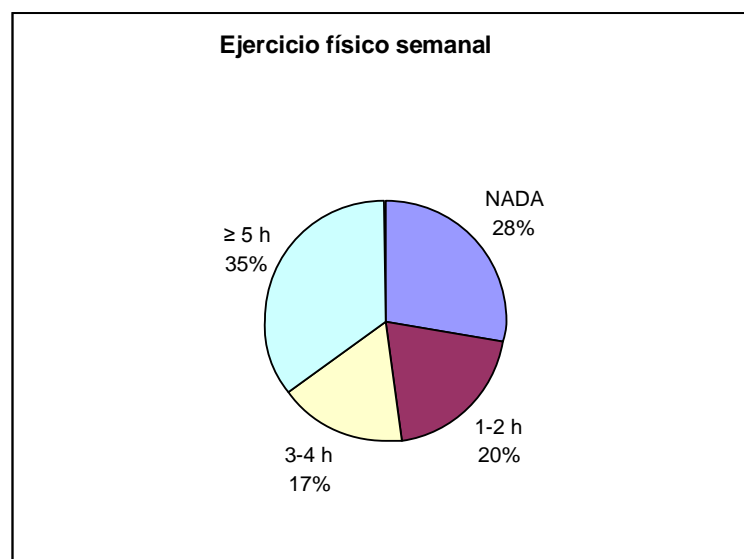


Figura 19.- Porcentaje de la práctica de ejercicio físico semanal de la población estudiada.

1.7. HORAS DIARIAS DE TELEVISIÓN (TV).

De los 729 pacientes estudiados, no ven nunca la televisión 12 de ellos (1,6%). La mayoría de la población, 640 pacientes, ven la televisión como mínimo 2 horas diarias (87,8%) y sólo el 10,6 % la ve menos de 1 hora al día (n=77).

1.8. ACTIVIDADES RELACIONADAS CON LA COGNICIÓN.

1.8.1.- Lectura. En cuanto a la afición a la lectura, de los 729 pacientes estudiados, leen diariamente 291 pacientes (39,9%); esporádicamente 205 pacientes (28,1%) y no la practican casi nunca o nunca 233 pacientes (32,0%).

Al analizar los estudios con la afición a la lectura se observa una relación entre estas variables, el patrón de lectura según estudios es significativamente diferente. En la tabla 17, se representa la diferencia.

ESTUDIOS	LECTURA			Total
	Nada	Esporádicamente	Diariamente	
Analfabeto	69 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	69
Primarios	146 (32,2%)	133(29,4%)	174 (38,4%)	453
Secundarios	38 (24,7%)	43 (27,9%)	73 (47,4%)	154
Superiores	5 (9,4%)	11 (20,8%)	37 (69,8%)	53

Tabla 17.- Relación de estudios con la frecuencia y porcentaje de afición a la lectura.

1.8.2.- Pasatiempos. La mayoría de la población no realiza actividades de pasatiempos como crucigramas, sudoku, sopa de letras, etc. Así 485 pacientes (66,5%) no los practica nunca, 131 pacientes los practica de forma esporádica (18,0%) y 113 pacientes a diario (15,5%).

1.8.3.- Juegos de mesa. Nuestra población no es aficionada, en su mayoría, a los juegos de mesa, de forma similar a lo que ocurría con los pasatiempos. El 55,6% de los pacientes no los practica nunca (n=405); el 27,7% de los pacientes (n=202) los practica de forma esporádica y 122 pacientes (16,7%) los practican a diario.

1.8.4.- Otras aficiones. Con el propósito de conocer otras actividades que consideramos estimulante de la cognición, recogimos

también las posibles aficiones individuales de cada paciente del estudio. El resultado fue que más de la mitad de los pacientes, 389 pacientes (53,4%), no tenían ninguna afición y el 24,8% (n=181), aunque la tenían sólo la practicaban de forma esporádica. Sólo 159 pacientes (21,8%) la realizaban diariamente. Algunas de estas aficiones recogidas fueron pintar, tocar algún instrumento musical, bordar y coser.

1.9. HORAS DIARIAS DE SUEÑO.

Considerando las horas de sueño totales, las que duermen los pacientes durante la noche y el día, hemos dividido el número de horas de sueño totales en tres intervalos: menos de 7 horas, entre 7 y menos de 9 horas y 9 horas o más. En la tabla 18 se representa la frecuencia y porcentaje de las horas de sueño de la población estudiada.

HORAS DE SUEÑO	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
< a 7 horas	181	24,8
Entre 7 y < 9 horas	358	49,1
≥ a 9 horas	190	26,1

Tabla 18.- Frecuencia por intervalos de horas de sueño.

1.10. PATOLOGÍAS CRÓNICAS: DIABETES, HIPERTENSIÓN, DISLIPEMIA Y DEPRESIÓN.

De los 729 pacientes, 167 (22,9%) son diabéticos; más de la mitad 465 (63,8%) son hipertensos; 323 (44,3%) presentan dislipemia y 134

(18,4%) tienen depresión. Por tanto las patologías más prevalentes en este tipo de población de edad \geq a 65 años, son la hipertensión, seguida de la dislipemia, diabetes y por último la depresión. A continuación, en la tabla 19, se muestra un descriptivo conjunto de las tres enfermedades vasculares más prevalentes, según la población a estudio presente una, dos o las tres de ellas.

ENFERMEDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
Diabetes	32	4,4
Hiperlipemia	73	10,0
Hipertensión	186	25,5
Diabetes + Hiperlipemia	23	3,2
Diabetes + Hipertensión	52	7,1
Hiperlipemia + Hipertensión	167	22,9
Diabetes + Hiperlipemia + Hipertensión	60	8,2
Ninguna de las tres patologías	136	18,7
Total	729	100

Tabla 19.- Descriptivo de las enfermedades vasculares más prevalentes.

1.11. ASISTENCIA A PROGRAMAS DE MEMORIA.

La participación en programas de memoria es escasa, tan sólo 44 (6%) participantes acuden a programas de entrenamiento.

1.12. QUEJAS SUBJETIVAS DE MEMORIA.

Al preguntar a los pacientes si pensaban que padecían algún tipo de pérdida de memoria, 415 (56,9%) contestaron no tener sensación de pérdida de memoria, y 314 (43,1%) refirieron tener la sensación de pérdida

de memoria. Más concretamente, no recordaban situaciones inmediatas, por ejemplo, si iban a la cocina no recordaban a qué habían ido, olvidaban nombres con facilidad,... en general, la pérdida de memoria la referían a situaciones recientes.

1.13. CONSUMO DE BENZODIAZEPINAS.

Un total de 256 (35,1%) participantes son consumidores de benzodiazepinas y 473 (64,9%) no consumen benzodiazepinas. De los 256 consumidores, 197 (77,0%) son mujeres y 59 (23,0%) son hombres.

1.14. NÚMERO TOTAL Y TIPO DE FÁRMACOS CONSUMIDOS.

En nuestra población tenemos pacientes que no consumen ningún fármaco y pacientes que consumen un máximo de 17 fármacos al día (media de $4,7 \pm 2,7$). Respecto al tipo de medicación que utiliza la población participante, en la tabla 20 se muestra la frecuencia de utilización de los diferentes grupos de fármacos.

FÁRMACOS	FRECUENCIA	FÁRMACOS	FRECUENCIA
Antihipertensivos	658	Otros fármacos SNC	23
Hipolipemiantes	281	F.Dermatología	21
Antiácidos	260	F.contra la demencia	16
Ansiolíticos	188	Antihistamínicos uso sistémico	15
Antitrombóticos	168	Procinéticos	14
Antiinflamatorios y Antirreumáticos no esteroideos	150	Antiparkinsonianos	13
Antidiabéticos	144	Antipsicóticos	12
Analgésicos	142	Antitusígenos y expectorantes	11
Vasoprotectores	119	Antagonistas hormonales	8
Vitaminas y minerales	109	Anticolinérgicos	8
Psicoanalépticos: Antidepresivos	98	Hormonas sexuales	7
Terapia cardiaca	88	Preparados nasales	7
Órganos de los sentidos	86	Antiinfecciosos sistémicos	5
Preparados urológicos	83	Inmunosupresores	5
Tratamiento de las enfermedades óseas	79	Miorrelajantes	4
Hipnóticos y sedantes	54	Terapia hepatobiliar	3
Antiasmáticos	49	Antieméticos	2
Terapia hormonal	49	Citostáticos	2
Laxantes	38	Anestésicos local	1
Antigotosos	34	Antihemorrágicos	1
Antiepilépticos	34	Antiinfecciosos ginecológicos	1
Vasodilatadores periféricos	27	Antiinfecciosos intestinales	1
Psicoanalépticos: estimulantes (Hiperactividad y nootropos)	25	Hormonas sexuales	1
Antianémicos	24	Sustitutivos del plasma	1
Preparados tópicos antiinflamatorios	24		

Tabla 20.- Frecuencia de consumo de fármacos de la población de estudio.

Los fármacos consumidos con mayor frecuencia son los antihipertensivos, hipolipemiantes, antiácidos, ansiolíticos, antitrombóticos, AINES, antidiabéticos y analgésicos.

2. RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES DE ESTUDIO Y DETERIORO COGNITIVO. ANÁLISIS UNIVARIANTE.

La muestra está compuesta por 729 personas de edad mayor o igual a 65 años. Como se ha explicado en la metodología, al comenzar el estudio, utilizamos como test de cribado inicial el SPMSQP y los que tenían puntuación compatible con deterioro cognitivo (Pfeiffer ≥ 3) eran sometidos al segundo test de cribado utilizado en el estudio, el MMSE. Sin embargo, y al avanzar en el estudio, decidimos incluir ambos test, el SPMSQP y el MMSE, como cribado inicial para aumentar la solidez del resultado. De manera que consideramos caso a la puntuación compatible con deterioro cognitivo obtenida en cualquiera de los dos test aplicados.

Por ello, de las 729 personas que componen la muestra, en 262 participantes sólo disponemos de los datos del SPMSQP. En estos 262 pacientes, tenemos representados los 69 analfabetos del estudio (ya que sólo les realizamos el Pfeiffer) y pacientes de la fase inicial del proyecto con Pfeiffer ≤ 3 , y por tanto no considerados casos. Sin embargo en el resto de los casos, compatibles con deterioro cognitivo, si disponemos de los dos test, y la fiabilidad será mayor cuanto mayor sea el nivel de coincidencia entre ellos.

Hemos definido el criterio deterioro cognitivo cuando Pfeiffer ≥ 3 errores (Pfeiffer ≥ 4 para analfabetos) y/o MMSE ≤ 24 . Con este criterio hemos obtenido que en el total de la muestra (n=729), 128 participantes presentan deterioro cognitivo, el 17,6% de la población estudiada, como se muestra en tabla 21.

PARTICIPANTES	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
No deterioro cognitivo	601	82,4
Si deterioro cognitivo	128	17,6
Total	729	100

Tabla 21.- Frecuencia y porcentaje según la presencia o no de deterioro.

Ambos criterios en su mayoría han coincidido a la hora de clasificar a la población con o sin DC. De hecho, ha habido 54 pacientes que presentaban un MMSE=25 (límite), tras corregir por edad y nivel de escolaridad, de los cuales 16 se han considerado caso y 38 no al aplicar el Pfeiffer. Sólo 12 pacientes con MMSE>25 han sido clasificados con deterioro, utilizando la puntuación obtenida en el test de Pfeiffer de lo que se deduce que hay un bajo porcentaje de discrepancia entre ambos test.

Antes de proceder al análisis de los factores asociados al deterioro cognitivo, se revisó la distribución de personas detectadas con y sin deterioro según la localidad en la que se habían recogido los datos, diferenciando entre zona urbana (Valencia, Castellón, Torrente, Villarreal, Alboraya) y zona rural (Bocairent, Chiva, L'Olleria, Pinedo y Sierra Engarzera). El número de

participantes en zona urbana es de 544, bastante mayor al número de participantes en zona rural que es de 185 participantes. Hay un mayor porcentaje de deterioro cognitivo en zona rural con respecto a la zona urbana. En la tabla 22 se muestra la frecuencia y porcentaje de deterioro según se trate de zona urbana o zona rural.

LOCALIZACIÓN	FRECUENCIA	NO DETERIORO	DETERIORO	% DETERIORO
Zona urbana	544	458	86	15,8
Zona rural	185	143	42	22,7
Total	729	601	128	17,6

Tabla 22.- Frecuencia y porcentaje de deterioro según localización.

La media de MMSE en zona rural es $26,8 \pm 2,76$ SD y en zona urbana $26,95 \pm 3,38$ SD y el Pfeiffer en zona rural $1,29 \pm 1,53$ SD y en zona urbana $1,16 \pm 1,31$ SD. El porcentaje de deterioro en zona rural es de 22,7% frente al deterioro en zona urbana que es del 15,8%, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,03$), obteniendo un valor de OR en zona urbana respecto a zona rural de 0,64 (0,42 - 0,97 IC 95%).

A continuación se muestra un descriptivo de cada una de las variables recogidas en el banco de datos junto con un resumen bivariante que muestra la posible relación o no de cada una de ellas con la variable de interés (DC). Además, para valorar la significatividad de esta relación se ha realizado una regresión logística univariante. Para esta regresión logística se muestra tanto el p-valor como el OR (Odds Ratio) y su intervalo de confianza al 95%.

2.1. SEXO Y DETERIORO COGNITIVO.

La media de MMSE es menor en mujeres $26,40 \pm 3,45$ SD que en hombres $27,69 \pm 2,58$ SD y el Pfeiffer en las mujeres $1,38 \pm 1,45$ SD tiene más errores que en hombres $0,92 \pm 1,18$ SD. Del total de mujeres participantes ($n = 437$), 96 presentan deterioro y del total de hombres participantes ($n = 292$), 32 presentan deterioro. La influencia del sexo en la presencia de deterioro cognitivo es más marcada en el sexo femenino, 22,0% frente al 11,0% en hombres, con una diferencia estadísticamente significativa, obteniendo un OR en hombres frente a mujeres de 0,28 (0,22 - 0,35 IC 95%) ($p < 0,001$).

2.2. RANGO DE EDAD Y DETERIORO COGNITIVO.

La media de MMSE y Pfeiffer en el rango de edad de 65-74 años, es de $27,17 \pm 2,79$ SD y $0,99 \pm 1,27$ SD, respectivamente. En el rango de edad 75-84 años, la media en el test MMSE es de $26,89 \pm 3,38$ SD y para el test de Pfeiffer de $1,29 \pm 1,56$ SD. Por último, el MMSE y Pfeiffer en el rango de 85-94 años es de $25,09 \pm 4,43$ SD y $2,07 \pm 1,76$ SD (tabla 23). Como se observa en la tabla 23, el MMSE decrece con la edad mientras que el número de errores en Pfeiffer aumenta con la edad.

GRUPO DE EDAD	MMSE	SD	PFEIFFER	SD
De 65 a 74 años	27,17	2,79	0,99	1,27
De 75 a 84 años	26,89	3,38	1,29	1,56
De 85 a 95 años	25,09	4,43	2,07	1,76

Tabla 23.- Media de MMSE y Pfeiffer según el grupo de edad (años).

En ambos test el porcentaje de deterioro aumenta conforme aumenta el rango de edad de los participantes, siendo del 32,8% para mayores de 85 años, del 19,9% en el rango de edad de 75 a 84 años y del 13,8% en el rango de edad de 65 a 74 años (tabla 24).

Deterioro	GRUPO DE EDAD (AÑOS)		
	65 - 74	75 - 84	85 - 95
No	345	217	39
Si	55	54	19
% Deterioro	13,8	19,9	32,8

Tabla 24.- Frecuencia y porcentaje de deterioro cognitivo por grupo de edad.

Al representar la frecuencia de edad con DC, observamos como la mediana de la edad en los que tienen DC (> 75 años) es mayor que los que no presentan DC (< 75 años) (figura 20).

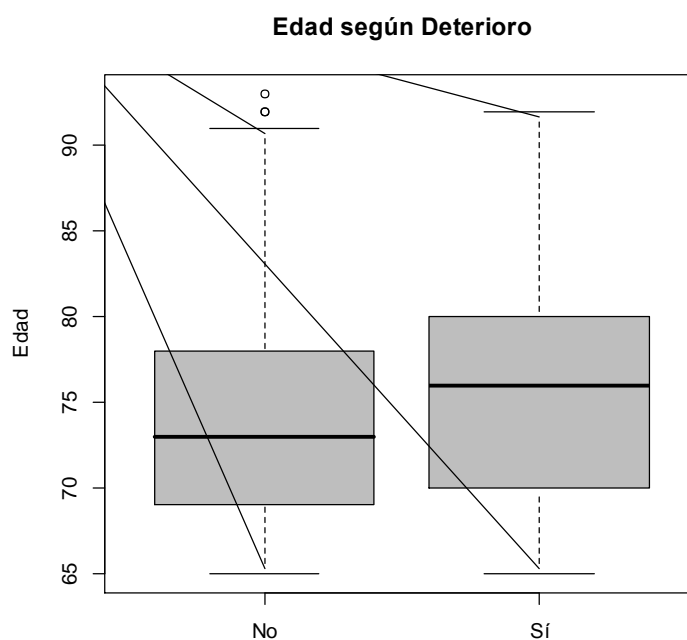


Figura 20.- Relación entre la edad y la presencia de DC.

Al realizar la regresión logística univariante, observamos que la edad se presenta como un factor de riesgo de deterioro cognitivo. Así, considerando como grupo de referencia el de edad entre 65 a 74 años, vemos que el rango de edad entre 75 y 84 años obtiene una OR = 1,56 (1,03 - 2,36 IC 95%) ($p < 0,05$) y para el rango de edad comprendido entre 85 y 94 años está asociación aún es mas significativa, OR = 3,05 (1,62 - 5,62 IC 95%) ($p = 0,00$).

2.3. ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) Y DETERIORO COGNITIVO.

La media en MMSE y Pfeiffer según el IMC viene reflejado en la tabla 25.:

OBESIDAD (IMC)	MMSE	SD	PFEIFFER	SD
Normal	26,77	3,36	1,27	1,61
Sobrepeso	27,09	2,99	1,11	1,33
Obesidad	26,75	3,41	1,25	1,51

Tabla 25.- Relación del IMC con la media en MMSE y Pfeiffer.

Al relacionar el IMC de forma cuantitativa con DC en el análisis univariante, el mayor IMC apunta, aunque no se obtiene significación estadística, a un posible factor de riesgo de deterioro cognitivo con un OR = 1,04 (0,99 - 1,08 IC 95%) ($p = 0,057$) para cada unidad de incremento en el IMC. En la figura 21 se observa esta pequeña diferencia.

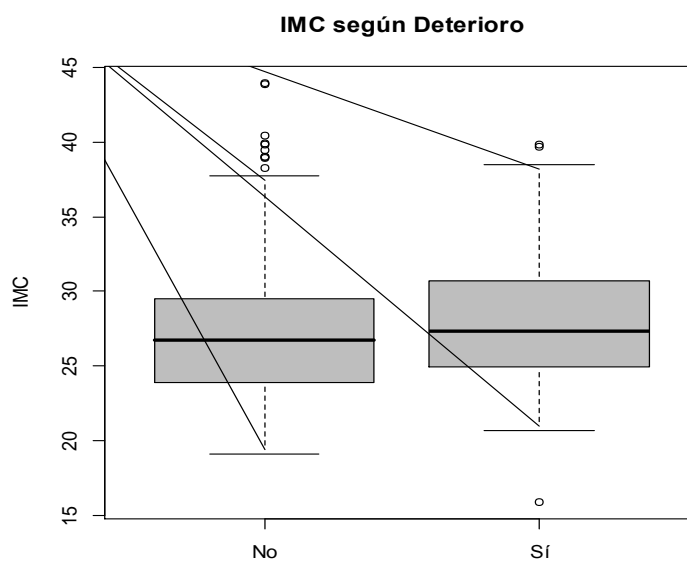


Figura 21.- Relación de IMC con DC.

Para explorar con mayor profundidad esta relación se ha definido la variable obesidad a partir del IMC. En esta caso, la obesidad sí se presenta como factor de riesgo de DC frente al normopeso, con una significación estadística $OR = 1,71(1,02 - 2,87 \text{ IC } 95\%)$ ($p = 0,042$).

2.4. NIVEL DE FORMACIÓN Y OCUPACIÓN Y DETERIORO COGNITIVO.

El valor del MMSE es mayor conforme aumenta el nivel de estudios y hay menos errores en Pfeiffer a mayor nivel de estudios (tabla 26). El MMSE, como ya se explicó en metodología, no se pudo pasar a los analfabetos.

ESTUDIOS	MMSE	SD	PFEIFFER	SD
Superiores	28,48	1,53	0,64	0,98
Secundarios	27,86	2,53	0,88	1,28
Primarios	26,91	3,13	1,23	1,48
Analfabetos	-	-	2,10	1,61

Tabla 26.- Valor del MMSE y Pfeiffer según categoría de estudios.

La relación de los casos de deterioro cognitivo con el nivel de estudios sigue el mismo patrón, de manera que a mayor nivel de estudios menor porcentaje de casos con deterioro cognitivo. Los resultados se reflejan en la tabla 27, en la que se observa que el mayor porcentaje de DC se da en analfabetos (43,5%), le siguen los participantes con estudios primarios (16,3%), secundarios (13,6%) y por último los participantes con estudios superiores donde el porcentaje de DC es bajo (5,7%).

Deterioro	ESTUDIOS			
	Analfabetos	Primarios	Secundarios	Superiores
No	39	379	133	50
Si	30	74	21	3
% Deterioro	43,5	16,3	13,6	5,7

Tabla 27.- Porcentaje de deterioro cognitivo según nivel de estudios.

Al realizar la regresión logística univariante, los estudios se presentan como un factor protector del deterioro cognitivo con una significación estadística muy importante. Si tomamos como grupo de referencia las personas con estudios superiores, las personas con estudios primarios obtienen una estimación del OR = 3,25 (1,15 - 13,62 IC 95%) ($p = 0,05$) y las

personas analfabetas de OR = 12,82 (4,17 - 56,25 IC 95%) ($p < 0,001$), ambos grupos, por tanto, son claros factores de riesgo de DC frente a estudios superiores. Esta relación no es significativa en el grupo de estudios secundarios.

En cuanto a la ocupación laboral, el patrón de comportamiento está totalmente relacionado con el nivel de estudios, de manera que las ocupaciones que requieren menos estudios (nivel 4, 5 y 6 de la clasificación de ocupaciones) se presentan como factor de riesgo de deterioro cognitivo respecto del nivel de ocupación 1 y 2, siendo estadísticamente significativo para el nivel de ocupación más bajo (nivel 6), con una OR = 3,16 (1,33 - 9,33 IC 95%) ($p = 0,017$)

2.5. HÁBITOS NOCIVOS Y DETERIORO COGNITIVO: TABACO Y ALCOHOL.

En la tabla 28 se muestra la media de MMSE y Pfeiffer con su desviación estándar según las variables tabaco y alcohol. Como se observa en la tabla obtienen mejor puntuación en el test MMSE los fumadores (activos y exfumadores) con una media de $27,76 \pm 2,47$ frente a los no fumadores que obtienen una media de $26,64 \pm 3,36$. Asimismo, obtienen menos errores en Pfeiffer los que fuman o han fumado $0,96 \pm 1,39$ que los que nunca han fumado $1,28 \pm 1,46$.

La media en MMSE es también mayor para los que beben alcohol, esporádica ($27,53 \pm 2,72$) o diariamente ($27,24 \pm 2,82$), frente a los que no

V. Resultados

beben nada de alcohol ($26,67 \pm 3,38$). En el test de Pfeiffer el menor número de errores se da en pacientes con hábito de alcohol esporádico ($0,97 \pm 1,22$) y sin embargo tanto los que no beben nunca como los que beben a diario obtienen una media similar, $1,26 \pm 1,49$ SD y $1,26 \pm 1,52$ SD, respectivamente.

TABACO	MMSE	SD	PFEIFFER	SD
No	26,64	3,36	1,28	1,46
Si	27,76	2,47	0,96	1,39
ALCOHOL	MMSE	SD	PFEIFFER	SD
No	26,67	3,38	1,26	1,49
Esporádico	27,53	2,72	0,97	1,22
Diario	27,24	2,82	1,26	1,52

Tabla 28.- Valores de MMSE y Pfeiffer según los hábitos tabaco y alcohol.

El porcentaje de deterioro cognitivo según el uso de tabaco por la población participante, viene reflejado en la tabla 29. Este porcentaje de DC para los fumadores es del 0,0% y para los exfumadores del 15,6%. Mientras que es mayor para los que no han fumado nunca (19,3%).

	TABACO		
Deterioro	Nunca	Ex-fumador	Fumador
No	434	130	37
Si	104	24	0
% Deterioro	19,3	15,6	0,0

Tabla 29.- Relación entre hábito tabáquico y deterioro cognitivo.

Si unimos el grupo fumadores y ex-fumadores sí aparece riesgo significativamente menor de deterioro en este grupo que entre los que no fuman ni han fumado, OR= 0,59 (0,36 - 0,95 IC 95%) (p = 0,03).

En cuanto al hábito de consumo de alcohol, la tabla 30 refleja el porcentaje de deterioro cognitivo según este hábito. En esta tabla se observa que el menor porcentaje de deterioro se da entre los que toman alcohol esporádicamente (13,8%) y diariamente (15,4%) frente a los que no toman alcohol nunca (19,9%).

	ALCOHOL		
Deterioro	Nunca	Esporádico	Diario
No	331	144	126
Si	82	23	23
% Deterioro	19,9	13,8	15,4

Tabla 30.- Relación entre hábito alcohólico y deterioro cognitivo.

Al realizar la regresión logística univariante no se observa una relación estadísticamente significativa para ningún grupo de los definidos según hábito alcohólico. Sin embargo, el grupo que toma alcohol de forma esporádica se encuentra en el borde de la significación estadística, a favor de un efecto protector, con un OR = 0,64 (0,38 - 1,05 IC 95%) (p = 0,08).

2.6. EJERCICIO FÍSICO Y DETERIORO COGNITIVO.

Al comparar la influencia del ejercicio físico en la puntuación obtenida en el test MMSE y test de Pfeiffer, observamos que los participantes que realizan ejercicio físico obtienen mejores puntuaciones en el test MMSE, $27,04 \pm 3,25$ SD y en Pfeiffer $1,18 \pm 1,49$ SD que los que nunca realizan ejercicio físico, siendo el valor del MMSE en este caso de $26,65 \pm 3,06$ SD y el Pfeiffer de $1,22 \pm 1,37$ SD (tabla 31).

EJERCICIO	MMSE	SD	PFEIFFER	SD
No	26,65	3,06	1,22	1,37
Si	27,04	3,25	1,18	1,49

Tabla 31.- Valores de MMSE y Pfeiffer según la realización o no de ejercicio físico.

En cuanto a la relación de la práctica de ejercicio físico con deterioro cognitivo, en la tabla 32 se muestra el porcentaje de dicha relación. Como se observa el porcentaje de deterioro es similar tanto para el grupo que practica el ejercicio físico (17,4%) como para el que no lo practica (17,8%). Al realizar la regresión logística univariante no se observa una relación estadísticamente significativa con la practica o no de ejercicio físico, así la OR que se obtiene para los que realizan ejercicio físico frente a los que no lo realizan es de 0,98 (0,64 - 1,51IC 95%) ($p = 0,91$). Incluso dentro del grupo que realiza ejercicio físico, tampoco se observa relación significativa en los grupos definidos según horas realizadas de ejercicio semanal.

Deterioro	EJERCICIO	
	No	Si
No	166	435
Si	36	92
% Deterioro	17,8	17,4

Tabla 32.- Porcentaje de deterioro y ejercicio físico.

2.7. HORAS DIARIAS DE TELEVISIÓN (TV).

La media y desviación estándar de los valores del test MMSE y Pfeiffer según horas de televisión diarias se muestran en la tabla 33.

HORAS TV DIARIAS	MMSE	SD	PFEIFFER	SD
0	28,00	2,32	1,25	1,10
De 1 a 2	26,95	3,25	1,43	1,62
De 3 a 4	27,16	3,21	1,00	1,44
≥ 5	26,56	3,19	1,33	1,20

Tabla 33.- Media de MMSE y Pfeiffer según horas de televisión diarias.

Como se puede observar, la media en MMSE es mayor para los que nunca ven la TV y sin embargo el número de errores en Pfeiffer es menor para los que ven la televisión de 3 a 4 horas diarias.

Respecto al porcentaje de deterioro cognitivo según horas de TV, observamos en la tabla 34, que dicho porcentaje es mayor para los que ven la TV entre 1-2h (23,4%) que para el resto de grupos. El porcentaje de deterioro es más bajo para el grupo que ve la TV entre 3-4 h (14,8%), donde

obteníamos el menor número de errores en Pfeiffer y para el grupo que no ve nunca la TV (16,7%), donde obteníamos la mejor puntuación en MMSE.

Deterioro	HORAS TV DIARIAS			
	Nunca	1-2	3-4	≥ 5
No	10	59	281	251
Si	2	18	49	59
% Deterioro	16,7	23,4	14,8	19,0

Tabla 34.- Porcentaje de deterioro en función de horas de TV.

Al realizar el análisis univariante, no se encontró una relación estadísticamente significativa entre horas de TV y DC.

2.8. ACTIVIDADES RELACIONADAS CON LA COGNICIÓN Y DETERIORO COGNITIVO.

2.8.1.Lectura. Se obtienen mejores valores en el test MMSE y Pfeiffer cuanto mayor es la práctica de lectura (tabla 35).

LECTURA	MMSE	SD	PFEIFFER	SD
Nunca	25,71	3,49	1,62	1,72
Esporádica	27,10	2,76	1,66	1,33
Diaria	28,00	2,71	0,82	1,13

Tabla 35.- Media de MMSE y Pfeiffer según afición a la lectura.

En cuanto al porcentaje de deterioro, se observa en la tabla 36, la influencia positiva de la práctica de lectura como factor protector de deterioro

cognitivo. Los que leen diariamente tienen un porcentaje de deterioro mucho más inferior (8,8%) que los que leen esporádicamente (15,5%), y estos a su vez menor que los que no leen nunca (28,7%).

Deterioro	LECTURA		
	Nunca	Esporádicamente	Diariamente
No	184	158	259
Si	74	29	25
% Deterioro	28,7	15,5	8,8

Tabla 36.- Porcentaje de deterioro en función de la práctica de lectura.

En el análisis univariante obtenemos ese efecto protector de los que leen esporádicamente OR = 0,45 (0,28 - 0,73 IC 95%) ($p < 0,001$) frente a los que no leen nunca, y un mayor efecto protector de los que leen diariamente OR = 0,24 (0,14 - 0,39 IC 95%) ($p < 0,001$) frente a los que no leen nunca.

2.8.2. Pasatiempos. Los participantes aficionados a los pasatiempos obtienen mejor puntuación en el test MMSE y test de Pfeiffer, como se observa en la tabla 37.

PASATIEMPOS	MMSE	SD	PFEIFFER	SD
No	26,58	3,33	1,29	1,56
Si	27,56	2,83	1,00	1,21

Tabla 37.- Media de MMSE y Pfeiffer según la realización de pasatiempos.

El porcentaje de deterioro cognitivo para los que no realizan pasatiempos es del 19,4% y para los que sí realizan pasatiempos es menor, del 13,9%, con una significación estadística ($p = 0,07$) (tabla 38).

Deterioro	PASATIEMPOS	
	No	Si
No	391	210
Si	94	34
% Deterioro	19,4	13,9

Tabla 38.- Porcentaje de deterioro en función de realización de pasatiempos.

La regresión logística univariante nos da un OR = 0,67 (0,43 - 1,02 IC 95%) ($p = 0,07$), por tanto la realización de pasatiempos se presenta como posible factor protector de deterioro cognitivo.

2.8.3. Juegos de mesa y otras aficiones. Con el propósito de conocer si la afición a los juegos de mesa y otras aficiones tenía efecto positivo sobre la función cognitiva, se valoró su práctica en tres grupos: los que no tenían estas aficiones, los que lo practican de forma esporádica y los que lo hacen diariamente. El porcentaje de deterioro para los que no practican estas aficiones es de 16,6% y para los que la practican de 18,8%. No se encontró ninguna relación significativa entre estas aficiones y DC.

2.9. HORAS DE SUEÑO Y DETERIORO COGNITIVO.

La influencia de las horas de sueño en el test MMSE y Pfeiffer se refleja en la tabla 39. En esta tabla observamos que el grupo que duerme 9 horas o más, presenta una media menor en el MMSE ($26,34 \pm 3,82$) y más errores en Pfeiffer ($1,53 \pm 1,73$) que el resto de los grupos. No se observa diferencias entre el grupo de referencia (duermen entre 7 y menos de 9 horas) y los que duermen menos de 7 horas.

HORAS DE SUEÑO	MMSE	SD	PFEIFFER	SD
Entre 7 y < de 9	27,17	2,68	1,05	1,17
< de 7	27,17	3,19	1,13	1,49
\geq de 9	26,34	3,82	1,53	1,73

Tabla 39.- Media de MMSE y Pfeiffer según patrón sueño.

Asimismo, el porcentaje de deterioro cognitivo es mayor para los que duermen más de 9 horas (27,4%), que para los que duermen entre 7 y menos de 9 horas (14,2%) y los que duermen menos de 7 horas (13,8%) (tabla 40).

Deterioro	HORAS DE SUEÑO		
	Entre 7 y < de 9	< de 7	9 o más
No	307	156	138
Si	51	25	52
% Deterioro	14,2	13,8	27,4

Tabla 40.- Porcentaje de deterioro según horas de sueño diario.

Tras el análisis univariante, tomando como referencia dormir entre 7 y menos de 9 horas, se observa que dormir 9 o más horas es un factor de

riesgo de deterioro cognitivo con un alta significación estadística OR = 2,26 (1,47 - 3,51 IC 95%) ($p < 0,001$) y dormir menos de 7 horas no obtiene diferencias significativas con el grupo de referencia, OR = 0,96 (0,57 - 1,60 IC 95%) ($p = 0,891$).

Con el propósito de investigar de forma más exhaustiva esta variable, se estudió, por separado, las horas de sueño nocturno y las horas de sueño diurno (siesta), para identificar si el mayor tiempo invertido en la siesta podía tener repercusión sobre el DC. El análisis univariante no encontró relación entre DC y la práctica de siesta, OR = 0,95 (0,70 - 1,27 IC 95%) ($p = 0,746$), por el contrario sí aparece relación entre más horas de sueño nocturno y DC, OR = 1,26 (1,12 - 1,42 IC 95%) ($p = 0,001$). Por tanto el mayor número de horas de sueño totales es la que se considera factor de riesgo de DC.

En las figuras 22 y 23, se representa las horas de sueño nocturno y las horas de sueño diurno y su relación con el DC.

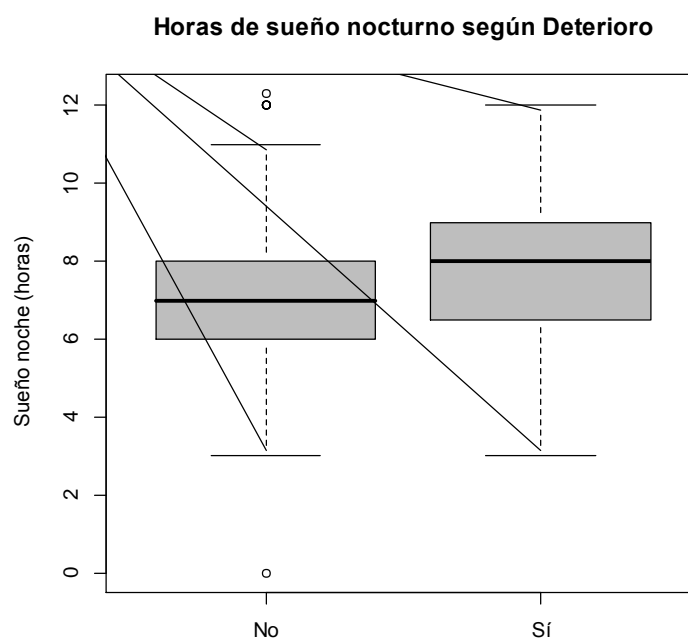


Figura 22.- Relación horas de sueño nocturno y DC.

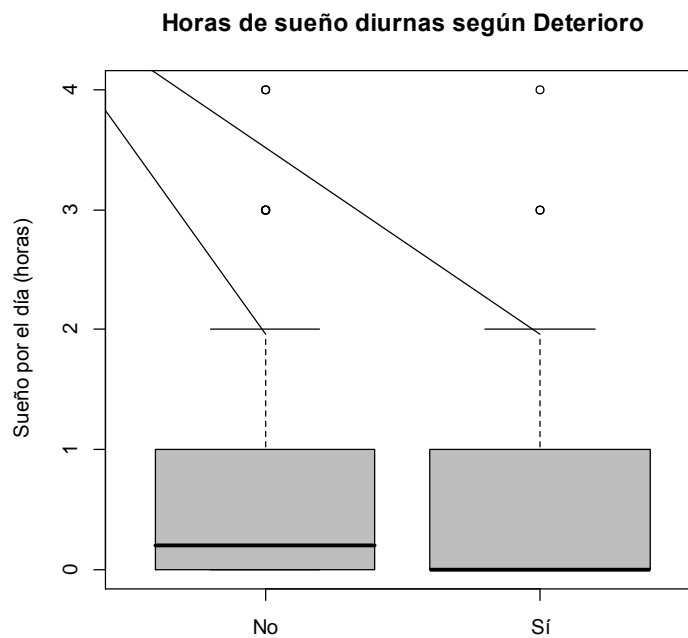


Figura 23.- Relación entre horas de siesta y DC.

2.10. PATOLOGÍAS CRÓNICAS Y DETERIORO COGNITIVO.

2.10.1.- Diabetes. La media en el test MMSE y Pfeiffer según la presencia o no de la diabetes, se muestra en la tabla 41. Como se observa no existen grandes diferencias, en los valores de MMSE y Pfeiffer según la presencia o no de diabetes, aunque la media en MMSE y Pfeiffer es ligeramente mejor para los que no padecen esta enfermedad.

DIABETES	MMSE	SD	PFEIFFER	SD
No	26,97	3,13	1,18	1,44
Si	26,74	3,42	1,23	1,50

Tabla 41.- Media de MMSE y Pfeiffer según la presencia o no de diabetes.

Asimismo, el porcentaje de deterioro cognitivo en presencia de diabetes (17,4%) es similar al porcentaje de deterioro en ausencia de la enfermedad (17,6%) (tabla 42).

	DIABETES	
Deterioro	No	Si
No	463	138
Si	99	29
% Deterioro	17,6	17,4

Tabla 42.- Relación entre deterioro y diabetes.

El análisis univariante no obtuvo asociación entre diabetes y deterioro cognitivo OR = 0,98 (0,61 - 1,53 IC 95%) (p = 0,94).

2.10.2.- Hipertensión: Los valores medios del MMSE son mejores para pacientes no hipertensos ($27,13 \pm 2,93$), sin embargo la media en el test de Pfeiffer es mejor para pacientes hipertensos ($1,17 \pm 1,52$), aunque los valores son bastante similares tanto para pacientes hipertensos como para los no hipertensos (tabla 43).

HIPERTENSIÓN	MMSE	SD	PFEIFFER	SD
No	27,13	2,93	1,23	1,33
Si	26,78	3,35	1,17	1,52

Tabla 43.- Media de MMSE y Pfeiffer según la presencia o no de hipertensión.

El porcentaje de deterioro cognitivo en ausencia de hipertensión (18,2%) es mayor que en presencia de hipertensión (17,2%) (tabla 44).

	HIPERTENSIÓN	
Deterioro	No	Si
No	216	385
Si	48	80
% Deterioro	18,2	17,2

Tabla 44.- Relación entre deterioro e hipertensión.

El análisis univariante no demuestra relación entre la variable independiente hipertensión y la variable dependiente deterioro cognitivo, OR = 0,94 (0,63 - 1,39 IC 95%) ($p = 0,739$).

2.10.3.- Hiperlipemia: El test MMSE y Pfeiffer son similares en presencia o ausencia de hiperlipemia (tabla 45).

HIPERLIPEMIA	MMSE	SD	PFEIFFER	SD
No	26,93	3,15	1,18	1,47
Si	26,89	3,25	1,20	1,43

Tabla 45.- Media de MMSE y Pfeiffer según la presencia o no de hiperlipemia.

El porcentaje de deterioro es mayor en presencia de hiperlipemia (18,0%) que en aquellos que no la presentan (17,2%) (tabla 46).

	HIPERLIPEMIA	
Deterioro	No	Si
No	336	265
Si	70	58
% Deterioro	17,2	18,0

Tabla 46.- Relación entre deterioro e hiperlipemia.

La hiperlipemia podría ser factor de riesgo de deterioro cognitivo, sin embargo, el análisis univariante no obtiene significación estadística, OR = 1,05 (0,71 - 1,54 IC 95%) (p = 0,801).

2.10.4.- Depresión: Se obtiene mejor puntuación, de los test MMSE y Pfeiffer, en los pacientes que no presentan depresión (tabla 47).

DEPRESIÓN	MMSE	SD	PFEIFFER	SD
No	27,15	3,01	1,11	1,34
Si	26,12	3,65	1,55	1,71

Tabla 47.- Media de MMSE y Pfeiffer según la presencia o no de depresión.

El porcentaje de deterioro cognitivo es marcadamente superior, casi el doble, en pacientes con depresión (28,4%) que en pacientes que no presentan la enfermedad (15,1%) (tabla 48).

Deterioro	DEPRESIÓN	
	No	Si
No	505	96
Si	90	38
% Deterioro	15,1	28,4

Tabla 48.- Relación entre deterioro y depresión.

La depresión se presenta como factor de riesgo de deterioro cognitivo, con alta significación estadística, OR = 2,22 (1,42 - 3,42) ($p < 0,001$).

2.11.- ASISTENCIA A PROGRAMAS DE MEMORIA Y DETERIORO COGNITIVO.

Existe marcada diferencia en el porcentaje de deterioro cognitivo entre los que asisten a programas de memoria (22,7%) y los participantes que no asisten (17,2%), con una OR = 1,41 (0,64 - 2,84 IC 95%), sin embargo esta relación no es estadísticamente significativa ($p = 0,355$). Son pocos los que participan de esta actividad ($n = 44$).

2.12. QUEJA SUBJETIVA DE MEMORIA Y DETERIORO COGNITIVO.

Se obtiene mejor puntuación en los test MMSE y Pfeiffer en aquellos participantes que no refieren quejas de memoria frente a los que si las manifiestan (tabla 49).

QUEJA DE MEMORIA	MMSE	SD	PFEIFFER	SD
No	27,48	2,99	1,70	1,00
Si	26,34	3,29	2,20	1,40

Tabla 49.- Media de MMSE y Pfeiffer según queja subjetiva de memoria.

El porcentaje de deterioro cognitivo en aquellos pacientes que presentan queja subjetiva de memoria es casi el triple (27,1%) que los que no presentan queja de memoria (10,4%) (tabla 50).

	QUEJA DE MEMORIA	
	No	Si
Deterioro		
No	372	229
Si	43	85
% Deterioro	10,4	27,1

Tabla 50.- Relación entre deterioro y queja de memoria.

La queja de memoria se presenta como un factor de riesgo que, aproximadamente, triplica la posibilidad de que el participante presente deterioro cognitivo, OR = 3,21 (2,16 - 4,83) ($p < 0,001$).

2.13. USO DE BENZODIAZEPINAS (BDZ) Y DETERIORO COGNITIVO.

El test MMSE y Pfeiffer es mejor para los pacientes no consumidores de benzodiazepinas, como se aprecia en la tabla 51.

BENZODIAZEPINAS	MMSE	SD	PFEIFFER	SD
No	27,31	2,93	1,11	1,43
Si	26,17	3,53	1,34	1,48

Tabla 51.- Media de MMSE y Pfeiffer según uso de benzodiazepinas.

El porcentaje de deterioro cognitivo es mayor para los consumidores de BDZ (21,1%) que para los que no toman este grupo de medicamentos (15,7%) (tabla 52).

	USO DE BENZODIAZEPINAS	
	No	Si
Deterioro		
No	398	202
Si	75	54
% Deterioro	15,6	21,1

Tabla 52.- Relación deterioro cognitivo y uso de BZD.

Tras el análisis univariante, el consumo de benzodiazepinas se presenta como factor de riesgo de deterioro cognitivo cerca de la significación estadística, OR = 1,43 (0,97 - 2,11 IC 95%) (p = 0,069).

2.14. NÚMERO TOTAL Y TIPO DE FÁRMACOS.

La mediana respecto al número de fármacos y deterioro cognitivo se representa en la figura 24.

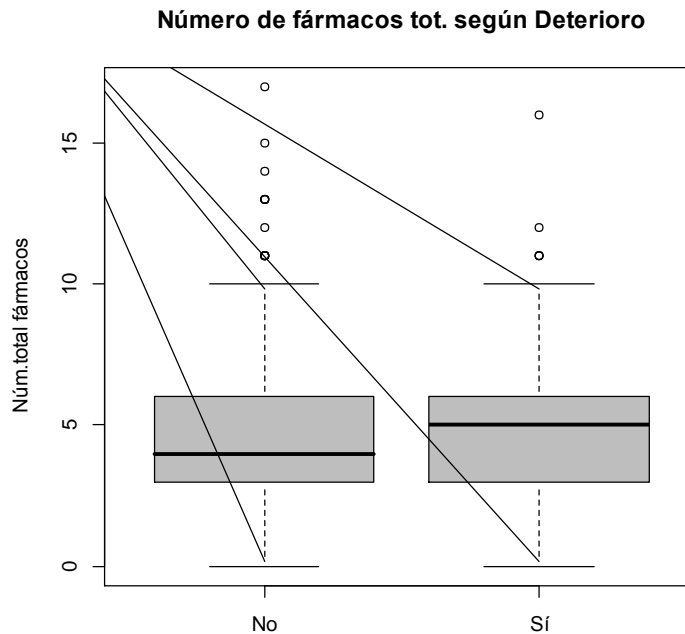


Figura 24.- Número de fármacos totales según deterioro.

Como se observa, el DC se presenta con una mediana de consumo de fármacos por encima de 5. Es decir, a mayor número de fármacos de tratamiento mayor probabilidad de deterioro cognitivo, aunque esta relación no es significativa, OR = 1,01 (0,94 - 1,08 IC 95%) ($p = 0,71$).

El estudio del tipo de medicación, se realizó con los 190 grupos y subgrupos terapéuticos utilizados por los pacientes. Primero se hizo el análisis univariante mediante regresión logística de cada grupo y subgrupo y su relación con el deterioro cognitivo, los que obtuvieron una relación próxima a la significación ($p < 0,085$), son los que se representan en la tabla 53.

VARIABLE	NÚMERO DE PACIENTES QUE TOMAN EL FÁRMACO	P VALOR	OR	IC95% (OR)	
A03A Antiespasmódicos y anticolinérgicos intestinales	22	0,082	2,26	0,848	5,48
A03F Procinéticos	14	0,083	2,67	0,81	7,87
C03D Diuréticos antagonistas aldosterona	6*	0,057	4,78	0,87	26,10
C08 Bloqueantes de los canales de calcio	86	0,039	1,74	1,01	2,91
C10AC Hipolipemiantes secuestrantes de sales biliares	3*	0,067	9,52	0,90	205,86
M01A Antiinflamatorios	150	0,002	0,39	0,20	0,69
M01A AINES	147	0,003	0,40	0,21	0,70
NO5B, NO5C: Ansiolíticos BZD	256	0,069	1,43	0,97	2,11
N06A Antidepresivos	98	0,000	2,39	1,46	3,85
N06AB Inh,selectivos recaptación serotonina	69	0,000	3,07	1,78	5,20
N06B Simpaticomiméticos de acción central y xantinas	25	0,000	5,54	2,45	12,63
N06BX Otros Psicoestimulantes y nootrópicos	25	0,000	5,54	2,45	12,63

* (El número de pacientes que toman el fármaco es demasiado bajo)

p-valor : Relación no significativa pero cerca del límite

p-valor: Relación significativa (menor que 0,05)

Tabla 53.- Relación tipo de fármaco y deterioro cognitivo tras el análisis univariante.

En esta tabla observamos los grupos de fármacos que se presentan como posibles factores de riesgo de DC, entre ellos están los anticolinérgicos

intestinales, procinéticos, bloqueantes de los canales de calcio, ansiolíticos benzodiazepínicos, antidepresivos, simpaticomiméticos de acción central y otros psicoestimulantes y nootrópicos. En contraposición se presentan como factores protectores los AINES.

3. MODELIZACIÓN MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES Y LA VARIABLE DEPENDIENTE DETERIORO COGNITIVO.

Este apartado se ha realizado aplicando, en primer lugar, un modelo de regresión logística múltiple en el que modelizamos la relación de todos los fármacos con el deterioro cognitivo. En la tabla 54 se representan los fármacos, que en presencia de los demás, mantienen su significación estadística.

VARIABLE	NÚMERO DE PACIENTES QUE TOMAN EL FÁRMACO	P VALOR	OR	IC95% (OR)	
M01A AINES	147	0,000	0,35	0,18	0,63
N06A Antidepresivos	98	0,005	2,06	1,22	3,40
N06B Simpaticomiméticos de acción central y xantinas	25	0,000	5,61	2,35	13,51

Tabla 54. Resultados de la regresión logística múltiple de todos los grupos terapéuticos del estudio y su relación con DC.

Como se observa, el grupo de AINES (factor protector) y antidepresivos y simpaticomiméticos de acción central (factores de riesgo)

son los que mantienen la significación estadística respecto a su relación con el deterioro cognitivo, en presencia de los demás grupos terapéuticos.

Posteriormente, se construyó un modelo de regresión logística múltiple, con todas las variables independientes estudiadas, incluidos los grupos terapéuticos que en el análisis univariante mostraban indicios de relación. En la tabla 55 se representan las variables independientes que, en presencia de las demás, siguen siendo significativas como factores de riesgo o factores protectores de deterioro cognitivo.

VARIABLE		P*	OR (IC 95%)
Edad		0,007	1,05 (1,01-1,08)
Sexo	Hombre		
	Mujer	0,01	2,22 (1,37-3,70)
Estudios	Superiores		
	Secundarios	0,146	2,66 (0,80-12,2)
	Primarios	0,336	1,85 (0,60-8,11)
	Analfabetos	0,005	7,16 (1,99-34,8)
Lectura	Nada		
	Esporádica	0,234	0,71 (0,40-1,24)
	Diaria	0,001	0,39 (0,22-0,69)
Horas de sueño	Entre 7 y menos de 9h		
	Menos de 7h	0,561	0,85 (0,48-1,47)
	Igual o más de 9 h	<0,001	2,54 (1,55-4,17)
Queja subjetiva de memoria	No		
	Si	<0,001	3,15 (2,04-4,94)
Uso de AINES	No		
	Si	<0,001	0,29 (0,14-0,55)

P* p-valor de la Regresión Logística Múltiple de cada variable independiente con la variable deterioro.

Tabla 55.- Resultados Regresión logística múltiple.

Como se puede observar en la tabla 55, se obtuvo para la edad un OR con su correspondiente intervalo de confianza al 95% de 1,05 (1,01 – 1,08) (p

= 0,007), por lo que por cada año más de edad, el OR de deterioro cognitivo aumenta (se multiplica por 1,05). Respecto al sexo, si consideramos como referencia la categoría hombre, el hecho de ser mujer se presenta como un factor de riesgo para el deterioro cognitivo, con un OR de 2,22 (1,37-3,70) ($p = 0,01$). En cuanto al nivel de estudios, tomando como referencia el grupo con estudios superiores, se obtiene un riesgo significativamente mayor de deterioro cognitivo en el grupo de estudios secundarios y primarios, siendo estadísticamente significativo ($p = 0,005$) para el grupo analfabetos.

Por otro lado, respecto a los estilos de vida, cabe resaltar la alta significatividad en el hábito de lectura. Tomando como referencia el grupo que no lee nunca, el hecho de leer esporádica o diariamente aparece como un factor protector para el deterioro cognitivo. La lectura esporádica obtiene un OR de 0,71 (0,40 - 1,24), mientras que la lectura diaria obtiene un mayor impacto protector con un OR de 0,39 (0,22 - 0,69) ($p = 0,001$). Es decir, el valor de OR estimado de las personas que nunca leen respecto a las que lo hacen de forma esporádica es 1.4, y respecto a los que leen diariamente es de 2.6.

En cuanto al número de horas de sueño diarias, considerando como grupo de referencia aquellos que duermen entre 7 y menos de 9 horas, aparece como factor de riesgo el grupo que duerme 9 o más horas, con un OR de 2,54 (1,55 - 4,17) ($p < 0,001$). Sin embargo, el hecho de dormir menos de 7 horas no obtiene un riesgo de deterioro cognitivo significativamente diferente del grupo de referencia.

Asimismo, el hecho de que el paciente presente quejas de memoria resulta ser un factor de riesgo muy a tener en cuenta. El OR de estos pacientes, en comparación con los que no presentan este tipo de quejas, es de 3,15 (2,04 - 4,94) ($p < 0,001$).

Por último, los pacientes en tratamiento con AINES presentan menos deterioro que los que no toman, por tanto, los AINES se presentan como factor protector de deterioro cognitivo con un OR = 0,29 (0,14 - 0,55) ($p < 0,001$). Es decir, los que no toman AINES obtienen un valor de OR estimado de 3,4 respecto de los consumidores de AINES.

Podemos decir a la vista de los resultados que, se presentan como factores de riesgo de deterioro cognitivo, la edad, el sexo femenino, el analfabetismo, dormir más de 9 horas y que el paciente refiera pérdida de memoria. Se presentan como factores protectores el sexo masculino, la practica diaria de lectura y el consumo de AINES.

Con el objetivo de ampliar la investigación sobre dormir 9 o más horas y deterioro cognitivo, se busco si existía relación entre el uso de benzodiazepinas y dormir 9 o más horas, y si al unir estas dos variables había relación con deterioro cognitivo. Los resultados se reflejan en la tabla 56.

Deterioro	DUERMEN ≥ 9 HORAS	
	No BZD	Si BZD
No	99	39
Si	25	27
% Deterioro	20,2	40,9

Tabla 56.- Cruce de pacientes que duermen 9 o mas horas y toman o no BZD y su relación con DC.

Hemos obtenido una relación significativa entre consumo de BZD, dormir 9 o más horas, y deterioro cognitivo. De tal manera que aquellos pacientes que consumen BZD y duermen 9 o más horas, presentan un porcentaje de DC del 40,9%, frente a los que duermen 9 o más horas y no consumen BZD (20,2%) ($p = 0,003$).

Las variables independientes, obesidad, pasatiempos, depresión, tabaco y alcohol que en el análisis univariante eran significativas, dejan de serlo en presencia de las demás en el modelo de regresión logística múltiple, ya que la relación que mantienen con otras variables explicativas anulan su poder predictivo de deterioro en presencia de las demás. Algunas de estas relaciones son las siguientes:

- **Obesidad:** esta relacionada con el nivel de estudios. El porcentaje de personas con obesidad es mayor entre los analfabetos (33,3%), menor en los que tienen estudios primarios y secundarios (24,1 y 23,4%, respectivamente) y mucho menor entre los que tienen estudios superiores (9,4%).

- *Pasatiempos*: ocurre algo parecido a lo que ocurría con la variable obesidad. Los que tienen mayor nivel de estudios, presentan un mayor porcentaje de realización de pasatiempos que los que tienen menor formación.
- *Depresión*: está altamente relacionada con el sexo, ya que el 23,0% de las mujeres tiene depresión, frente al 10,2% de los hombres. También está altamente relacionada con el nivel de estudios, ya que entre los analfabetos existe un 31,9% de depresión, frente a un 18,9% en los que tienen estudios primarios, un 12,9% en los que tienen estudios secundarios y un 11,3% en los que tienen estudios superiores.
- *Tabaco*: está muy relacionada con el sexo ya que el 53% de los hombres de la muestra fuman frente a sólo el 8% de las mujeres. También se relaciona con los estudios, el 22% de los participantes analfabetos o con estudios primarios fuman frente al 37% de fumadores entre los que tienen estudios secundarios y superiores.
- *Alcohol*: en cuanto al alcohol, distinguiendo únicamente entre los que toman o no toman alcohol, del mismo modo encontramos relación tanto con el sexo como con los estudios. Beben el 59,6% de los hombres frente al 32,5% de las mujeres. Respecto al nivel de estudios, beben el 55,1% de las personas con estudios secundarios o superiores frente al 38,7% de los analfabetos y con estudios primarios.

4.- RESULTADOS DE LA FASE II DEL ESTUDIO.

Del total de 128 personas para las que se ha considerado que tienen DC, 27 han comenzado y acabado el programa de seguimiento (21,1%). La participación ha sido escasa, nos hemos encontrado con mucha resistencia de los pacientes a participar. La percepción de los investigadores ha sido que en unos casos el deterioro era importante y el paciente no estaba en condiciones de seguir un programa y en la mayoría de los casos el tema era incomodo para ellos porque no aceptaban su posible deterioro cognitivo.

Estos 27 pacientes incluyen todos aquellos que tenían completado su valor inicial y final de MMSE, tras aplicar la corrección por edad y años de escolaridad, y de Pfeiffer.

La media de edad de los 27 participantes ha sido de $76,3 \pm 5,67$ de los cuales 17 (63,0%) han sido mujeres y 10 (37,0%) han sido hombres.

En un primer análisis exploratorio se observa que la variación del MMSE corregido inicial y final es significativa (test t muestras relacionadas p-valor=0,0006). Si esta misma prueba se realiza con la variación entre la puntuación del test de Pfeiffer inicial y final también se encuentra una relación significativa (test t muestras relacionadas p-valor=0,0001).

Hemos comprobado en cuántas de las citas se ha tomado datos de los pacientes, obteniendo que el número de citas de cada paciente se puede

resumir en el figura 26. El 50% de los participantes han acudido a 8 o más citas.

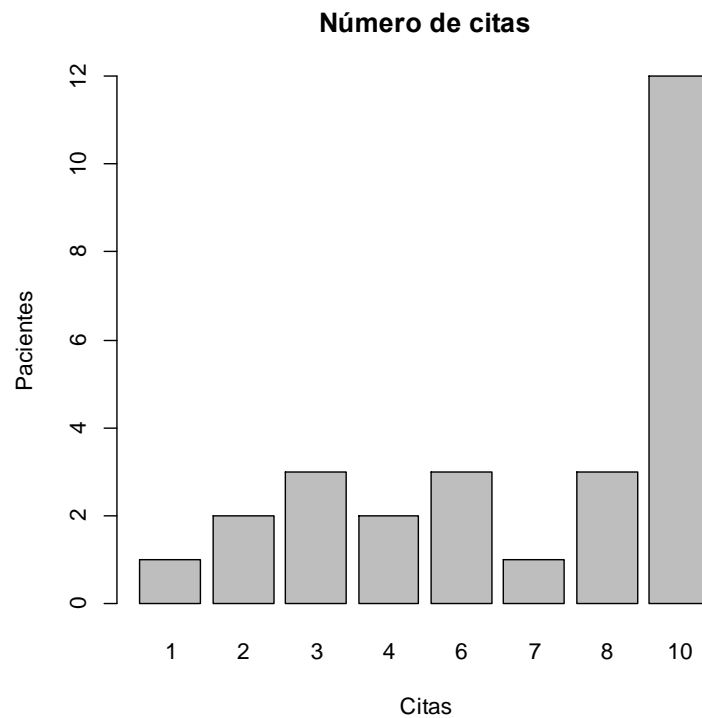


Figura 26.- Relación entre el número de citas y número de pacientes en cada cita.

Hemos considerado que los pacientes han acudido a más del 50% de las citas si han hecho el seguimiento de 6 o más citas. Todos los participantes que han realizado menos de 6 meses de seguimiento se considera que han acudido a menos del 50% de las citas. Por tanto, el 29,6% (8 pacientes), ha realizado menos de 6 citas (menos del 50% de las citas) y el 70.4% (19 pacientes) ha realizado 6 o más citas (más del 50% de las citas) (figura 27).

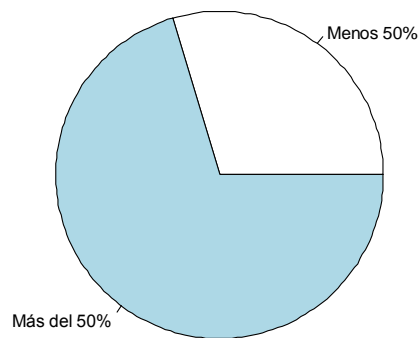


Figura 27.- Participación de la población en las citas del programa cognitivo.

¿Efecto del entrenamiento?

Para valorar el efecto del entrenamiento se considera la diferencia obtenida por cada uno de los pacientes entre el MMSE corregido al inicio y al final y entre el test de Pfeiffer al inicio y al final. En el test de Pfeiffer no es significativa la variación entre los que asisten más y los que asisten menos. Sin embargo, en el test MMSE esta variación si es significativa (figura 28).

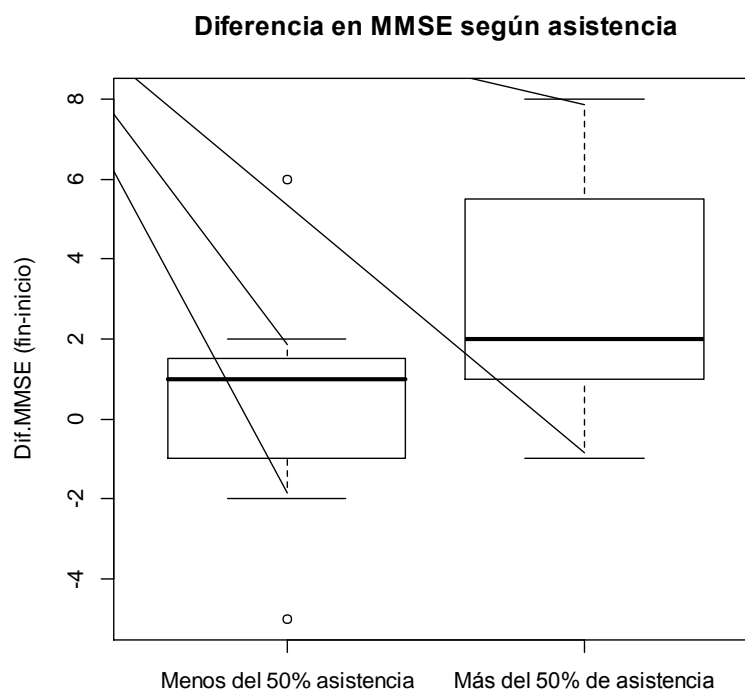


Figura 28.- Diferencia en MMSE según asistencia.

Tras comprobar hipótesis de aplicabilidad, la comparación de las medias de diferencia de MMSE (fin menos inicio) según asistencia de ambos grupos resulta estadísticamente significativa (test de student muestras independientes) (t-Student) con un p-valor=0,048. Sin embargo en el test de Pfeiffer, como ya hemos comentado, no es significativa la variación entre los que asisten más y los que asisten menos.

Evolución horas de sueño en las visitas.

En la figura 29 se representa la evolución de los pacientes que duermen menos de 7 horas o 9 o más horas iniciales de sueño y han realizado el programa de seguimiento.

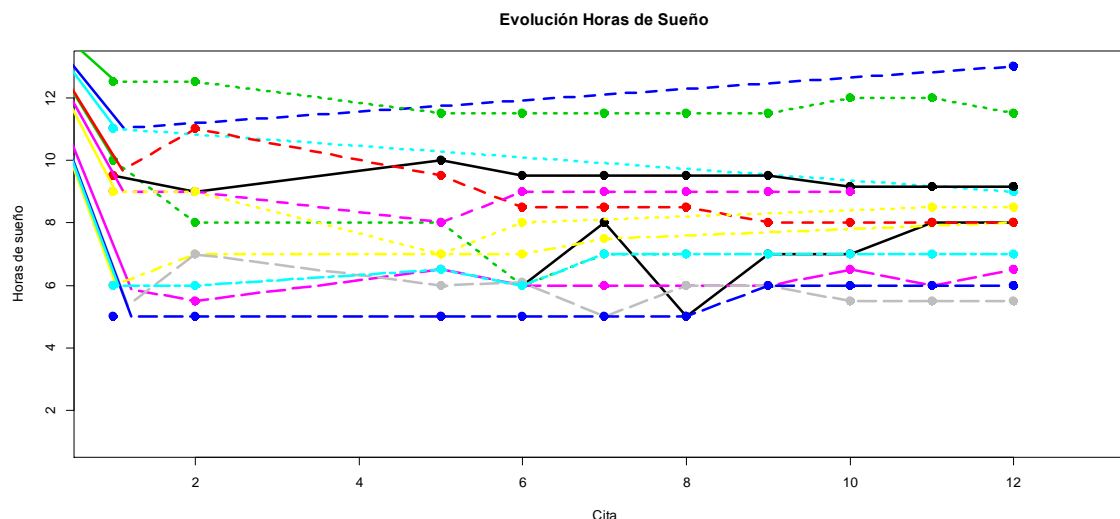


Figura 29.- Evolución de las horas de sueño en el programa cognitivo.

Como podemos observar son 8 los pacientes que inicialmente dormían 9 o mas horas y han seguido el programa de entrenamiento cognitivo. Sólo de un caso tenemos datos al inicio y final del programa, por lo que sólo acudió a dos citas (inicial y final) y de dormir 11 horas diarias pasó a dormir más de 12 horas. En los otros 7 casos la participación ha sido mayor, y hemos conseguido bajar el número total de horas de sueño. De los que dormían menos de 7 horas (5 casos), la tendencia global a lo largo del entrenamiento ha incrementado ligeramente el número de horas de sueño totales. El resto hasta los 27 pacientes (16 casos), empezaron y siguieron con una media de horas de sueño entre 7 y menos de 9 horas.

Evolución práctica de ejercicio.

Hemos representado en la figura 30, aquellos pacientes (5 casos) que inicialmente no realizaban ejercicio o realizaban sólo entre 1-2 h por semana y siguieron el programa de entrenamiento cognitivo.

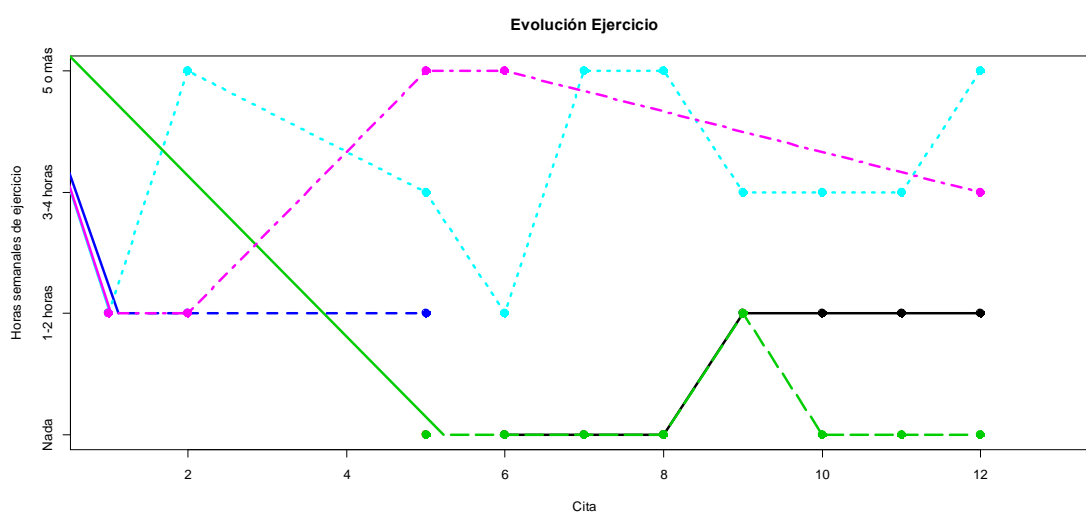


Figura 30.- Evolución del ejercicio físico en los pacientes que no realizaban ejercicio o realizaban poco (1-2 h/semana).

De los 5 casos, en 3 casos conseguimos aumentar la practica de ejercicio físico. En uno, no conseguimos modificar el hábito de ejercicio (1-2 h/semana) y por último en otro, a pesar de que de la cita 8 a la 9 lo conseguimos, a partir de la cita 10 no volvió a hacer ejercicio.

Evolución en la realización de cuadernillos.

La práctica de cuadernillos, como puede observarse en la figura 31, ha sido muy heterogénea, aunque en general, el cumplimiento de estos 27 pacientes ha sido satisfactorio.

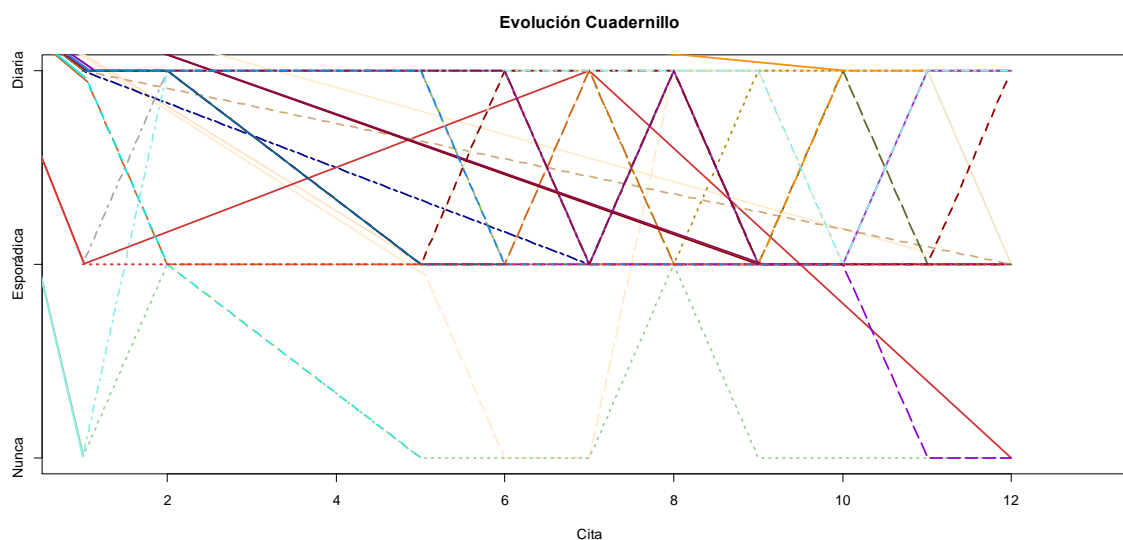


Figura 31.- Evolución en la realización de cuadernillos.

En general, el programa de entrenamiento cognitivo ha resultado satisfactorio en cuanto a la respuesta de los participantes ya que a pesar de que el número de participantes es escaso si se observa una tendencia a la modificación del estilo de vida y sobre todo al interés en mejorar su estado cognitivo.

Evolución de la puntuación en Pfeiffer y MMSE.

Si comparamos la puntuación obtenida en Pfeiffer entre la evaluación inicial y final tras el entrenamiento, obtenemos que de los 27 pacientes 18 han mejorado (disminución media de $1,94 \pm 1,26$), 8 se mantienen igual y 1 empeora (aumento de 1 error con respecto al inicio).

En cuanto al test MMSE se obtienen resultados similares. De los 27 pacientes, 20 mejoran (incremento medio en la puntuación de $3,5 \pm 2,48$), 4 se mantienen y 3 empeoran (disminución media de $2,67 \pm 2,08$).

El porcentaje de éxito en esta actuación ha sido del 74%.

VI. DISCUSSION

Las personas mayores son un grupo de población de especial interés en farmacia comunitaria. Es el colectivo de población con más crecimiento en las últimas décadas, con múltiples patologías asociadas a un gran consumo de fármacos. De entre estas patologías, las relacionadas con la enfermedad cerebrovascular y enfermedad neurodegenerativa son de las más prevalentes. El adecuado manejo de estos pacientes por parte del profesional sanitario es un aspecto fundamental para obtener resultados positivos en salud y requiere responsabilidades complementarias y compartidas en el marco de un equipo sanitario interdisciplinar.

La evaluación cognitiva es el elemento esencial y diferenciador de la evaluación clínica del paciente con sospecha de deterioro cognitivo. Los trastornos neuropsicológicos forman la clínica principal en el deterioro cognitivo desde el inicio hasta las fases más avanzadas, y por lo tanto la exploración cognitiva es pieza clave en el diagnóstico clínico. En nuestro trabajo la variable dependiente, deterioro cognitivo, fue medida con el test SPMSQ de Pfeiffer y el MMSE versión NORMACODERM. El test de Pfeiffer es un test breve, fácil de manejar que no requiere ningún material específico para su cumplimentación y es aplicable a personas de bajo nivel de escolarización. Evalúa la memoria a largo y corto plazo, la orientación e información sobre hechos cotidianos así como la capacidad para realizar un trabajo matemático seriado. El MMSE es un test más extenso, que evalúa más dominios cognitivos, la mayor parte de ellos corresponden a orientación témporo-espacial y lenguaje. Es el más utilizado a nivel internacional tanto en

atención primaria como especializada y por tanto el que más nos permite comparar nuestros resultados con otros estudios epidemiológicos. Para su aplicación requiere de personal sanitario formado. La aplicación de ambos test mide más funciones cognitivas que la aplicación de sólo uno de ellos, por ello decidimos aplicar ambos test en este estudio.

De un total de 729 pacientes participantes en el estudio, un 17,6 % de los mismos obtuvo una puntuación por debajo de los puntos de corte establecidos y que sería compatible con la presencia de deterioro cognitivo. A falta de una valoración clínica y neuropsicológica que corresponde realizar al médico especialista. Sólo 4 casos, de los 128 compatibles con deterioro cognitivo, accedieron a ser valorados por especialista y sólo de ellos tenemos el diagnóstico clínico. Estos 4 casos tenían una media de errores en Pfeiffer de 3,25 y una puntuación media en MMSE de 22,75. En los 4 casos, la presencia de deterioro cognitivo fue confirmada por el médico especialista y, en uno de ellos, se estableció un diagnóstico de demencia por Cuerpos de Lewy. Este último presentaba 4 errores en Pfeiffer y una puntuación de 20 en MMSE.

La justificación a esta falta de interés de nuestros casos, para ser evaluados por atención especializada, no la podemos entender sin tener en cuenta que son pacientes que pueden realizar las actividades instrumentales de la vida diaria de forma más o menos autónoma y para los que la pérdida de actividad cognitiva no resulta ser un problema grave. La pérdida de memoria subjetiva si suponía un handicap para ellos pero se resistieron, por miedo, a la posibilidad de ser diagnosticados de un síndrome demencial,

incluso alguno de ellos nos comento “que no estaba loco”. Por ello, a pesar de nuestra insistencia y nuestra justificación sobre el bien que se les podía ofrecer, sólo conseguimos la valoración de los 4 casos anteriores. Probablemente, en los años venideros, este problema se resolverá ya que existe una mayor concienciación en la población, actualmente comprendida entre 50 y 60 años de edad, sobre el gran problema que suponen las enfermedades neurodegenerativas. De hecho, durante el desarrollo del estudio tuvimos demanda de participación de pacientes que no cumplían el criterio de inclusión (ser ≥ 65 años).

El cribado de deterioro cognitivo se ha realizado en población de edad ≥ 65 años no institucionalizada, usuaria de la farmacia y por tanto relativamente independiente y con poca participación de los muy ancianos (≥ 85 años sólo el 8%). En nuestro estudio la mayor parte de la muestra esta comprendida en una edad entre 65 y 74 años. La proporción de pacientes incluidos en el estudio, entre los diversos grupos de edad, fue disminuyendo al ir aumentando la edad de los pacientes. Sin embargo el porcentaje de deterioro cognitivo aumentó con la edad (32,8% para el grupo de edad ≥ 85 años, 19,9% entre 75 y 84 años y del 13,8% entre 65 y 74 años), siendo la edad de 75 años, la mediana a partir de la cual es más frecuente el deterioro cognitivo. Es importante determinar los rangos de edad de la población a estudio para comparar la prevalencia de deterioro cognitivo con otros estudios. Así en nuestro medio, el estudio de Villalta-Franch, en 8 municipios de Gerona con un total de 1460 participantes de edad $>$ a 74 años, no institucionalizados, aplicando el MEC obtuvo una prevalencia de deterioro

cognitivo del 22,9% y del 16,3% de demencia confirmada (Villalta-Franch et al, 2000). En este caso la mayor edad de los participantes justificaría una mayor prevalencia de deterioro cognitivo.

El estudio Toledo (García y col, 2001), que se realizó también con población de 65 años o más, pero en una muestra de población general que incluyó tanto a institucionalizados como no institucionalizados, y un mayor porcentaje de población ≥ 85 años (10% estudio Toledo; 8% en nuestro estudio), la prevalencia de deterioro cognitivo general, medida con MMSE fue del 22,3%. Sin embargo la prevalencia de deterioro cognitivo, aumentó también con la edad (65 a 74 años del 16,7%, de 75 a 84 años de 21,35% y en edades mayores o igual a 85 años de 23,9%), y la prevalencia de demencia confirmada fue del 7,6%. En el estudio realizado en País Vasco (Fernández et al, 2008), en población con el mismo rango de edad que el nuestro, encuentra una prevalencia de DCL, medido con MMSE y test de Pfeiffer de 10,05%, aunque tras la valoración neurológica la prevalencia por demencia fue del 9,1%. Aunque la prevalencia global de deterioro cognitivo, en este estudio, es menor que la obtenida por nosotros, en el rango de edad ≥ 85 años, la prevalencia de nuestro estudio (32,8%) es similar a la de este estudio (34,7%). El estudio realizado en la Coruña por Millán-Calenti con 600 pacientes mayores de 65 años, obtuvo una prevalencia de deterioro cognitivo del 35,2% cuando aplicó el MMSE sin ajuste por años y educación y del 22,2% cuando se ajustó (Millán-Calenti et al, 2009).

En Estados Unidos la prevalencia de deterioro cognitivo leve sin demencia se sitúa en el 22, 2 % en sujetos de edad mayor o igual a 70 años

(Plassman et al, 2008) y en Europa, el estudio italiano halla una prevalencia de deterioro cognitivo no demencia, en mayores de 65 años, de 10, 7% (Di Carlo et al, 2002).

Aunque existe gran variabilidad en la prevalencia de deterioro cognitivo según los diferentes estudios, éstas pueden deberse a diferencias metodológicas como tipo de población seleccionada, criterios diagnósticos empleados, instrumentos utilizados en el proceso de selección, o una combinación de ellas, más que a diferencias geográficas. No obstante, todos ellos coinciden en que la prevalencia aumenta con la edad. Nuestros resultados mostraron un incremento de la prevalencia de deterioro cognitivo con la edad de 1.05 por cada año de edad. El metaanálisis realizado por Jorm y colaboradores observó que la prevalencia aumenta siguiendo un modelo exponencial entre los 65 y 85 años (Jorm et al, 1987). A partir de los 85 años existen discrepancias entre autores, así mientras algunos afirman que existe una meseta, alrededor de los 90 años, del 40-45% (Ritchie y Kildea, 1995), otros autores muestran que continúa aumentando a medida que aumenta la edad aunque de forma menos rápida (Borjesson-Hanson et al, 2004).

En nuestro estudio, el sexo femenino obtuvo peor puntuación en el test MMSE y en Pfeiffer y el porcentaje de deterioro cognitivo fue el doble (22%) para mujeres que para hombres (11%). Tras la regresión logística multivariante, el sexo femenino fue un factor de riesgo para el deterioro cognitivo con una OR de 2,2 (IC5%1.37-3.70), es decir, multiplicaría por 2,2 el riesgo de presentar deterioro cognitivo con respecto al hombre. Existen muchos estudios que apoyan nuestros resultados (Vilalta-Franch et al, 2000;

Di Carlo et al, 2002; Vega y Bermejo, 2002; Fernández-Rodríguez et al, 2008), demostrando que la demencia y específicamente la EA es más frecuente en mujeres. Sin embargo en el estudio Toledo (García et al, 2001) y el estudio realizado en población rural del centro de Italia (Prencipe et al, 1996) no encontraron diferencias de género. En otros trabajos existen diferencias de género a edades muy avanzadas, sobre los 90 años de edad (Ruitenbergh et al, 2001; Von Strauss et al, 1999; Fratiglione et al, 1997; Borjesson-Hanson et al, 2004). Esta mayor prevalencia en el sexo femenino podría deberse a varios motivos; en primer lugar, en poblaciones como la nuestra, donde las mujeres tienen menos escolaridad que los hombres (en la población analfabeta el 75% eran mujeres y el 25% hombres), la proporción de casos de deterioro cognitivo fue mayor en mujeres. En segundo lugar las mujeres son más longevas que los hombres y tienen más probabilidad de ser incluidas en estudios de prevalencia. De hecho en nuestro estudio el porcentaje de participación ha sido mayoritario para las mujeres (60%) frente a los hombres (40%), aunque la media de edad de participación fue similar en mujeres ($74,51 \pm 6,22$) que en hombres ($74,36 \pm 6,69$) y por último existen factores biológicos, como la pérdida del efecto neuroprotector de los estrógenos que podría incrementar la prevalencia de demencia en mujeres de edades más avanzadas (Andersen et al, 1999), y por otra parte los hombres que alcanzan edades más avanzadas podrían tener una supervivencia de élite, con más resistencia a los factores de riesgo (Fernández et al, 2008).

Cada vez hay más evidencia del papel de la educación en la prevalencia de deterioro cognitivo. En este estudio, obtuvimos asociación, tras la regresión logística múltiple, entre bajo nivel de escolaridad y deterioro

cognitivo. De hecho, en nuestro estudio, ser analfabeto multiplicaría por 7,16 el riesgo de sufrir deterioro cognitivo. En algunos estudios (García et al, 2001; Ott et al, 1995; Pi et al, 1996; Vega y Bermejo, 2002; Stevens et al, 2002; Tyas et al, 2007) un bajo nivel educacional fue un factor de riesgo para la presencia de demencia. El metaanálisis realizado en 2006 por Caamano-Isorna y colaboradores incluyendo 19 estudios (13 cohortes y 6 de casos-control) para examinar la relación entre bajo nivel educacional, riesgo de EA y demencia, obtuvo para la EA una estimación de riesgo relativo (RR) agrupada de 1,80 (91.43-2.27IC95%) y no fue significativa para otras demencias. Para explicar esta relación entre bajo nivel educacional y deterioro cognitivo se ha sugerido que la educación puede afectar al resultado de algunos test de screening, como el MMSE, dando lugar a una sobreestimación del diagnóstico de DC y demencia en población analfabeta (Caamano-Isorna, 2006). Robert Katzman realizó, en 1993, un estudio en la población de Shangai, comprobando que los mayores de 75 años, sin escolarización o con muy bajo nivel educativo, tenían demencia con más frecuencia que el resto de población con mayor nivel educativo, duplicándose la prevalencia entre los analfabetos (Katzman,1993). En nuestro estudio hemos utilizado dos test de screening, el SPMSQ de Pfeiffer, con escasa influencia educacional y el MMSE versión NORMACODERM que presenta corrección por edad y nivel de escolaridad. Consideramos que esta estrategia podría haber reducido el número de falsos positivos entre la población analfabeta o con pocos años de estudio. Por otro lado, un alto nivel educacional podría retrasar la expresión clínica del DC y demencia, por la hipótesis de la “reserva cognitiva” que postula que un alto nivel educacional podría incrementar la plasticidad y

conectividad neuronal. En la revisión sistemática realizada por Barnes & Yaffe, también se concluye que el bajo nivel educacional contribuye de forma potencial a la gran proporción de casos de EA en el mundo (Barnes & Yaffe, 2011).

Cabe resaltar, que a pesar de que las variables sexo y nivel de estudios, en nuestro trabajo, están relacionadas de forma estadísticamente significativa (p-valor Chi-Cuadrado<0.001). En el modelo de regresión logística múltiple, en el que estimamos la asociación con el deterioro cognitivo de cada una de ellas en presencia del resto, se observa que la significación del mayor riesgo en el sexo femenino no está explicada únicamente por el menor nivel de estudios de las mujeres.

Respecto a la estimulación intelectual, hay un gran interés en conocer si la actividad mentalmente estimulante, a lo largo de la vida, beneficia a la salud cerebral y cognitiva. Con esta intención se decidió evaluar si la afición diaria a la lectura, los pasatiempos, juegos de mesa, ver la televisión y practicar ejercicio físico, podían tener un efecto beneficioso y estimulante sobre el intelecto y podían ser factores asociados a deterioro cognitivo. En nuestro estudio el hábito de lectura diaria se presenta como un robusto factor protector de deterioro cognitivo OR=0.39 (IC95% 0.22-0.69)(p<0.001). El resto de variables descritas anteriormente, relacionadas con la estimulación cognitiva no han mostrado relaciones significativas, excepto el nivel de estudios ya comentado con anterioridad. Cabe resaltar, que a pesar de que las variables explicativas nivel de estudios y lectura diaria están relacionadas entre sí, la presencia de ambas en el modelo de regresión logística múltiple

indica que la lectura diaria, aún teniendo en cuenta el nivel de estudios, protege del deterioro cognitivo.

Actualmente cobra mucho interés la hipótesis de que una mayor reserva cognitiva durante la vida puede modular la expresión clínica de las alteraciones cerebrales de la EA. Así, por ejemplo una mayor reserva cognitiva, entendida como las estrategias y habilidades conseguidas por un alto nivel educativo y ocupacional está asociado a más neuronas y mayor densidad de conexiones sinápticas (Rodríguez y Sánchez, 2004; Stern, 2006). Varios estudios han examinado prospectivamente el papel de las actividades cognitivas en la edad media de la vida sobre el riesgo de sufrir EA (Crowe et al, 2003; Carlson et al, 2008). Los resultados de estos estudios sugieren que una mayor participación en actividades cognitivamente estimulantes se asocia a una disminución del riesgo de sufrir demencia y de padecer EA en las mujeres (Crowe et al, 2003). Los metaanálisis realizados han demostrado que patrones complejos de actividad mental a lo largo de la vida se relacionan con una reducción en la incidencia de demencia, existiendo una fuerte asociación entre una alta reserva cognitiva y la disminución de prevalencia de DC (Valenzuela y Sachdev, 2005; 2006). Recientemente, el estudio de Soto y colaboradores realizado con personas cuyas edades estaban comprendidas entre los 55 y 84 años de edad y sin DCL, observó que aquellas personas con nivel de lectura alto obtenían mejor puntuación en el MMSE, en la velocidad de procesamiento, atención y funciones ejecutivas, lenguaje y pensamiento abstracto. Los autores concluyen que el nivel de lectura predice mejor el rendimiento en estas variables que la edad, los años

de escolaridad y el sexo (Soto et al, 2013). Nuestros resultados presentan como factor protector el alto nivel de estudios y el hábito de lectura diaria, lo cual apoyaría la literatura actual sobre la reserva cognitiva.

Aunque el ejercicio físico aparece en la bibliografía como una actividad estimulante de la cognición, en nuestro estudio no hemos obtenido asociación entre esta variable y el deterioro cognitivo, a pesar, sin embargo, de haber estudiado la relación, tanto de la práctica o no de ejercicio físico como, en los que si realizaban ejercicio físico, la intensidad del mismo medido en horas de práctica semanal. Hasta la fecha existe un estudio de seguimiento de tres años que ha demostrado que la práctica intensa de ejercicio físico en individuos con DCL retrasa la progresión a demencia (Grande et al, 2014). Sin embargo en otro estudio basado en una cohorte con baja actividad física no se encontró asociación entre el deterioro cognitivo y la actividad física en el examen realizado antes de iniciar el estudio (Sturman et al, 2005). Caminar es el ejercicio físico realizado por la mayoría de nuestra población de estudio, pero no hemos medido la intensidad de ese ejercicio. Sin embargo, es evidente la necesidad de estudios adicionales que permitan determinar la duración e intensidad adecuada del ejercicio físico para producir un impacto que permita prevenir o mejorar el deterioro cognitivo en adultos mayores (Franco-Martín et al, 2013).

En nuestro estudio el hábito del tabaco, en el análisis univariante se presentaba como factor protector de deterioro cognitivo, OR= 0.59 (0.36-0.95 IC95%) ($p=0.03$), sin embargo en el multivariante desaparece debido a que esta variable fumador o no fumador está muy relacionada con el nivel de

estudios, de forma que de los analfabetos fuman el 18,8%, los que tienen estudios primarios fuman el 22,3% y entre los que tienen estudios secundarios y superiores el 37,6% y 35,9% respectivamente.

Otro factor estudiado ha sido las horas de sueño diarias. El adulto necesita teóricamente entre 7 y 8 horas como promedio de sueño al día. En el anciano, estas necesidades disminuyen ligeramente a 5-6 horas de sueño durante la noche y 1-1,5 horas durante el día, produciéndose una disminución de las horas de sueño profundo y de las horas de sueño REM, con aumento del número de despertares (Salgado et al, 2002). En nuestro estudio, se obtuvo asociación entre el número de horas diarias de sueño y DC. Así, dormir 9 o más horas diarias incrementa el riesgo de deterioro cognitivo, con una OR= 2,54 (1,55-4,17 IC95%) ($p < 0,001$). En contraste, no observamos asociación entre dormir menos de 7 h y función cognitiva. Dado el diseño transversal de esta fase del estudio, no podemos establecer una relación temporal entre la duración del sueño y la función cognitiva. Por lo tanto, es posible que la función cognitiva influya en la duración del sueño. Sin embargo, un estudio reciente no encontró que el deterioro cognitivo pronosticara la duración total del sueño en mujeres mayores (Yaffe et al, 2007). No obstante, esto no descarta la posibilidad de que la función cognitiva pueda afectar la percepción individual de la duración del sueño. De hecho un estudio en mujeres postmenopáusicas encontró que la baja calidad del sueño comunicada por ellas, fue asociado con dificultades en la concentración y peores resultados en los test cognitivos (Regestein et al, 2004). Otra posible explicación es que algunos desordenes como la apnea del sueño, fuera

responsable de reducir tanto la función cognitiva (Cohen-Zihon et al, 2001; Spira et al, 2008) como la duración alterada del sueño (Malhotra y White, 2002). Sin embargo esto es poco probable para explicar nuestros resultados, ya que en la modelización multivariante se ajustó por los factores de correlación importantes de la apnea del sueño, como la obesidad, ejercicio físico, tabaco, enfermedad cardiovascular y despertar del sueño que fue restado del tiempo total de sueño diario. La somnolencia diurna también se ha demostrado que se asocia con un peor rendimiento cognitivo (Ohayon y Vecchierini, 2002; Merlino et al, 2010). Sin embargo, el mecanismo por el que dormir más de las horas necesarias podría afectar a la salud es menos conocido. La larga duración del sueño podría reflejar una mayor necesidad fisiológica y un mecanismo para compensar la mala calidad del sueño. Desafortunadamente en este trabajo no se ha medido la calidad del sueño.

Algunos autores también relacionan el dormir más de 9 horas diarias en la población mayor con la presencia de DC. Benito-León y colaboradores refieren que una duración prolongada del sueño podría asociarse con un incremento del riesgo de demencia (Benito-León et al, 2009). Asimismo, en un estudio transversal realizado en personas de ambos sexos con edad comprendida entre 75 y 85 años observaron que los pacientes que presentaban un sueño más prolongado puntuaron significativamente peor en la memoria verbal a corto plazo (Schmutte et al, 2007). El estudio realizado en España por Faubel y colaboradores con 3212 personas de edad ≥ 60 años encontró que la frecuencia de deterioro cognitivo se incrementaba conforme aumentaban las horas de sueño, de 7 a 11 h o más, con una clara relación entre dormir 11 o más horas y peor función cognitiva, tras aplicar el Mini

Examen Cognoscitivo (MEC) una versión del MMSE validada en España por Lobo y colaboradores (Lobo et al, 1999). En este caso también las horas de sueño fueron comunicadas por los sujetos del estudio, mediante la pregunta ¿Cuántas horas duerme al día? (Faubel et al, 2009). Por último, el estudio más reciente realizado en población > de 65 años, en el norte de Manhattan también sostiene que dormir más de 9 horas esta relacionado con una peor puntuación en el MMSE, después de ajustar por factores demográficos, factores de riesgo vascular, medicación y el riesgo de trastornos respiratorios del sueño (Ramos et al, 2013). En nuestro estudio si hemos encontrado una relación significativa entre el consumo de benzodiazepinas, dormir 9 o más horas diarias y alto porcentaje de deterioro cognitivo (40,9%) frente al porcentaje de DC (20,2%) de los que duermen 9 o más horas y no consumen benzodiazepinas (p-valor=0,003). Las reacciones adversas de las benzodiazepinas afectan fundamentalmente al SNC y se manifiestan con somnolencia, perdida de memoria y falta de coordinación motora (Catalogo de medicamentos, 2013). Esta relación la consideramos de gran importancia, ya que es elevado el consumo inadecuado de estos fármacos en población mayor de 65 años (Fidalgo et al, 2001; Góngora et al, 2004; Patiño et al, 2008; Velert, 2011) y parece estar relacionado con el aumento del sueño y la prevalencia de DC en población mayor (Foy et al, 1995; Hanlon et al 1998; Paterniti et al, 2002; BarKer et al 2004), de manera que algunos autores aseguran que ésta puede ser la causa de un deterioro cognitivo que pueda llevar al paciente a desarrollar la enfermedad de Alzheimer (Bowen y Larson, 1993; Barker et al, 2004; García-Alloza et al, 2006. Si bien, en nuestro estudio, tras el análisis descriptivo inicial univariante las BDZ aparecían con

un riesgo de deterioro cognitivo cerca de la significación estadística ($p=0,069$), en el análisis multivariante perdieron la significación. Por el contrario dormir 9 o más de 9 horas si mantuvo su significación tras ajustar por factores de confusión, encontrando una relación estadísticamente significativa entre dormir 9 o más horas, uso de BDZ y deterioro cognitivo. Con estos resultados, se abre un campo de investigación también planteado, ya hace años, por otros autores (Zisselman et al, 1996; Barker et al, 2004).

No hemos encontrado relación entre dormir pocas horas (menos de 7 horas) y DC. En otros estudios tampoco han encontrado relación (Faubel et al, 2009; Ramos et al, 2013).

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes y obesidad), en el análisis univariante, sólo se presenta la obesidad como factor de riesgo de deterioro cognitivo con significación estadística $OR=1.71$ ($1.02-2.87$ IC95%) ($p=0.04$). Sin embargo en la regresión logística multinivel la variable independiente obesidad desaparece por la relación que mantiene con otra variable explicativa, nivel de estudios, anulando su poder predictivo en presencia de ésta. El porcentaje de personas con obesidad es mayor entre los analfabetos (33,3%), menor en los que tienen estudios primarios y secundarios (24,1% y 23,4% respectivamente) y mucho menor en los que tienen estudios superiores (9,4%).

Los factores de riesgo cardiovascular contribuyen a la demencia de tipo vascular, y ejercen su influencia desde la edad media de la vida, sobre todo la HTA e hipercolesterolemia (Whitmer et al, 2005; Kivipelto et al, 2001;

2002; Yaffe et al, 2002; Kalmijn et al, 2000), pero no se ha podido confirmar que el tratamiento de estos factores, como la HTA (Qiu et al, 2005), colesterol (Reitz et al, 2008) en la edad avanzada reduzca la incidencia de DC y EA. Por el contrario, la asociación entre deterioro cognitivo y diabetes puede aún llegar a ser más fuerte en personas mayores con años de evolución de la enfermedad, en contraste a las asociaciones no lineales observadas con los otros factores de riesgo vascular (Kloppenborg et al, 2008). Por ello es probable que no hayamos encontrado relación significativa entre estas variables y deterioro cognitivo, ya que la presencia de estos factores de riesgo cardiovascular se han obtenido en la entrevista con el paciente por la medicación prescrita y no hemos medido si el paciente estaba controlado con el tratamiento instaurado, ni el tiempo de evolución de la enfermedad.

Hay numerosos estudios que consideran la depresión como factor de riesgo de DC y demencia. En la revisión sistemática y metaanálisis de 20 estudios que incluían 102.172 personas de ocho países, las personas con historia de depresión duplicaban el riesgo de EA con respecto a los que no tenían historia de depresión, con una OR agrupada de 2,03 (1,73-2,38 IC95%) para 9 estudios caso-control y 1,90 (1,55-2,33 IC95%) para 11 estudios de cohorte (Ownby et al, 2006). En nuestro estudio la depresión, en el análisis univariante, aparece altamente significativa como factor de riesgo de DC, sin embargo en el análisis multivariante esta significación se pierde por su relación, con el sexo femenino y con los estudios. Así, en nuestro estudio la depresión esta altamente relacionada con el sexo femenino (23%) frente al 10,2% en hombres. De forma similar, en cuanto al nivel de estudios,

se observa cómo la depresión disminuye cuando aumenta el nivel de estudios, empezando con un 31,9% en analfabetos frente a un 11,3% en el nivel superior de estudios. La coexistencia de un supuesto deterioro cognitivo leve tipo amnésico y una depresión plantea como problema pensar que la pérdida de memoria es un problema asociado a la propia depresión. En nuestro estudio todos los pacientes con depresión se encontraban en tratamiento con antidepresivos, pero no medimos la efectividad del tratamiento. Sin embargo es frecuente la coexistencia de depresión, aún estando tratada, y la pérdida de memoria, porque la depresión es más resistente al tratamiento cuando coexiste un deterioro cognitivo leve tipo amnésico (Apostolova y Cummings, 2008) y no es posible determinar con certeza si se trata sólo del trastorno cognitivo de la depresión o si coexisten realmente un DCL-A (como fase prodrómica de la EA) y una depresión, de forma que se hace necesario seguir la evolución del proceso. Este problema se podrá resolver en un futuro próximo mediante ciertos estudios (Buerger et al., 2003; Butters et al., 2008) capaces de aclarar si este tipo de depresión no es sino una manifestación predemencial de una EA. En nuestro caso, el 66% de pacientes con depresión refiere pérdida de memoria (de los cuales el 43% tiene deterioro), pero también es verdad que el 38% de los pacientes que no tienen depresión también refieren pérdida de memoria (de los cuales el 40% tiene deterioro).

Por último, la queja subjetiva de memoria, como factor independiente, se perfila como un buen factor predictivo de deterioro cognitivo tipo amnésico. Los resultados obtenidos al responder afirmativamente el paciente ante la pregunta ¿cree que ha perdido memoria en el último año? nos da un OR=

3,15 (2,04-4,94 IC95%) ($p < 0,001$), es decir, la queja subjetiva de memoria multiplicaría el riesgo de DC en 3,15 veces. Consideramos esta cuestión de gran importancia ya que es muy fácil de medir y esta muy correlacionada, en caso afirmativo, con deterioro cognitivo y bajo rendimiento en los test (Pfeiffer: media para los que se quejan de memoria $2,20 \pm 1,40$ y para los que no se quejan $1,70 \pm 1,00$; MMSE media para los que se quejan de memoria $26,34 \pm 3,29$ y media para los que no se quejan $27,48 \pm 2,99$). Aunque la queja subjetiva de memoria forma parte de los criterios diagnósticos de DCL, en atención primaria no está suficientemente protocolizada para ser considerada como signo de alarma en población mayor, ya que en muchas ocasiones el médico lo atribuye a una pérdida de memoria asociada a la edad y no a un posible proceso patológico. Tras la revisión de varios estudios, algunos autores, concluyeron que las quejas de memoria no deberían considerarse simplemente como un fenómeno relacionado con la edad o como un síntoma de depresión, sino como un posible signo prodrómico de demencia (Jonker et al, 2000; Clarnette et al, 2001). Sin embargo, el estudio longitudinal realizado en una muestra de población de edad mayor o igual a 70, documentó que, aunque las quejas de memoria reflejan percepciones pasadas del funcionamiento de la memoria, y aunque pueden ser también una manifestación temprana de deterioro de la memoria, los afectos negativos actuales (ansiedad y depresión) están asociados con las quejas de memoria (Jorm et al, 2001). En línea con estos resultados, Comijs y colaboradores, en un estudio de seguimiento de 6 años, encontraron que en las personas más mayores, sin mostrar declive cognoscitivo real, las quejas de problemas de memoria podrían reflejar problemas psicoafectivos y de salud (Comijs et al,

2002). En España el estudio realizado con personas de 60 a 98 años, para valorar la diferencia entre pérdida de memoria subjetiva y pérdida de memoria objetiva, aplicando varios test de rastreo cognitivo, concluyó que las personas que más se quejan sobre sus problemas de memoria no fueron aquellas que mostraron un peor rendimiento en las pruebas de memoria objetiva (Calero-García et al, 2008). Estos últimos resultados son muy distintos a los obtenidos por nosotros en este estudio, donde se correlaciona claramente la queja subjetiva de memoria con el deterioro cognitivo.

En cuanto a la influencia positiva de la medicación en el deterioro cognitivo de la población a estudio, en presencia de todas las variables, el grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) aumentan su robustez como factores protectores de DC. El factor protector de los AINES en el deterioro cognitivo y EA parece estar relacionado con el mecanismo de inhibición de la COX en el cerebro. En fases precoces de la enfermedad de Alzheimer, la activación de la microglia produce la liberación de mediadores de la inflamación, lo que ocasiona una inflamación generalizada de la corteza cerebral y muerte neuronal (Aisen y Davis, 1997). De hecho en los pacientes con artritis reumatoide que toman AINES la incidencia de EA es de 6-12 veces menor de la esperada (McGeer et al, 1990). En otro estudio longitudinal se observó que sólo el 25% de los pacientes con EA tomaban AINES, mientras que esta cifra ascendió al 50% en los pacientes que no presentaban la enfermedad (Stewart et al, 1997). Varios estudios han mostrado que el uso prolongado de AINES protegen de la EA pero no así de la demencia vascular (Bas et al 2001; Szekely et al, 2008). Algunos estudios han mostrado que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por la isoforma COX₂ confiere

neuroprotección frente a la enfermedad de Alzheimer (Hewett et al, 2000; Willard et al, 2000; Kunz y Oliw 2001; Araki et al, 2001). Sin embargo, otros estudios han demostrado neuroprotección tanto para los inhibidores de la COX₂ (celecoxib) como de la COX₁ (aspirina, ibuprofeno) (Anthony et al, 2000; McGeer et al, 1996; Vlad et al, 2008). Por otra parte, existe evidencia de que la neuroinflamación inducida por el amiloide A β es un evento temprano en la neurodegeneración de la EA (Craft et al, 2006) y el incremento en la activación de la microglia ha sido observada en estadios muy tempranos de la EA (Aisen y Davis 1997; Vehmas et al, 2003), desapareciendo con el tiempo (Vehmas et al, 2003). Este hecho se explicaría porque el tratamiento antiinflamatorio podría ser más eficiente como preventivo y en los estadios iniciales de la enfermedad de Alzheimer.

En nuestro estudio, a pesar de no haber hecho distinción entre los inhibidores de la COX₂ y COX₁, si obtenemos un gran efecto protector de los AINES frente al deterioro cognitivo, de tal forma que los consumidores habituales de AINES presentan un 9% de deterioro cognitivo frente al 19% de deterioro cognitivo que hemos encontrado en los pacientes no consumidores de AINES, con una OR= 0,29 (0,14-0,55 IC95%) ($p < 0,001$).

En cuanto a la mayor presencia de deterioro cognitivo en zona rural (22,7%) respecto a zona urbana (15,8%), se ha realizado un análisis exploratorio para tratar de relacionar los factores de riesgo detectados con el tipo de zona. No se ha encontrado ninguna diferencia significativa en cuanto a hábitos de lectura, sueño, sexo, ni en la toma de AINES. Por otro lado si se

ha detectado diferente comportamiento del factor estudios entre zona urbana y rural. Obteniendo que en zona rural hay un 21% de personas con estudios secundarios y/o superiores mientras que en la zona urbana estos dos grupos suponen el 30% de la población. Sin embargo el porcentaje de analfabetos (5%) en zona rural es menor que en zona urbana (11%). Respecto a las quejas de memoria también encontramos una mayor proporción en zona rural (50%) frente a la zona urbana (40%).

Respecto a la fase II del estudio, referente al programa de entrenamiento cognitivo, la escasa participación de la población nos ha limitado el tratamiento exhaustivo de los datos, ya que el número de participación ha sido escasa (27). Es la primera vez que se realiza un programa estructurado de rehabilitación cognitiva en personas mayores desde la farmacia comunitaria y, a su vez, es la primera vez que se realiza un programa de entrenamiento cognitivo individualizado por un periodo superior a 6 meses (Clare et al, 2008). A pesar de tratarse de un estudio bien diseñado, no hemos conseguido un buen porcentaje de participación. Consultada la bibliografía, parece ser que el entrenamiento grupal (Martin et al, 2011) y la selección de pacientes con punto de corte en MMSE ≥ 24 (MMSE=25 ó 26) (Montejo, 2003), nos hubiera facilitado una mayor participación, por tratarse de personas sin un probable deterioro cognitivo y por tanto con mayor capacidad para realizar el entrenamiento individual. Por ello pensamos que quizá la mejor estrategia es actuar desde la prevención.

Sin embargo, en la fase I del estudio transversal hemos obtenido que la afición diaria a la lectura se presenta como factor protector de deterioro cognitivo y en esta fase II también se obtiene, con significación estadística, que el entrenamiento cognitivo mejora la puntuación en MMSE.

Participar en actividades mentalmente estimulantes puede considerarse como la estrategia más directa para aumentar la reserva cerebral mediante la inducción de neurogénesis y sinaptogénesis, el aumento de la reactividad sináptica del hipocampo, la mejora de la vascularización cerebral, la disminución del depósito de amiloide β en el cerebro, la reorganización de redes neurocognitivas, la atenuación de las reacciones adversas de las hormonas del estrés en el cerebro y la modificación de la asociación entre la densidad de las lesiones de la sustancia blanca, que refleja microangiopatía y el rendimiento cognitivo (Valenzuela et al, 2007). Nuestros resultados apoyan la literatura actual respecto a la reserva cognitiva y se advierte la necesidad de generar programas que promuevan la actividad mental constante entre nuestros ancianos como política sociosanitaria.

VII. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

FORTALEZAS

- Inclusión de una muestra grande, comunitaria y representativa de la comunidad valenciana.
- Utilización de dos test de screening poco influenciados por la edad y escolaridad.
- Conocimiento personal de los participantes, usuarios habituales de la farmacia.
- Programa de entrenamiento cognitivo, de larga duración y de forma individual.

LIMITACIONES

- El uso de dos instrumentos de detección puede introducir sesgos de clasificación en la primera fase del estudio, pero probablemente reduzca el porcentaje de falsos positivos.
- La ausencia de una selección aleatoria de la muestra con una puntuación superior a 24 en el MMSE para conocer el error que suponen los falsos negativos.
- Los sujetos que no participaron en la fase de selección pueden producir un sesgo y alterar los resultados de prevalencia.
- La renuncia de la mayoría de los participantes a ser diagnosticados por especialistas, no nos permite concluir que tipo de deterioro cognitivo presentaban los pacientes.

VII. Fortalezas y limitaciones del estudio

- La escasa participación en la fase II del estudio no nos permite conclusiones firmes.

VIII. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

1. Es posible el cribado de deterioro cognitivo desde la farmacia comunitaria, a la vez que es necesaria la integración interdisciplinar, para el manejo de los pacientes mayores con deterioro cognitivo.
2. La prevalencia de deterioro cognitivo aumenta con la edad de forma exponencial, el sexo femenino y el bajo nivel de escolaridad, presentándose todos ellos, como factores de riesgo de deterioro cognitivo.
3. La queja subjetiva de memoria se perfila como un buen factor predictivo de deterioro cognitivo amnésico en el anciano y constituye un factor independiente relativamente fácil de medir.
4. Dormir 9 o más horas es causa o consecuencia de deterioro cognitivo y por tanto, la duración prolongada del sueño, como la suma de horas de sueño noche y día, puede estar asociada con un incremento del riesgo de deterioro cognitivo en el anciano.
5. El deterioro cognitivo en personas mayores, parece estar relacionado con el uso de benzodiazepinas. Estos fármacos se consumen de forma excesiva y prolongada en este tipo de pacientes.

6. La afición diaria a la lectura es un buen factor protector de deterioro cognitivo y junto a un alto nivel de estudios, mejora la reserva cerebral en las personas mayores.

7. Los antiinflamatorios no esteroideos se presentan como factores protectores de deterioro cognitivo en personas de edad igual o mayor a 65 años.

8. El entrenamiento cognitivo individualizado, de forma estructurada y coordinada se perfila como una herramienta de gran interés para el mantenimiento y desarrollo de la reserva cerebral en el anciano.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20(10):1255-63.
2. Aartsen MJ, Smits CHM, Van Tilburg T, Knipscheer KCPM, Deeg DJH. Activity in older adults: cause or consequence of cognitive functioning? A longitudinal study on everyday activities and cognitive performance in older adults. *Journals of Gerontology*. 2002; 57(2):153-62.
3. Agüera LF, Cervilla JA, Martín M. *Psiquiatría geriátrica*. Barcelona: Elsevier-Masson; 2006.
4. Aisen P, Davis K. "The search for disease-modifying treatment for Alzheimer's disease," *Neurology* 1997; 48 (5): S35-S41.
5. Aisen P, Schafer K, Grundman M, Pfeiffer E, Sano M, Davis K, Farlow M, Jin S, Thomas R, Thal L. Alzheimer's Disease Cooperative Study. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 289(21):2819-26.
6. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole JM, Cooper NR, Eikelenboom P, Emmerling M, Fiebich BL, Finch CE, Frautschy S, Wriffin WS, Hampel H, Hull M, Landreth G, Lue L, Mrazek R, Mackenzie IR, McGeer PL, O'Banion MK, Pachter J, Passineti G, Plata-Salaman C, Rogers J, Rydel R, Shen Y, Streit W, Strommeyer R, Tooyama I, van Muiswinkel FL, Veerhuis R, Walter D, Webster S, Wegrzyniak B, Wenk G, Wyss-coray T. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 2000; 21(3):383-421.
7. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Zinder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association.

workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7(3):270-9.

8. Albert M, Smith LA, Scherr PA, Taylor JO, Evans DA, Funkenstein HH. Use of brief cognitive tests to identify individuals in the community with clinically diagnosed Alzheimer's disease. *Int J Neurosci* 1991; 57(3-4):167-78.

9. Aliev G, Smith MA, Obrenovich ME, De la Torre JC, Perry G. Role of vascular hyperfusion-induced oxidative stress and mitochondria failure in the pathogenesis of Alzheimer disease. *Neurotox Res* 2003; 5(7):491–504.

10. Allen RM. Tranquilizers and sedative/hypnotics: appropriate use in elderly. *Geriatrics* 1986; 41(5):75-80.

11. Allen RR, Carson L, Kwik-Urbe C, Evans EM, Erdman JW. Daily consumption of a dark chocolate containing flavanols and added sterol esters affects cardiovascular risk factors in a normotensive population with elevated cholesterol. *J Nutr* 2008;138(4):725-31.

12. Almeida OP, Hulse GK, Lawrence D, Flicker L. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction* 2002; 97(1):15–28.

13. Alzheimer's Disease International. *World Alzheimer Report 2009-Executive Summary*. URL:<http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReportExecutiveSummary.pdf>.

14. Amaducci L, Baldereschi M, Amato MP, Lippi A, Nencini P, Maggi S, Litvak J. The World Health Organization crossnational research program on age-associated dementias. *Aging (Milano)* 1991; 3:89-96.

15. Andel R, Vigen C, Mack WJ, Clark LJ, Gatz M. The effect of education and occupational complexity on rate of cognitive decline in Alzheimer's patients. *J Int Neuropsychol Soc.* 2006;12:147-52.

16. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JR, Dartiques JF, Kragh-Sorensen P, Baldereschi M, Brayne C, Lobo A, Martínez-Lage JM, Stijnen T, Hofman A. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: the EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. *Neurology* 1999; 53(9):1992-7.

17. Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJ, Aleman A, Vanhees L. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst rev.* 2008; (3):3 CD005381.

18. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: A meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2007;166(4):367-78.

19. Anthony J, Breitner J, Zandi P, Meyer M, Jurasova I, Norton M, Stone S. Reduced prevalence of AD in users of NSAIDs and H2 receptor antagonists *The Cache County Study.* *Neurology* 2000; 54(11):2066-71.

20. APA. DSM-IV Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Madrid: Masson,1995.

21. APA. DSM-IV- TR. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Text Revision, 2000.

22. Apostolova LG, Cummings JL. Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: A systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25:115-26.

23. Araki E, Forster C, Dubinsky JM, Ross ME, Iadecola C. "Cyclooxygenase-2 inhibitor NS-398 protects neuronal cultures from lipopolysaccharide-induced neurotoxicity,". *Stroke* 2001; 32(10):2370-75.
24. Archer T. Physical exercise alleviates debilities of normal aging and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 2011; 123(4):221-38.
25. Arendash GW, Schleif W, Rezai-Zadeh K, Jackson EK, Zacharia LC, Cracchiolo JR, Shippy D, Tan J. Caffeine protects Alzheimer's mice against cognitive impairment and reduces brain beta-amyloid production. *Neuroscience* 2007;142(4):941-52.
26. Atti AR, Palmer K, Volpato S, Winblad B, De Ronchi D, Fratiglioni L. Late-life body mass index and dementia incidence: nine-year follow-up data from the Kungsholmen Project. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(1):111-6.
27. Baldereschi M, Meneghini F, Quiroga P, Albala C, Mamo J, Gabriel R, Muscat P. Cognitive versus functional screening for dementia across different countries: cross-cultural validation of the Mini-Mental State Examination and of the Pfeffer functional activities questionnaire against the standardized clinical diagnosis of dementia. *Neurology* 1994; 44 (Suppl 2): A365.
28. Ball K, Berch DB, Helmers KF, Jobe JB, Leveck MD, Marsiske M, Morris JN, Rebok GW, Smith DM, Tennstedt SL, Unverzagt FW, Willis SL, Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly Study Group. Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(18):2271-81.
29. Ballesteros S. Envejecimiento saludable: Aspectos Biológicos, Psicológicos y Sociales, 2007. *Edit Universitas- UNED* p 49.

30. Baltes PB, Dittmann-Kohli F, Kliegl R. Reserve capacity of the elderly in aging-sensitive tests of fluid intelligence: Replication and extension. *Psychology and Aging* 1986; 1:172-7.
31. Baltes PB, Singer T. Plasticity and the ageing mind: An exemplar of the bio-cultural orchestration of brain and behaviour. *European Review* 2001; 1:59-76.
32. Barja G. Rate of generation of oxidative stress-related damage and animal longevity. *Free Radic Biol Med* 2002; 33(9):1167-72.
33. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol* 2004; 19(3):437-54.
34. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011; 10(9):819-28.
35. Barrero-Fernández FJ, Vives-Montoro F, Morales-Gordo B. Evaluación de la versión española del Memory Impairment Screen . *Rev Neurol* 2006; 43(1):15-9.
36. Barton C, Sklenicka J, Sayegh P, Yaffe K. Contraindicated medication use among patients in a memory disorders clinic. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008; 6(3):147-52.
37. Bartus RT, Dean RL, Beer B and Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982, 217(4558):408-17.
38. Bas A, In't Veld MD, Ruitenbergh A, Hofman A, Launer L, Van Duijn C, Stijnen T, Breteler M, Stricker B. "Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease". *N Engl J Med* 2001; 345: 1515-21.

39. Beinhoff U, Tumani H, Brettschneider J, Bittner D, Riepe MW. Gender-specificities in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Neurol* 2008; 255(1):117-22.
40. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Vega S, Louis ED. Total daily sleep duration and the risk of dementia: a prospective population-based study. *Eur J Neurol* 2009; 16 (9): 990-7.
41. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Cognitive decline in short and longsleeper: a prospective population-based study (NEDICES). *J Psychiatr Res* 2013; 47(12):1998-2003.
42. Berent S, Giordani B, Foster N, Minoshima S, Lajiness-O'Neill R, Koeppe R, Kuhl DE. Neuropsychological function and cerebral glucose utilization in isolated memory impairment and Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res* 1999; 33(1): 7-16.
43. Bermejo-Pareja F. La demencia del anciano se puede prevenir. *Rev Neurol* 2010; 51(5):257-8.
44. Bermejo-Pareja F. Reflexiones sobre el cribado (screening) de enfermedades neurológicas. *Neurología* 2003; 18(2): 29-38.
45. Bermejo-Pareja F, Morales JM, Valerga C, Del Ser T, Artolazabal J, Gabriel R. Comparación entre dos versiones españolas abreviadas de evaluación del estado mental en el diagnóstico de demencia. Datos de un estudio de ancianos residentes en la comunidad. *Med Clin* 1999; 112-330.
46. Bermond B, Surachno S, Lok A, Ten Berge IJ, Plasmans B, Kox C, Schuller E, Schellekens PT, Hamel R. Memory functions in prednisone-treated kidney transplant patients. *Clin Transplant* 2005; 19(4):512-17.

47. Berr C, Wancata J, Ritchie K. Prevalence of dementia in the elderly in Europe. *European Neuropsychopharmacology* 2005; 15(4): 463-471.
48. Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2008; 9(3):204 -18.
49. Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. *Ann Intern Med* 2000; 133(9): 687-695.
50. Bialystok E, Craik EI, Freedman M. Bilingualism as a protection against the onset of symptoms of dementia. *Neuropsychologia.* 2007; 45:459–64.
51. Bielak AAM. How can we not 'lose it' if we still don't understand how to 'use it'? unanswered questions about the influence of activity participation on cognitive performance in older age - a mini-review. *Gerontology.* 2010; 56(5):507-19.
52. Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: A review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens* 2006; 24(10):1907-14.
53. Bischkopf J, Busse A, Angermeyer MC. Mild cognitive impairment--a review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106(6):403-414.
54. Blackford RC, La Rue A. Criteria for diagnosing age-associated memory impairment: proposed improvements from the field. *Dev Neuropsychol* 1989; 5:295-306.

55. Blazer DG, Federspiel CF, Ray WA, Schaffner W. The risk of anticholinergic toxicity in the elderly: a study of prescribing practices in two populations. *J Gerontol.* 1983 Jan; 38(1):31-5.
56. Blennow K. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx* 2004; 1(2):213-25.
57. Blesa R, Adroer R, Santacruz P, Ascaso C, Tolosa E, Oliva R. High apolipoprotein E epsilon 4 allele frequency in age-related memory decline. *Ann Neurol* 1996; 39(4):548-551.
58. Blesa R, Pujol M, Aguilar M, Santacruz P, Bertran-Serra I, Hernández G, Sol JM, Peña-Casanova J; NORMACODEM Group. Normalisation of Cognitive and Functional Instruments for Dementia. Clinical validity of the "mini-mental state" for spanish communities. *Neuropsychologia* 2001; 39 (11): 1150-7.
59. Boada M, Peña Casanova J, Bermejo F, Guillén F, Hart WM, Espinosa C, Rovira J. Coste de los recursos sanitarios de los pacientes en régimen ambulatorio diagnosticados de enfermedad de Alzheimer en España. *Med Clin (Barc)* 1999; 113(18):690- 5.
60. Böhm P, Peña-casanova J, Aguilar M, Hernández G, Sol JM, Blesa R. Clinical validity and utility of the interview for deterioration of daily living in dementia for Spanish-speaking communities. *Int Psychogeriatr* 1998; 10: 261-70.
61. Bohm P, Peña-Casanova J, Gramunt N, Manero RM, Terrón C, Quiñones-Úbeda S. Versión española del *Memory Impairment Screen*: datos normativos y validez discriminativa. *Neurologia* 2005; 20(8):402-11.
62. Böhm P, Peña-Casanova J, Manero RM, Terrón C, Gramunt N, Badenas S. Preliminary data on discriminative validity and normative data for a Spanish

version of the Memory Impairment. Screen (MIS). *Int Psychogeriatr* 2003; 15 (Suppl 2): S248.

63. Bolden C, Cusack B, Richelson E. Antagonism by antimuscarinic and neuroleptic compounds at the five cloned human muscarinic, cholinergic receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260: 576-80.

64. Bonaiuto S, Rocca WA, Lippi A, Giannandrea E, Mele M, Cavarzeran F, Amaducci L: Education and occupation as risk factors for dementia: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology* 1995; 14(3):101-9.

65. Borjesson-Hanson A, Edin E, Gislason T, Skoog I. The prevalence of dementia in 95 years-old. *Neurology* 2004; 63(12): 2436-8.

66. Borkowska A, Drozd W, Ziolkowska-Kochan M, Rybakowsky J. Enhancing effect of mirtazapine on cognitive functions associated with prefrontal cortex in patients with recurrent depression. *Neuropsychopharmacol Hung.* 2007; 9(3):131-6.

67. Borroni B, Di Luca M, Padovani A. Predicting Alzheimer dementia in mild cognitive impairment patients. Are biomarkers useful?. *Eur J Pharmacol* 2006; 545(1):73-80.

68. Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15(11):1021-7.

69. Boustani R, Hall KS, Lane KA, Aljadhey H, Gao S, Unverzagt F, Murray MD, Ogunniyi A, Hendrie H. The association between cognition and histamine-2 receptor antagonists in Africans Americans. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(8): 1248-53.

70. Bowen JD, Larson EB. Drug-induced cognitive impairment. Defining the problem and finding solutions. *Drug Aging* 1993; 3(4): 349-57.
71. Bowen J, Teri L, Kukull W, McCormick W, McCurry SM, Larson EB. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet* 1997; 349(9054):763-765.
72. Braak H, Braak E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinava* 1996; 165:3-12.
73. Brodaty H, Low LF, Gibson L, Burns K. What is the best dementia screening instrument for general practitioners to use?. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:391-400.
74. Brookhuis KA, de Vries G, de Waard D. Acute and subchronic effects of histamine (H1) receptor antagonist ebastine in 10, 20 and 30 mg dose, and triprolidine 10mg on car driving performance. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36:67-70.
75. Brookmeyer R, Gray S. Methods for projecting the incidence and prevalence of chronic diseases in aging populations: application to Alzheimer's disease. *Statist Med* 2000; 19(11-12):1481-93.
76. Buchanan TW, Lovallo WR. Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26(3): 307-17.
77. Buchanan TW, Tranel D, Adolphs R. Impaired memory retrieval correlates with individual differences in cortisol response but not autonomic response. *Learn Mem* 2006; 13: 382- 387.
78. Buell JS, Scott TM, Dawson-Hughes B, Dallal GE, Rosenberg IH, Folstein MF, Tucker KL. Vitamin D is associated with cognitive function in elders

receiving home health services. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64(8):888-95.

79. Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, et al. Differentiation of geriatric major depression from Alzheimer's disease with CSF tau protein phosphorylated at threonine 231. *Am J Psychiatry* 2003;160:376-9.

80. Buschke H, Kuslansky G, Katz M, Stewart WF, Sliwinski MJ, Eckholdt HM, Lipton RB. Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology* 1999; 52(2): 231-8.

81. Butters MA, Klunk WE, Mathis CA, Price JC, Ziolkowski SK, Hoge JA, Tsopelas ND, Lopresti BJ, Reynolds CF, Detoski ST, Meltzer CC. Imaging Alzheimer pathology in late-life depression with PET and Pittsburgh Compound-B. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22:261-8.

82. Caamano-Isorna F, Corral M, Montes-Martinez A, Takkouche B: Education and dementia: a meta-analytic study. *Neuroepidemiology* 2006; 26(4):226-32.

83. Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging.* 2002; 17:85-100.

84. Cabeza R, Nyberg L. Neural bases of learning and memory: functional neuroimaging evidence. *Current opinion in neurology* 2000; 13(4):415-21.

85. Cacho J, García-García R, Arcaya J, Vicente JL, Lantada N. Una propuesta de aplicación y puntuación del test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 1999; 28(7):648-55.

86. Cacho J, García-García R, Fernández-Calvo B, Gamazo S, Rodríguez-Pérez R, Almeida A, Contador I. Improvement pattern in the Clock Drawing Test in early Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2005; 53(3):140-5.

87. Calero-García MD, Navarro E. *Eficacia de un programa de entrenamiento en memoria en el mantenimiento de ancianos con y sin deterioro cognitivo. Clínica y Salud 2006; 17(2): 187-202.*
88. Calero-García MD, Navarro E, Gómez L, Pérez A, Torres I, Calero-García J. Olvidos y memoria: relaciones entre memoria objetiva y subjetiva en la vejez. *Revista Española de Geriátría y Gerontología 2008, 43(5), 299-307.*
89. Cantó TG, Korek JS. Central nervous system reactions to histamine-2 receptor blockers. *Ann Intern Med 1991; 114: 1027-34.*
90. Carlson M, Helms M, Steffens D, Burke J, Potter G, Plassman BL. Midlife activity predicts risk of dementia in older male twin pairs. *Alzheimers Dement 2008; 4: 324-31.*
91. Carlson M, Xue Q, Zhou J, Fried L. Executive decline and dysfunction precedes decline in memory: the women health and aging study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2009; 64: 110-7.*
92. Carnero-Pardo C. Educación, demencia y reserva cerebral. *Rev Neurol 2000; 31:584-92.*
93. Carnero-Pardo C. El Eurotest: test europeo de detección de deterioro cognitivo [tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada; 2005.
94. Carnero-Pardo C, Gurpegui M, Sánchez-Cantalejo E, Frank A, Mola S, Barquero MS, et al. Diagnostic accuracy of the Eurotest for dementia: a naturalistic multicenter phase II study. *BMC Neurol 2006; 6:15.*
95. Carnero-Pardo C, Gurpegui M, Sánchez-Cantalejo E, Gómez-Camello A, Guardado-Santervás P, Montoso-Ríos MT, et al. Evaluación de la fiabilidad del Eurotest. *Neurología 2007 b; 22:153-8.*

96. Carnero-Pardo C, Montoro-Ríos M. El test de las fotos. *Rev Neurol* 2004 a; 39(9): 801-6.
97. Carnero-Pardo C, Montoro-Ríos MT. Evaluación preliminar de un nuevo test de cribado de demencia (Eurotest). *Rev Neurol* 2004 b; 38(3):201-9.
98. Carnero-Pardo C, Sáez-Zea C, Montiel-Navarro L, Del Sazo P, Feria-Vilar I, Pérez-Navarro MJ, Ruiz Jiménez, Vilchez Carrillo R, Montoro Rios MT . Utilidad diagnóstica del test de las fotos (Fototest) en el deterioro cognitivo y demencia. *Neurología* 2007 a; 22(10): 860-9.
99. Castellanos Pinedo F, Cid M, Duque P, Martin Z. Abordaje integral de la demencia. *Inf Ter del Sist Nac Salud* 2011, 35(2):39-45.
100. Centeno C, Bruera, E. Tratamiento y prevención del síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides. *Medicina Paliativa* 1999; 6(2): 56-66.
101. Chance B, Sies H, Boveris A . Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev* 1979; 59:527-605.
102. Christensen H, Korten A, Jorm AF, Henderson AS, Scott R, Mackinnon AJ: Activity levels and cognitive functioning in an elderly community sample. *Age Aging* 1996; 25(1): 72-80.
103. Chung HY, Kim HJ, Kim JW y Yu BP . The inflammation hypothesis of aging: molecular modulation by calorie restriction. *Ann NY Acad Sci* 2001; 928:327-335.
104. Chung HY, Kim HJ, Kim KW, Choi JS, Yu BP. Molecular inflammation hypothesis of aging based on the anti-aging mechanism of calorie restriction. *Microsc Res Tech* 2002; 59:264-272.

105. Clare L, Woods, RT, Moniz Cook, E. D., Orrell, M., & Spector, A. Rehabilitación cognitiva y entrenamiento cognitivo para la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular de estadio temprano (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
106. Clarnette RM, Almeida OP, Forsti H, Paton A, Martins RN. Clinical characteristics of individuals with subjective memory loss in Western Australia: results from a cross-sectional survey. *Intern J of Geriatric Psychiatry*, 16, 168-174, 2001.
107. Climent MT, Vilaplana AM, Arnedo A, Vilar J, Moreno L. Life Styles associated cognitive impairment. Study from the community pharmacy. *Rev Inv Clin* 2013; 65(6):500-9.
108. Climent MT, Villaplana AM, Dols D, Durá R, Velert M, Moreno L. Prevalencia y estudio de factores asociados al deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años del entorno de la farmacia comunitaria. Estudio piloto. *Farmacéuticos comunitarios* 2012; 4(3): 96-100.
109. Cohen-Zion M, Stepnowsky C, Marler M, Shochat T, Kripke DF, Ancoli-Israel S. Changes in cognitive function associated with sleep disordered breathing in older people. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2001, 49: 1622–1627.
110. Collie A, Maruff P. An analysis of systems of classifying mild cognitive impairment in older people. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2002; 36(1):133-140. doi: 10.1046/j.1440-1614.2002.00972.x
111. Comijs H, Deeg D, DiK M, Twisk J, Jonker C. Memory complaints; the association with psycho-affective and health problems and the role of personality characteristics. A 6-year follow-up study. *Journal of Affective Disorders* 2002; 72:157-165.

112. Contador I, Fernández-Calvo B, Ramos F, Tápias-Merino E, Bermejo-Pareja F. El cribado de demencia em atención primaria. Revisión crítica. *Rev Neurol* 2010; 51(11): 677-86.
113. Cook JM, Marshall R, Masci C, Coyne JC. Physicians perspectives on prescribing benzodiazepines for older adults: a qualitative study. *Journ Gen Intern Med* 2007; 22(3):303-7.
114. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261(5123): 921-3.
115. Cornelius C, Fastbom J, Winblad B, Viitanen M. Aspirin, NSAIDs, risk of dementia, and influence of the apolipoprotein E epsilon 4 allele in an elderly population. *Neuroepidemiology* 2004; 23(3):135-43.
116. Costa MS, Botton PH, Mioranza S, Ardais AP, Moreira JD, Souza DO, Porciúncula LO. Caffeine improves adult mice performance in the object recognition task and increases BDNF and TrkB independent on phospho-CREB immunocontent in the hippocampus. *Neurochem Int* 2008; 53(3-4):89-94.
117. Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 2004; 3(3):169-78.
118. Craft JM, Watterson DM, Van Eldik LJ. "Human amyloid β -induced neuroinflammation is an early event in neurodegeneration." *GLIA* 2006; 53 (5): 484-90.

119. Crespo-Santiago D, Fernández-Viadero C. Bases biomoleculares del envejecimiento neurocognitivo. *Psicogeriatría*, 2011, 3(1):9-17.

120. Crook TH. Diagnosis and treatment of memory loss in older patients who are not demented. In: Levy R, Howard R, Burns A. Treatment and care in old age psychiatry. *Londres: Wrightson Biomedical*, 2003:95-111.

121. Crook TH, 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* 1986; 2:261-76.

122. Crowe M, Andel R, Pedersen NL, Johansson B, Gatz M. Does participation in leisure activities lead to reduced risk of Alzheimer's disease? A prospective study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2003; 58B: 249-55.

123. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA* 1993; 269:2386-91.

124. Cummings JL. La neuropsiquiatría de la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas. *Ed: Atlas Medical Publishing Ltd*. 2004.

125. Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Petrovich H, Ross GW, Masaki KH, Foley D, Blanchette PL, Harris T, Chen R, White LR. Longitudinal association of vascular and Alzheimer's and dementias, diabetes, and glucose tolerance. *Neurology* 1999; 52(5):971-5.

126. Daviglius ML, Bell CC, Berrettini W et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: preventing Alzheimer disease and cognitive decline. *Ann Internal Med* 2010; 153: 176-81.

127. De la Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: Relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2005; 7(1):45–61.
128. De la Torre JC. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder?. Data, dogma and dialectics. *Lancet Neurol* 2004; 3(3):184-90.
129. De Quervain DJ, Roozendaal B, McGaugh JL. Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature* 1998; 394(6695):787- 90.
130. De Quervain DJ, Roozendaal B, Nitsch RM, McGaugh JL, Hock C. Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nat neurosci* 2000; 3(4):313- 4.
131. De Vreese L, Belloi L, Lacono S, Finelli C, Neri M. Memory training programs in memory complainers: efficacy on objective and subjective memory functioning. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 1998; 6:141-154.
132. De Yébenes MJ, Otero A, Zunzunegui MV, Rodríguez-Laso A, Sánchez-Sánchez F, Del Ser T. Validation of a short cognitive tool for the screening of dementia in elderly people with low educational level. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18(10):925-36.
133. Del Ser T, Sánchez F, García de Yébenes MJ, Otero A, Zunzunegui MV, Muñoz DG. Versión española del test de los siete minutos. Datos normativos de una muestra poblacional de ancianos de más de 70 años. *Neurología* 2004; 19(7): 344-58.
134. Den Heijer T, Launer LJ, Prins ND, Van Dijk EJ, Vermeer SE, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Association between blood pressure, white matter lesions, and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology* 2005; 64 (2):263-7.

135. Denney NW. Aging and cognitive changes. En: Wolman BB, editor. Handbook of developmental psychology. Englewood Cliffs: *Prentice-Hall* 1982; p. 807-28.
136. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Lepore V, Bracco L, Maggi S, Bonaiuto S, Perissinotto E, Scarlato G, Farchi G, et al.: Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA Study. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(1):41-48.
137. Díaz-Orueta U, Buiza-Bueno C, Yanguas-Lezaun J. Reserva cognitiva: cognitiva: evidencias, limitaciones y líneas de investigación futura. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2010; 45 (3): 150-5.
138. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW; Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) Study Group. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial: a double-blind, active and placebocontrolled study. *Lancet Neurol.* 2008;7:875– 884.
139. Dively M, Cadavid, C. Memoria 65+. Programa de mejora de la memoria en personas mayores. Madrid 1999: Grupo Albor-Cohs. División Editorial.
140. Drachman DA, Noffsinger D, Sahakian BJ, Kurdziel S, Fleming P. Aging, memory, and the cholinergic system: a study of dichotic listening. *Neurobiol Aging* 1980 Summer; 1(1):39-43.

141. DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 4ª ed. Barcelona: *Masson*, 2000.
142. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010; 9(11):1118-27.
143. Echávarri C, Erro ME. Trastornos del sueño en el anciano y las demencias. *An Sist Sanit Navar* 2007; 30 (1): 155 -161.
144. Erickson KI, Kramer AF. Aerobic exercise effects on cognitive and neural plasticity in older adults. *Br J Sports Med* 2009; 43(1): 22-4.
145. Erzigkeit H, Lehfeld H, Peña-Casanova J, Bieber F, Yekrangi C, Rupp M, Rappard F, Arnold K, Hindmarch I. The Bayer-activities of Daily Living Scale (B-ADL): results from a validation study in three European countries. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001;12(5):348-58.
146. Faubel R, López-García E, Guallar-Castillón P, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Usual sleep duration and cognitive function in older adults in Spain. *Journal of Sleep Research*, 2009; 18(4): 427–435.
147. Faucourt G, Castleden M. The use of benzodiazepines in the elderly. *Psychiatr Med* 1986; 26: 315-8.
148. Feinberg M. Review The problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drugs Aging* 1993; 3 (4): 335-48.
149. Fernández CI, Collazo J, Bauza Y, Castellanos MR, Lopez O. Environmental enrichment-behavior-oxidative stress interactions in the aged rat: issues for a therapeutic approach in human aging. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1019: 53-7.

150. Fernandez M, Castro-Flores J, Pérez De las Heras S, Mandaluniz-Lekumberri A, Gordejuela M, Zarranz J. Prevalence of dementia in the elderly aged above 65 in a district in the basque country. *Rev Neurol* 2008; 46(2):89-96.
151. Fernandez, JL, Parapar, C y Ruiz M. El envejecimiento de la población. LYCHNOS. *Cuadernos de la Fundación General CSIC* 2010; 2: 6-11.
152. Fernández-Ballesteros R, Zamarrón MD, Calero MD, Tárraga L Cognitive plasticity and cognitive impairment. En Fernández-Ballesteros R (Ed.): *GeroPsychology. European perspective for an aging world 2007*, p: 145-164.
153. Fernández-Ballesteros R, Zamarrón MD, López-Brazo MD, Molina MA, Díez J, Montero P, Schettini R. *Psicothema* 2010; 22(4): 641-7.
154. Fidalgo ML, Molina T, Millan F, Orozco P, Benavente I, Casado etal. Prescripción farmacéutica en residencias de ancianos. Comparación con ancianos ambulatorios (2ª parte). *MEDIFAM* 2001; 11: 73-82.
155. Fiebich BL, Hüll M, Lieb K, Gyufko K, Berger M, Bauer J, Prostaglandin E2 induces interleukin-6 synthesis in human astrocytoma cells. *Journal of Neurochemistry* 1997; 68(2): 704-9.
156. Flicker C, Serby M, Ferris SH. Scopolamine effects on memory, language, visuospatial praxis and psychomotor speed. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990; 100(2):243-50.
157. Foy A, O'Connell D, Henry D, Kelly J, Cocking S, Halliday J. Benzodiazepine use as a cause of cognitive impairment in elderly hospital inpatients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995; 50(2): 99-106.

158. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatry* 1975; 12: 189-98.
159. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moisseiev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo controlled. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998; 352(9137):1347-51.
160. Foster PP, Rosenblatt KP, Kuljis RO. Exercise-induced cognitive plasticity, implications for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front Neurol* 2011; 2: 28.
161. Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA* 1990; 263(8):1097-1101.
162. Franco-Martín M, Parra-Vidalés E, González-Palau F, Bernate-Navarro M, Solís A. Influencia del ejercicio físico en la prevención del deterioro cognitivo en las personas mayores. *Rev Neurol* 2013; 56(11):545-54.
163. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, Lobo A, Martinez-Lage J, Soininen H and Hofman A. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000, 54:S10-S15.
164. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurology* 2004; 3: 343-353.
165. Fratiglioni L, Viitanen M, von Strauss E, Tontodonati V, Herlitz A, Winblad B. Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease:

incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology* 1997, 48(1):132-138.

166. Fresno M, Alvarez R, Cuesta N . Toll-like receptors, inflammation, metabolism and obesity. *Arch Physiol Biochem* 2011; 117(3):151-64.

167. Fridovich I. The biology of oxygen radicals. *Science* 1978; 201:875–80.

168. Fuentes-Pérez MA, De la Fuente-Cadenas JA, Guerrero- Desirré J, Castell-Fríguls E. Test del reloj. ¿Existe un sistema de puntuación óptimo en atención primaria? *Aten Primaria* 2008; 40(9): 476-7.

169. Galanis DJ, Petrovitch H, Launer LJ, Harris TB, Foley DJ, White LR. Smoking history in middle age and subsequent cognitive performance in elderly Japanese-American men. The Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol* 1997;145(6):507–15.

170. Gandía L., Rojo J, González-Rubio JM., Tapia L, De Pascuala R, Hernandez-Guijo JM. Dianas terapéuticas colinérgicas en la enfermedad de Alzheimer. En: Fronteras en la enfermedad de Alzheimer, AG García y L Gaudec ed. Farmaindustria. *Serie científica*, 2002.

171. Ganguli M, Vander Bilt J, Saxton JA, Shen C, Dodge HH. Alcohol consumption and cognitive function in late life: a longitudinal community study. *Neurology*. 2005; 65(8):1210 -17.

172. García FJ, Rodríguez J, Jiménez G, Antón M, Altimir S, luengo C, Cavestany F, López P, Midón J. Evaluación neuropsicológica en el anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2002; 37(S4):20-5.

173. García FJ, Sánchez MI, Pérez A, Martín E, Marsal C, Rodríguez G, García C, Romero L, Rodríguez MJ, Gutiérrez G. Prevalencia de demencia y de sus subtipos principales en sujetos mayores 65 años: efecto de la

educación y ocupación. Estudio Toledo. *Med Clin (Barc)* 2001; 116(11):401-07.

174. García-Alloza M, Tsang SW, Gil-Bea FJ, Francis PT, Lai MK, Marcos B, Chen CP, Ramirez MJ. Involvement of the GABAergic system in depressive symptoms of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2006; 27(8): 1110-17.

175. Gascón-Bayarri J, Reñé R, Del Barrio JL, De Pedro-Cuesta J, Ramón JM, Manubens JM, Sanchez C, Hernández M, Estela J, Juncadella M, Rubio FR. Prevalence of Dementia y Subtypes in El Prat de Llobregat , Catalonia, Spain: The PRATICON Study. *Neuroepidemiology* 2007; 28(4):224-234.

176. Gautier S, Touchon J. Mild cognitive impairment is not a clinical entity and should not be treated. *Arch Neurol* 2005; 62:1164-6.

177. Ghisletta P, Bickel JF, Lövdén M: Does activity engagement protect against cognitive decline in old age? Methodological and analytical considerations. *J Gerontol Psychol Sci Soc Sci* 2006; 61(5):253-61.

178. Gillin JC. The long and the short of sleeping pills. *N Engl J Med* 1991; 324(24):1735-7.

179. Goetz DW, Jacobson MM, Appaliski SJ, Repperger DW, Martin ME. Objective antihistamine side effects are mitigated by evening dosing of hydroxyzine. *Ann Allergy* 1991; 67:448-454.

180. Golf DC, Schader RI. Non-neurological side effects of antipsychotic agents. In Hirsch SR, Weinberger DR, eds. Schizophrenia . Oxford: *Blackwell Science*, 1995; 566-84.

181. Goll M . Population and social conditions agriculture and fisheries. Statistics in focus, 2010. *Eurostat* 2011; 26:1-16. Site: Retrieved January 21, 2011 from

http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/product_details/publication?p_product_code=KS-SF-10-026.

182. Gómez L. Estudio Normativo de la Dementia Rating Scale-2 en una muestra poblacional española mayor de 60 años (tesis doctoral). Salamanca. Universidad de Salamanca, 2010.

183. Gómez de Caso JA, Rodríguez-Artalejo F, Claveria LE, Coria F. Value of Hodkinson's test for detecting dementia and mild cognitive impairment in epidemiological surveys. *Neuroepidemiology* 1994; 13: 64-8.

184. Góngora L, Puche E, García J, Luna JD. Prescripciones inapropiadas en ancianos institucionalizados. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2004; 39(1):19-24.

185. González-Palau F. Eficacia de un programa de entrenamiento físico y cognitivo basado en nuevas tecnologías en población mayor saludable y con signos de deterioro cognitivo leve: long lasting memories (tesis doctoral). Salamanca: Universidad de Salamanca, 2012.

186. Gorelick P, Scuteri A, Black S, De Carli C, Greenberg S, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, López OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennet DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Selke FW, Seshadri S. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42(9): 2672-713.

187. Gorelick P. Role of inflammation in cognitive impairment: results of observational epidemiological studies and clinical trials. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1207:155-62.

188. Gornemann I, Zunzunegui MV, Martínez C, Onís MC. Screening for impaired cognitive function among the elderly in Spain: reducing the number

of items in the in the Short Portable Mental Status Questionnaire. *Psychiatry Res* 1999; 89:133-45.

189. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, Eastwood R, Gautier S, Tuokko H, Mc Dowell I: Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997; 349: 1793-6.

190. Grande G, Vanacore N, Maggiore L, Cucumo V, Ghiretti R, Galimberti D, Scarpini E, Mariani C, Clerici F. Physical activity reduces the risk of dementia in mild cognitive impairment subjects: a cohort study. *J Alzheimers ´s Dis* 2014; 39(4):833-9.

191. Greenblat DJ, Harmatz JS, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of anxiolytic and hypnotics in the elderly. Therapeutic considerations (Part I). *Clin Pharmacokinet* 1991; 21(3):165-77.

192. Growdon JH. Biomarkers of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999; 56(3):281-3.

193. Grundman M., Petersen R.C., Ferris S.H., Thomas R.G., Aisen P.S., Bennett D.A, Foster NL, Jack CR, Galasko DR,Doody R, Kaye J, Sano M, Mohs R, Gauthier S, Kim HT,Jin S, Schultz AN, Schafer K, Mulnard R, van Dyck CH, Mintzer J, Zamrini EY, Cahn-Weiner D, Thal LJ; Alzheimer´s Disease Cooperative Study. Mild cognitive impairme can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Archives of Neurology* 2004; 61:59-66.

194. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz L, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada J, Bánegas J, Rodríguez-Artalejo F. Magnitud y Manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010: el estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65(6): 551-8.

195. Guía Española de Hipertensión Arterial. *Hipertensión* 2005; 22(2):3-8.

196. Gustafson DR, Karlsson C, Skoog I, Rosengren L, Lissner L, Blennow K. Mid-life adiposity factors relate to blood-brain barrier integrity in late life. *J Intern Med*. 2007;262(6):643-50.

197. Haan MN. Therapy insight: Type 2 diabetes mellitus and the risk of late-onset alzheimer's disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2(3):159-66.

198. Hall KS, Gao S, Unverzagt FW, Hendrie HC. Low education and childhood rural residence. Risk for Alzheimer's disease in African Americans. *Neurology* 2000; 54(1):95-99.

199. Hall CB, Lipton RB, Sliwinski M, Katz MJ, Derby CA, Verghese J. Cognitive activities delay onset of memory decline in persons who develop dementia. *Neurology* 2009; 73 (5): 356-61.

200. Hamed MS, Gambert S, Bliden KP, Bailon O, Singla A, Antonino MJ, Hamed F, Tantry US, Gurbel PA. Dark chocolate effect on platelet actaivity, C-reactive protein and lipid profiles: *A pilot study*. *South Med J* 2008; 101(12):1203-8.

201. Hampel H, Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, Goernitz A, Andreasen N, Sjoegren M, DeBernardis J, Kerkman D, Ishiguro K, Ohno H, Vanmechelen E, Vanderstichele H, McCulloch C, Moller HJ, Davies P, Blennow K. Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study. *Arch Gen Psychiatry* 2004 b; 61(1):95-102.

202. Hampel H, Goernitz A, Buerger K. Advances in the development of biomarkers for Alzheimer's disease: from CSF total tau and Abeta(1-42) proteins to phosphorylated tau protein. *Brain Res Bull* 2003; 61(3):243-53.

203. Hampel H, Teipel SJ, Fuchsberger T, Andreasen N, Wiltfang J, Otto M, Shen Y, Dodel R, Du Y, Farlow M, Möller HJ, Blennow K, Buerger K. Value of CSF beta-amyloid1-42 and tau as predictors of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Mol Psychiatry* 2004 a; 9(7):705-10.
204. Hanlon JT, Horner RD, Schmader KE, Fillenbaum GG, Lewis IK, Wall WE Jr, Landerman LR, Pieper CF, Blazer DG, Cohen HJ. Benzodizepine use and cognitive function among community-dwelling elderly. *Clin Pharmacol Ther.* 1998; 64(6): 684-92.
205. Hanlon JT, Landerman LR, Artz MB, Gray SL, Fillenbaum GG, Schmader KE. Histamine 2 receptor antagonist use and decline in cognitive function among community dwelling elderly. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004; 13(11):781-7.
206. Hanon O, Seux ML, Lenoir H, Latour F, Rigauf AS, Forette F. Cognitive functions and hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2005; 98(2):133-9.
207. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006; 5(3):228-34.
208. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology* 1956; 11(3):298-300.
209. Hayflick L, Moorhead PS . The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961; 25:585-621.
210. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*.2002; 360(9326):23-33.

211. Hernán MA, Alonso A, Logroscino G. Cigarette smoking and dementia. Potential selection bias in the elderly. *Epidemiology* 2008;19(3):448-50.
212. Herrera-Guzmán I., Gudayol-Ferré E, Herrera-Guzmán D, Guàrdia-Olmos J, Hinojosa-Calvo E, Herrera-Abarca, J. E. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic–noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *Journal of psychiatric research* 2009;43(9):855-63.
213. Herrmann N, Lanctot KL, Naranjo CA. Behavioral disorders in demented elderly patients: current issues in pharmacotherapy. *CNS drugs* 1996; 6: 2180-300.
214. Hervás A, Arizcuren MA, García de Jalón E, Tiberio G, Forcén T. Influencia de variables socio-sanitarias en la situación del estado cognitivo y de ánimo en los pacientes geriátricos de un centro de salud. *An Sist Sanit Navarra* 2003; 26 (2):211-23.
215. Hestad KA, Engedal K. Antihypertensive medication is associated with less cognitive impairment in the very old with apolipoprotein-E epsilon4 allele. *Drugs Aging*. 2006; 23(9):723-31.
216. Hewett S, Uliasz T, Vidwans A, Hewett J. "Cyclooxygenase-2 contributes to N-methyl-D-aspartatemediated neuronal cell death in primary cortical cell culture," *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2000; 293(2): 417-25.
217. Hindmarch I, Johnson S, Meadows R, Kirkpatrick T, Shamsi Z. The acute and sub-chronic effects of levocetirizine, cetirizine, loratadine, promethazine and placebo on cognitive function, psychomotor performance, and weal and flare. *Curr Med Res Opin* 2001; 17(4):241-55.

218. Hindmarch I, Shamsi Z, Stanley N, Fairweather DB. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of fexofenadina, loratadina, and prometazina on cognitive and psychomotor function. *J Clin Pharmacol* 1999; 48(2): 200-6.
219. Hodkinson HM. Evaluation of a mental test score for assessment of mental impairment in the elderly. *Age Aging* 1972; 1:233-8.
220. Holtzman RE, Rebok GW, Saczynski JS, Kouzis AC, Wilcox Doyle K, Eaton WW: Social network characteristics and cognition in middle-aged and older adults. *J Gerontol Psychol Sci Soc Sci* 2004; 59(6):278-84.
221. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140:566-72.
222. Hughes T, Ganguli M. Factores de riesgo de demencia en la vejez, modificables en las etapas medias de la vida. *Rev. Neurol* 2010; 51(5):259-62.
223. Hughes T, Ganguli M. Modifiable Midlife Risk Factors for Late-Life Cognitive Impairment and Dementia. *Curr Psychiatry Rev* 2009; 5 (2): 73-92.
224. Hultsch DF, Hertzog C, Small BJ, Dixon RA. Use it or lose it: engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging? *Psychology and Aging*. 1999; 14(2):245-63.
225. Huppert FA. Age related changes in memory: Learning and remembering new information. *Handbook of Neuropsychology* 1991; (5):123-147.
226. Iracleous P, Nie JX, Tracy CS, Moineddin R, Ismail Z, Shulman KI, Upshur RE. Primary care physicians' attitudes towards cognitive screening: findings from a national postal survey. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25: 23-9.

227. Jean L, Bergeron ME, Thivierge S, Simard M. Cognitive Intervention Programs for Individuals With Mild Cognitive Impairment: Systematic Review of the Literature *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2010;18(4):281-96.
228. Jellinger KA. Avances en la fisiopatología de la demencia vascular. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2004; 39(1):41-9.
229. Jobe JB, Smith DM, Ball K, Tennstedt SL, Marsiske M, Willis SL, Rebok G, Morris JN, Helmers KF, Leveck MD, Kleinman K. ACTIVE: a cognitive intervention trial to promote independence in older adults. *Control Clin Trials* 2001; 22(4):453-79.
230. Joëls M. Corticosteroid actions in the hippocampus. *J Neuroendocrinol* 2001; 13(8):657-669.
231. Jonker C, Geerlings MI, Schmand B. Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2000; 15: 983-91.
232. Jorm AF, Christensen H, Korten AE, Jacomb PA, Henderson SA. Memory complaints as a precursor of memory impairment in older people: a longitudinal analysis over 7-8 years. *Psychological Medicine* 2001; 31:441-449.
233. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76(5):465-79.
234. Kalaria RN. Microglia and Alzheimer's disease. *Curr Opin Hematol.* 1999; 6(1):15-24.
235. Kalmijn S, Foley D, White L, Burchfield CM, Curb JD, Petrovitch H, Ross GW, Havlik RJ, Launer LJ. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of

dementia in Japanese-American elderly men: The Honolulu-Asia aging study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(10):2255-60.

236. Kang JH, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM, Grodstein F. Vitamin E, vitamin C, beta carotene, and cognitive function among women with or at risk of cardiovascular disease: the Women's Antioxidant and Cardiovascular Study. *Circulation* 2009;119(21):2772-80.

237. Kang JH, Grodstein F. Plasma carotenoids and tocopherols and cognitive function: a prospective study. *Neurobiol Aging* 2008; 29(9):1394–1403.

238. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:107-15.

239. Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43(1):13-20.

240. Katzman R, Aronson M, Fuld P, Kawas C, Brown T, Morgenstern H, Frishman W, Gidez L, Eder H, Ooi WL. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol* 1989; 25: 317-24.

241. Keenan PA, Jacobson MW, Soleymani RM, Mayes MD, Stress ME, Yaloo DT. The effect on memory of chronic prednisone treatment in patients with systemic disease. *Neurology* 1996; 47(6):1396-1402.

242. Kempermann G, Gast D, Gage FH. Neuroplasticity in old age: Sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment. *Annals of Neurology* 2002; 52:135-42.

243. Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and dementia-a comprehensive review. *Ther Adv Neurol Disord* 2009; 2(4): 241–60.

244. Kirwood T, Holliday R. The evolution of ageing and longevity. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences* 1977; 205(1161): 531-46.
245. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alkainen K, Iivonen S, Mannermaa A, Tuomilehto J, Nissinen A, Soininen H. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 2002; 137(3):149-55.
246. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal population based study. *BMJ* 2001; 322 (7300):1447-51.
247. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kåreholt I, Winblad B, Helkala EL, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2005; 62(10):1556 -60.
248. Kloppenborg RP, van den Berg E, Kappelle LJ, Biessels GJ. Diabetes and other vascular risk factors for dementia: Which factor matters most? A systematic review. *Eur J Pharmacol* 2008; 585(1):97-108.
249. Knegtering H, Eijck M, Huijsman A. Effects of antidepressants on cognitive functioning of elderly patients. A review. *Drugs Aging* 1994; 5(3):192-9.
250. Knopman DS, Parisi JE, Boeve BF, Cha RH, Apaydin H, Salviati A, Edland SE, Rocca WA. Vascular dementia in a population-based autopsy study. *Arch Neurol* 2003; 60 (4): 569-75.

251. Kral VA. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J* 1962; 86:257-260.
252. Kramer AF, Erickson KI, Colcombe SJ. Exercise, cognition, and the aging brain. *J Appl Physiol* 2006; 101(4): 1237-42.
253. Kronholm E, Sallinen M, Suutama T, Sulkava R, Era P, Partonen T. Self-reported sleep duration and cognitive functioning in the general population. *J Sleep Res* 2009; 18(4): 436-46.
254. Kumar V. Use of atypical antidepressants in geriatric patients: a review. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1997; 1:15-23.
255. Kunz T, Oliw E. "The selective cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib reduces kainate-induced cell death in the rat hippocampus." *European Journal of Neuroscience* 2001; 13(3):569-75.
256. Lantz MS. Serotonin Syndrome in Older Adult. *Clin Geriatrics*, 2006.
257. Larner AJ. What's new in dementia?. *Clin Med* 2010; 10 (4): 391-4.
258. Lautenschlager NT, Cox K, Cyarto EV. The influence of exercise on brain aging and dementia. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822(3):474-81.
259. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *Gerontologist* 1968; 9(3):179-86.
260. Lechevalier N, Fourrier A, Berr C. Benzodiazepine use in the elderly: the EVA study. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2003; 51(3): 317-26.
261. Lee JH. Genetic evidence for cognitive reserve: variations in memory and related cognitive functions. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003; 25: 594-613.

262. Lee JH. Understanding cognitive reserve through genetics and genetic epidemiology. In: Stern Y, editor. Cognitive reserve Theory and applications. New York: Taylor & Francis 2007. p. 5–36.

263. Lee RKK, Knapp S, Wurtman RJ. Prostaglandin E2 stimulates amyloid precursor protein gene expression: inhibition by immunosuppressants. *J Neurosci* 1999; 19(3):940-7.

264. Levy R. Aging associated cognitive decline. Working party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health organization. *Int Psychogeriatr* 1994; 6(1):63-68.

265. Libby P. Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art. *Am J Cardiol* 2003; 91:3A-6A.

266. Ligthart SA, Moll Van Charante EP, Van Gool WA, Richard E. Treatment of cardiovascular risk factors to prevent cognitive decline and dementia: a systematic review. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6:775-85.

267. Lim WS, Gammack JK, Van Niekerk J, Dangour AD. Ácidos grasos omega 3 para la prevención de la demencia (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4*. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

268. Limón Ramírez E, Argimon Pallàs JM, Vila Doménech J, Abos Pueyo T, Cabezas Peña C, Vinyoles Bargalló E. Detección del deterioro cognitivo en población mayor de 64 años: primera fase del proyecto Cuida'l. *Aten Primaria* 2003; 32(1):6-14.

269. Lindstrom HA, Fritsch T, Petot G, Smyth KA, Chen CH, Debanne SM, Lerner AJ, Friedland RP: The relationships between television viewing in midlife and the development of Alzheimer's disease in a case-con-trol study. *Brain Cogn* 2005; 58(2):157-65.

270. Linn RT, Wolf PA, Bachean DI, Knoefel JE, Cobb JL, Belanger AJ et al. The "preclinical phase of probable Alzheimer's disease . A 13 year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol* 1995; 52(5):485-90.
271. Lipowski ZJ. Delirium: acute confusional state. Oxford: *Oxford University Press* 1990.
272. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trankwalder P, Zanchetti A, SCOPE Study Group. The study on cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21(5):875-86.
273. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trankwalder P, Zanchetti A. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. *J Hyperten* 2004; 22(8): 1605-12.
274. Llautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, Greenop KR, Almeida OP. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300 (9):1027-37.
275. Lleó A, Berezovska O, Herl L, Raju S, Deng A, Bacskai BJ, Frosch MP, Irizarry M, Hyman BT. Nonsteroidal anti- inflammatory drugs lower Abeta(42) and change presenilin 1 conformation. *Nat Med* 2004; 10(10):1065-6.
276. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, de la Cámara C, Ventura T, Montañes JA, Lobo-escolar A, Aznar S. Revalidación y Normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental Status Examination) en la población general geriátrica. *Med Clin (Barc)*, 1999; 112(20): 767-774.
277. López MD, Zamarrón MD, Fernández-Ballesteros R. Asociación entre la realización de ejercicio e indicadores de funcionamiento físico y cognitivo.

Comparativa de resultados en función de la edad. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2011; 46(1):15-20.

278. Lopéz OL. Clasificación del deterioro cognitivo leve en un estudio poblacional. *Rev Neurol* 2003; 37(2):140-4.

279. López Pérez-Díaz A, CaleroMD, Navarro-González E. Predicción del deteriorocognitivo en ancianos mediante el análisis del rendimiento en fluidez verbal y atención sostenida. *Rev Neurol* 2013; 56 (1):1-7.

280. Lozano M, Hernández M, Turró O, Pericot I, López-Pousa S, Vilalta J. Validación del Montreal Cognitive Assessment (MoCA): test de cribado para el deterioro cognitivo leve. Datos preliminares. *Alzheimer. Real Invest Demenc* 2009; 43: 4-11.

281. Lövdén M, Bäckman L, Lindenberger U, Scahefer S, Schiedeck F. A theoretical framework for the study of adult cognitive plasticity. *Psychological Bulletin* 2010; 136:659-676.

282. Lövdén M, Lindenberger U. Development of intellectual abilities in old age: from age gradients to individuals. En Wilhelm y Engle (eds.). *Understanding and measuring intelligence* 2005; 203-221 . Thousand Oas, CA: Sage.

283. Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2009; 4(1):e4144. doi: 10.1371/journal.pone.0004144.Epub 2009:Jan 7.

284. Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang M-X, Manly JJ, Mayeux R. Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2007; 64(4):570-5.

285. Lupien SJ, de Leon M, De Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair NP, Thakur M, McEwen BS, Hauger RL, Meaney MJ. Cortisol levels during human aging

predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci* 1998; 1(1):69-73.

286. Machado S, Portella CE, Silva JG, Velasques B, Bastos VH, Cunha M, Basile L, Cagy M, Piedade RA, Ribeiro P. Aprendizaje y memoria implícita: mecanismos y neuroplasticidad. *Rev Neurol* 2008; 46:543-9.

287. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002, 360: 237-245.

289. Manes F, Serrano C, Calcagno ML, Cardozo J, Hodges J. Accelerated forgetting in subjects with memory complaints. A new form of Mild Cognitive Impairment?. *J Neurol* 2008; 255:1067-70.

290. Manly J, Schupf N, Tang M, Stern Y. Cognitive decline and literacy among ethnically diverse elders. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005; 18(4): 213-7.

291. Manubens JM, Martínez-Lage JM, Lacruz F, Muruzábal J, Larumbe R, Guarch C, Urrutia T, Sarrasqueta P, Martínez-Lage P, Rocca WA. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in Pamplona, Spain. *Neuroepidemiology* 1995; 14(4):155-64.

292. Manubens JM, Martínez-Lage P, Martínez-Lage JM, Larumbe R, Muruzábal J, Martínez-González MA, Guarch C, Urrutia T, Sarrasqueta P, Lacruz F. Variación de las puntuaciones en el Mini-Mental State con la edad y el nivel educativo. Datos normalizados en la población mayor de 70 años de Pamplona. *Neurología* 1998; 13:111-19.

293. Martín Carrasco M. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer: definición, significación diagnóstica y utilidad clínica. *Psicogeriatría* 2009; 1(2):101-14.

294. Martin E, Molina MC, Espinosa E, Yela G. La farmacoterapia en el paciente anciano. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha* 2008; 9(3):1-8.
295. Martin M, Clare L, Altgassen A, Cameron M, Zehnder F. Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD006220. DOI:10.1002/14651858.CD006220.pub2.
296. Martínez de la Iglesia J, Dueñas R, Onís MC, Aguado C, Albert C, Luque R. Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)* 2001; 117(4):129-34.
297. Martínez- Larrea J. Síndromes depresivos asociados a deterioro cognitivo. *An Sis San Navarra* 2002; 25(3): 105-15.
298. Martínez-Arán A, Solé P, Salamero M, de Azpiazu P, Tomás S, Marín R. El test del dibujo del reloj: métodos de evaluación cuantitativos y cualitativos. *Rev Neurol* 1998; 27: 55-9.
299. Mattila Mj, Matilla M, Konno K. Acute and sub acute actions on human performance and interactions with diazepam of temelastine and diphenhydramine. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31:291-298.
300. Mc Cann SM, Licinio J, Wong ML, Yu WH, Karanth S, Rettorri V .The nitric oxide hypothesis of aging. *Exp Gerontol* 1998; 33:813-26.
301. McGeer PL, McGeer EG, Roger J, Sibley J. Anti-inflammatory drugs and Alzheimer's disease. *Lancet* 1990; 335:1037.
302. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. "Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies". *Neurology* 1996; 47(2): 425-32.

303. Mc Guinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. The effects of blood pressure lowering on development of cognitive impairment and dementia in patients without apparent prior cerebrovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19(2):CD004034.
304. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD004034.
305. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7(3): 263-9.
306. Medawar PB. La singularidad del individuo 1960. *Edit Acribia (ES)* p 212.
307. Merlino G, Piani A, Gigli GL, Cancelli I, Rinaldi A, Baroselli A, Serafini A, Zanchettin B, Valente M. Daytime sleepiness is associated with dementia and cognitive decline in older Italian adults: a population-based study. *Sleep Med* 2010; 11(4):372-7.
308. Meulen EFJ, Schmand B, Van Campen JP, Koning SJ. The seven minute screen: a neurocognitive screening test highly sensitive to various types of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(5): 700-5.
309. Michel N, Molimard M, Dartigues J, Fabrigoule C y Fourrier-Réglat A. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: result from the PAQUID Study. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59(2):143-51.

310. Mielke MM, Zandi PP, Sjogren M, Gustafson D, Ostling S, Steen B, Skoog I. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology* 2005; 64 (10):1689-95.
311. Middleton LE, Barnes DE, Lui LY, Yaffe K. Physical Activity Over the Life Course and Its Association with Cognitive Performance and Impairment in Old Age. *J AM Geriatr Soc* 2010; 58: 1322-6.
312. Millán-Calenti JC, Tubio J, Pita-Fernández S, González-Abraldes I, Lorenzo T, Maseda A. Prevalence of cognitive impairment: effects of level of education, age, sex and associated factors. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28(5):455-60.
313. Miller DI, Taler V, Davidson PS, Messier C. Measuring the impact of exercise on cognitive aging: methodological issues. *Neurobiol Aging* 2012; 33(3): 622. e29-43.
314. Mintzer MD, Burns A. Anticholinergics side effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med* 2000; 93(9):457-62.
315. Miquel J, Economos AC, Fleming J, Johnson JE Jr. *Mitochondrial role in cell aging. Exp Gerontol* 1980; 15:575-91.
316. Miró E, Iáñez MA, Cano-Lozano MC. Patrones de sueño y salud. *RIPCS/IJCHP* 2002; 2 (2): 301-26.
317. Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J. Psychiatr Res* 2009; 43: 411-31.
318. Mocerri VM, Kukull WA, Emanuel I, Van Belle G, Larson EB. Early-life risk factors and the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2000; 54(2): 415-20.

319. Molinuelo JL. Deterioro Cognitivo Leve. *Edit Glosa*, 2007 p 164.
320. Monge-Argilés JA, Sánchez-Payá J, Muñoz-Ruiz C, Pampliega-Pérez A, Montoya-Gutiérrez J, Leiva-Santana C. Biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con deterioro cognitivo leve: metaanálisis de su capacidad predictiva para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2010; 50:193-200.
321. Montejo P. Programa de entrenamiento de memoria para mayores con alteraciones de memoria : resultados y predictores. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2003; 38 (6): 316-26.
322. Moore AR, O'keeffe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drug aging* 1999; 15(1):15-28.
323. Morales JM, González-Montalvo JI, Bermejo F, Del Ser T. The screening of mild dementia with a shortened Spanish version of the informant questionnaire on cognitive decline in the elderly. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 1995;9:105-11.
324. Morales JM, González-Montalvo JI, Bermejo F, Del Ser T. Screening of dementia in community-dwelling elderly through informant report. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997;12:808-16.
325. Mortimer J, Borestein A, Gosche K, Snowdon D. Very early detection of Alzheimer neuropathology and the role of brain reserve in modifying its clinical expression. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005; 18(4): 218-23.
326. Mortimer JA, Snowdon DA, Markesbery WR. Brain reserve and risk of dementia: findings from the Nun Study. In: Stern Y, editor. Cognitive reserve. Theory and applications. *New York: Taylor & Francis*; 2007;10: 237-50.

327. Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, Shen C, Dodge H, Ganguli M. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Feb; 60(2):198-203.
328. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(4): 695-9.
329. Nikula S, Jylja M, Bardage C. Are IADLs comparable across countries? Sociodemographic associates of harmonized IADL measures. *Aging Clin Exp Res* 2003;15(6):451-9.
330. Notas de prensa del INE: Proyección de población a largo plazo, 2012. Consultado en <http://www.ine.es/prensa/np744> el 16/03/2013
331. Oei NY, Elzinga BM, Wolf OT, Ruiters MB, Damoiseaux JS, Kuijper JP, Veltman DJ, Scheltens P, Rombouts SA. Glucocorticoids decrease hippocampal and prefrontal activation during declarative memory retrieval in young men. *Brain imaging Behav* 2007; 1(1-2):31-41.
332. O'Hanlon JF, Robbe HW, Vermeeren A, Leeuwen C van, Danjou PE. Venlafaxine's effects on healthy volunteer's driving, psychomotor, and vigilance performance during 15-day fixed and incremental dosing regimens. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:212-21.
333. Ohayon MM, Vecchierini MF. Daytime sleepiness and cognitive impairment in the elderly population. *Arch Intern Med* 2002; 162(2):201-8.
334. Oishi K, Akhter K, Mielke M, Ceritoglu C, Zhang J, Jiang H, Li X, Younes L, Miller MI, van Zijl PC, Albert M, Lyketsos CG, Mori S. Multi-modal MRI analysis with disease-specific spatial filtering: initial testing to predict mild

cognitive impairment patients who convert to Alzheimer's disease. *Front Neurol* 2011; 2: 54.

335. Olivera J, Benabarre S, Lorente T, et al. Prevalence of psychiatric symptoms and mental disorders detected in primary care in an elderly Spanish population. The PSICOTARD Study: preliminary findings. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23:915-21.

336. Olshansky SJ, Carnes BA, Cassel CK. The aging of the human species. *Sci Am* 1993; 268:18-24.

337. OMS. CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. Madrid: Meditor, 1992.

338. Ott A, Breteler MMB, Van Harskamp F, Claus JJ, Van der Cammen TJM, Grobbee DE, Hofman A. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ* 1995; 310(6985): 970-73.

339. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:530-38.

340. Paglieri C, Bisbocci D, Amenta F, Veglio F. Arterial hipertensión and cognitive déficit. *Ann Ital Med Int* 2004; 19(3):163-70.

341. Palmer K, Wang HX, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen Project. *Am J Psychiatry* 2002; 159(3):436-42.

342. Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Pichichero G, Capurso SA, Capurso A, Solfrizzi V. Lipid metabolism in cognitive decline and dementia. *Brain Res Rev* 2006; 51(2):275-92.

343. Panza F, Solfrizzi V, Mastroianni F, Nardó G, Cigliola F, Capurso A. A rehabilitation program for mild memory impairments. *Archives of Gerontology Geriatrics* 1996; 5:51-55.
344. Pasinetti GM. Cyclooxygenase and inflammation in Alzheimer's disease: experimental approaches and clinical interventions. *Journal of Neuroscience Research* 1998; 54(1):1-6.
345. Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A. Long-term benzodazepine use and cognitive decline in the elderly: The Epidemiology of Vascular Aging Study. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22(3):285-93.
346. Patiño FB, Maestu RP, López de Letona JM, Jiménez AI, Navarro MJG. Estudio del consumo de fármacos inadecuados o no indicados en el anciano que ingresa en un servicio de medicina interna. *An Med Interna* 2008; 25(6):269-274.
347. Peeters AC, Netea MG, Janssen MC, Kullberg BJ, Van der Meer JW, Thien T. Pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *Eur J Clin Invest* 2001; 31:31-6.
348. Peña-casanova J, Monllau A, Böhm P, Aguilar M, Sol JM, Hernández G, Blesa R. Grupo NORMACODERM . Valor diagnóstico de la escala de demencia de Blessed para la enfermedad de Alzheimer. Datos del proyecto NORMACODERM. *Neurología* 2005; 20: 349-55.
349. Peña-Casanova J, Monllau A, Gramunt-Fombuena N. La psicometría de las demencias a debate. *Neurología* 2007; 22: 301-11.
350. Peña-Casanova J, Quiñones-Úbeda S, Gramunt-Fombuena N, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, Cerulla N, Molinuevo JL, Ruiz E, Robles A, Barquero MS, Antúnez C, Martínez Parra C, Frank García A, Fernández M, Alfonso V, Sol JM, Blesa R. Spanish Multicenter Normative Studies

(NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Arch Clin Neuropsychol* 2009; 24(4): 395-411.

351. Perea MV, Ladera V, Morales F. Valor predictivo de los tests breves sobre la situación cognitiva en traumatismos craneo-encefálicos. *Rev Neurol* 1999; 29(12): 1099-103.

352. Pérez-Martínez DA, Baztán JJ, González-Becerra M, Socorro A. Evaluación de la utilidad diagnóstica de una adaptación española del Memory Impairment Screen de Buschke para detectar demencia y deterioro cognitivo. *Rev Neurol* 2005; 40(11):644-8.

353. Peset V, Puig C, Martínez-Ruiz E, Mazón J, Menéndez B, Lacruz-Ballester L, Lluch V, Lominchar-Espada J. Experiencia con el Eurotest en la exploración neuropsicológica. Un test de cribado. *Rev Neurol* 2007; 45(1):22-6.

354. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, Waldman A, Walton I, Poulter R, Ma S, Comsa M, Burch L, Fletcher A, Bulpitt C. HYVET Investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7:683-9.

355. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol* 2001; 58(12):1985-92.

356. Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as clinical entity and a target for treatment. *Arch Neurol* 2005; 62:1160-3.

357. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Inc. RRRJ, Tangalos EG. Mild cognitive impairment clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56(3):303-8.

358. Petersen RC. Conceptual Overview. In: Petersen RC editor Mild cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease. New York: *Oxford University Press, Inc.*, 2003.1-14.

359. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal medicine*, 2004; 256(3):183-194.

360. Petrovitch H, Ross GW, Steinhorn SC, Abbott RD, Markesbery W, Davis D, Nelson J, Hardman J, Masaki K, Vogt MR, Launer L, White LR. AD lesions and infarcts in demented and non-demented Japanese- American men. *Ann Neurol* 2005; 57:98-103.

361. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Chance JM, Filos S, Bates D. Use of the mental function index in older adults. Reliability , validity, and measurement of change over time. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 922-35.

362. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1975; 23(10): 433-41.

363. Pi J, Olivé JM, Roca J, Masana L. Prevalence of dementia in a semi-rural population of Catalunya, Spain. *Neuroepidemiology* 1996; 15: 33-41.

364. Plasman BL, Langa K, Fisher G, Heeringa S, Weir D, Ofstedal M, Burke J, Hurd M, Potter G, Rodgers W, Steffens D, McArdle J, Willis R, Wallace R. Prevalence of Cognitive Impairment without Dementia in the United States. *Ann Intern Med* 2008; 148 (6): 427-34.

365. Portet F, Ousset PJ, Visser PJ, Frisoni JB, Nobili F, Scheltens P, Vellas B, Touchon J. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice : a critical review of the concept and a new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(6):714-8.
366. Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, Lattanzio MT, Fiorelli M, Culasso F. Prevalence of dementia in an elderly rural population: effects of age, sex, and education. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 628-33.
367. Prull M, Gabrieli J y Bunge S. . Age-related changes in memory: A cognitive neuroscience perspective. *Handbook of Aging and Cognition* 2000; pp 755 (91-153).
369. Puig X, Gispert R, Puigdefábregas A, Pérez G, Mompert A, Doménech J. Mortalidad por demencia en Cataluña: un problema de salud emergente. *Med Clin (Barc)* 2002; 118(12):455-9.
370. Purnell C, Gao S, Callahan CM, Hendrie HC. Cardiovascular risk factors and incident Alzheimer disease: a systematic review of the literature. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009; 23(1):1-10.
371. Qin W, Ho L, Pompl PN, Peng Y, Zhao Z, Xiang Z, Robakis NK, Shioi J, Suh J, Pasinetti GM. Cyclooxygenase (COX)-2 and COX-1 potentiate beta-amyloid peptide generation through mechanisms that involve gamma-secretase activity. *J Biol Chem* 2003; 278(51): 50970-7.
372. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol.* 2005; 4(8):487-99.

373. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2013. URL <http://www.R-project.org/>.

374. Racchi M, Baetta R, Salvietti N, Ianna P, Franceschini G, Paoletti R, Fumagalli R, Govoni S, Trabucchi M, Soma M. Secretory process of amyloid precursor protein is inhibited by increase in cellular cholesterol content. *Biochem J* 1997; 322(3):893–898.

375. Rami L, Bosch B, Sánchez-Valle R, Molinuevo JL. The memory alteration test (M@T) discriminates between subjective memory complaints, mild cognitive and Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 50(2):171-4.

376. Rami L, Bosch B, Valls-Pedret C, Caprile C, Sánchez-Valle D, Molinuevo JL. Validez discriminativa y asociación del test minimental (MMSE) y del test de alteración de memoria (T@M) con una batería neuropsicológica en pacientes con deterioro cognitivo leve amnésico y enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2009; 49(4):169-74.

377. Rami L, Valls-Pedret C, Bartrés-Faz D, Caprile C, Solé-Padullés C, Castellví M, Olives J, Bosch B, Molinuevo JL. Cuestionario de reserva cognitiva. Valores obtenidos en población anciana sana y con Enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2011; 52 (4): 195-201.

378. Ramos AR, Dong C, Elkind MS, Boden-Albala B, Sacco RL, Rundek T, Wright CB. Association between sleep duration and the mini mental store : the Northern Manhattan Study. *J Clin Sleep Med* 2013; 9(7): 669-73.

379. Ranstam J, Merlo J, Blennow G. Impaired cognitive function in elderly men benzodiazepine or other anxiolytics. *J Public Health* 1997; 7:149-52.

380. Raykov T, Baltes MM, Neher KM, Sowarka D. A comparative study of two psychometric approaches to detect risk status for dementia. *Gerontology* 2002; 48:185-93.
381. Raz N, Gunning-Dixon F, Head D, Rodrigue KM, Williamson A, Acker JD. Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. *Neurobiology of Aging* 2004; 25 (3):377-96.
382. Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, Dahle C, Gerstorf D, Acker JD. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral cortex* 2005; 15 (11):1676-89.
383. Raz N. Ageing and the Brain. Encyclopedia of Life Sciences 2001; 1-6. Nature Publishing Group. www.els.net.
384. Regestein QR, Friebely J, Shifren JL, Scharf MB, Wiita B, Carver J, Schiff L. Self-reported sleep in postmenopausal women. *Menopause* 2004; 11 (2):198-207.
385. Regidor E. La clasificación de clase social de Goldthorpe: Marco de referencia para la propuesta de medición de la clase social del grupo de trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología. *Rev Esp Salud Pública* 2001; 75 13-22.
386. Reichman W.E. Current pharmacologic options for patients with Alzheimer's disease. *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2003; 2:1.
387. Reisberg B, Ferris SH, De Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139(9):1136-9.

388. Reitz C, Tang M-X, Manly J, Schupf N, Mayeux R, Luchsinger JA. Plasma lipid levels in the elderly are not associated with the risk of mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25(3):232-37.
389. Rezvani AH, Levine ED. Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry* 2001; 49(3):258–267.
390. Ribera Casado J.M. Envejecimiento cerebral. En: Ribera JM, Gil Gregorio P. Función mental y envejecimiento. *Ed. Clínicas Geriátricas. Madrid* 2002, pp 11-12.
391. Riekse RG, Leverenz JB, McCormick W, Bowen JD, Teri L, Nochlin D, Simpson K, Eugenio C, Larson EB, Tsuang D. Effect of vascular lesions on cognition in Alzheimer's disease : a community -based study . *J Am Geriatr Soc* 2004; 52 (9): 1442-8.
392. Riley KP, Snowdon DA, Markesbery WR. Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: Findings from the Nun Study. *Ann Neurol* 2002; 51: 567-77.
393. Ritchie K, Kildea D. Is senile dementia age-related or ageingrelated? Evidence from meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old. *Lancet* 1995; 346(8980):931-4.
394. Ritchie K, Lovestone S. The dementias. *Lancet* 2002; 360 (9347):1759-66.
395. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Christianson TJ, Pankratz VS, Boeve BF, Vella A, Rocca WA, Petersen RC. Association of duration and severity of diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2008; 65(8):106-73.

396. Robles A, Del Ser T, Alom J, Peña-Casanova J, Grupo Asesor del grupo de Neurología de la Conducta y demencias de la Sociedad española de Neurología, con el referendo del Comité Científico de la Sociedad Española de neurología. Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 2002; 17(1):17-32.
397. Rodríguez A. Factores de riesgo cardiovascular y deterioro cognitivo. *Alzheimer. Real Invest Demenc* 2007; 36: 30-37.
398. Rodríguez M, Sánchez JL. Reserva cognitiva y demencia. *Anales de Psicología* 2004; 20: 175-86.
399. Rodríguez-Constenla I, Cabo-López I, Bellas-Lamas P, Cebrián E. Transtornos cognitivos y neuropsiquiátricos en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2010; 50(2):S33-S39.
400. Román-Lapuente F, Sánchez-Navarro J. Cambios neuropsicológicos asociados al envejecimiento normal. *Anales de Psicología* 1998; 14(1):27-43.
401. Rönnekaa E, Zethelius B, Sundelöf J, Sundström J, Degerman-Gunnarsson M, Berne C, Lannfelt L, Kilander L. Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2008;71(14):1065-71.
402. Roozendaal B, Richter A. Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25(3): 213-38.
403. Rosengren A, Skoog I, Gustafson D, Wilhelmsen L. Body mass index, other cardiovascular risk factors, and hospitalization for dementia. *Arch Intern Med* 2005 ; 165(3):321-26.

404. Roth M, Huppert FA, Tym E, Mountjoy CQ. (CAMDEX). The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly. Cambridge: *Cambridge University Press*, 1988.
405. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S Goddard R. CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry* 1986; 149:698-709.
406. Rowe JW, Khan RL. Successful aging. *The Gerontologist* 1997; 37: 433-40.
407. Rubinow DR, Post RM, Savard R, Gold PW. Cortisol hypersecretion and cognitive impairment in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41(3): 279-83.
408. Ruitenbergh A, Ott A, van Swieten JC, Hofman A, Breteler MM. Incidence of dementia: does gender make a difference?. *Neurobiol Aging* 2001, 22(4):575-580.
409. Sabater Hernández D, Silva Castro MM, Faus Dáder MJ. Guía de seguimiento farmacoterapéutico: método Dáder. 3ª ed. Granada: Grupo de investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada; 2007. [en línea][consultado 10/10/2010]. Disponible en: <http://atencionfarmaceutica-ugr.es>.
410. Sacher GA. Longevity and aging in vertebrate evolution. *Bioscience (USA)*, 1978: 28(8): 497-501.
411. Salgado A, Guillén F, Ruipérez I. Manual de Geriátría (3ª edición). *Barcelona: Edit Masson* 2002; p 628.

412. Sanders JW, Fuhrer GS, Johnson MD, Riddle MS. The epidemiological transition: the current status of infectious diseases in the developed world versus the developing world. *Sci Prog* 2008; 91(1):1-37.
413. Sarasqueta C, Bergareche A, Arce A, López de Munain A, Pozza JJ, De La Puente E, Urtasum M, Emparanza JE, Martí Masso JF. The validity of Hodkinson's Abbreviated Mental Test for dementia screening in Guipuzcoa.Spain. *Eur J Neurol* 2001; 8:435-40.
414. Sastre M, Dewachter I, Rossner S, Bogdanovic N, Rosen E, Borghgraef P, Evert BO, Dumitrescu-Ozimek L, Thal DR, Landreth G, Walter J, Klockgether T, van Leuven F, Heneka MT. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs repress beta-secretase gene promoter activity by the activation of PPARgamma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103(2):443-8.
415. Scarmeas N, Levy G, Tang MX, Manly J, Stern Y. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001, 57: 2236-2242.
416. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003; 25(5): 625-34.
417. Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE, Habeck CG, Hilton J, Flynn J, Marder KS, Bell KL, Sackeim HA, van Heertum RL, Moeller JR, Stern Y. Association of life activities with cerebral blow in Alzheimer disease. Implications for the cognitive reserve hypothesis. *Arch Neurol* 2003; 60:359-65.
418. Schachter DL, Cooper LA, Valdiserri M. Implicit and explicit memory for novel visual objects in older and younger adults. *Psychology and Aging* 1992; 7(2):299-308.

419. Schipper HM. The role of biologic markers in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 2007; 3(4):325-32.

420. Schmand B, Eikelenboom P, van Gool WA. Value of Neuropsychological tests, neuroimaging, and biomarkers for diagnosing Alzheimer's disease in younger and older age cohorts. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(9):1705-10.

421. Schmand B, Smith J, Lindeboom J, Smits C, Hooijer C, Jonker C, Deelman B. Low education is a genuine risk factor for accelerated memory decline and dementia. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(9):1025-33.

422. Schmutte T, Harris S, Levin R, Zweig R, Katz M, Lipton R. The relation between cognitive functioning and self-reported sleep complaints in nondemented older adults: results from the Bronx aging study. *Behav Sleep Med* 2007; 5:39-56.

423. Schnaider Beerli M, Goldbourt U, Silverman JM, Noy S, Schmeiderl J, Ravona-Springer R, Sverdllick A, Davidson M. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology* 2004; 63(10):1902-7.

424. Seeman TE, McEwen BS, Singer BH, Albert MS, Rowe JW. Increase in urinary cortisol excretion and memory declines: MacArthur studies of successful aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(8):2458-65.

425. Seshadri S, Beiser A, Au R, Wolf PA, Evans DA, Wilson RS, Petersen RC, Knopman DS, Rocca WA, Kawas CH, Corrada MM, Plassman BL, Langa KM, Chui HC. Operationalizing diagnostic criteria for Alzheimer's disease and other age-related cognitive impairment -part 2. *Alzheimers Dement* 2011; 7(1): 35-52.

426. Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, Au R, McNulty K, White R, D'Agostino RB. Lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease. The impact of mortality on risks estimates in the Framingham study. *Neurology* 1997; 49(6):1498-504.

427. Shamsi Z, Kimber S, Hindmarch I. An investigation into the effects of cetirizine on cognitive function and psychomotor performance in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*, 2001; 56(12): 865-71.

428. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64.

429. Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 548-61.

430. Siepmann T, Mueck-Weymann M, Oertel R, Kirch W, Pittrow D, Siepmann M. The effects of venlafaxine on cognitive functions and quantitative EEG in healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41(4): 146-50.

431. Simons M, Keller P, De Strooper B, Beyreuther K, Dotti CG, Simons K. Cholesterol depletion inhibits the generation of betaamyloid in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(11):6460-64.

432. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwing PJ, Knopman DS, Petersen RC, Roberts RO. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease : a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2014; 39 (2): 271-82.

433. Skjerve A, Nordhus IH, Engedal K, Brækhus A, Nygaard HA, Pallesen S, Haugen PK. Validation of the Seven Minute Screen and Syndrom Kurztest among elderly Norwegian outpatients. *Int Psychogeriatr* 2008; 20(4):807-14.

434. Skoog I, Lernfelt B, Landhal S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Odén A, Svanborg A. 15-year longitudinal Study of blood pressure and dementia . *Lancet* 1996; 347(9009): 1141-5.
435. Slinin Y, Paudel ML, Taylor BC, Fink HA, Ishani A, Canales MT, Yaffe K, Barrett-Connor E, Orwoll ES, Shikany JM, Leblanc ES, Cauley JA, Ensrud KE; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. *Neurology* 2010; 74(1):33-41.
436. Small BJ, Fratiglioni L, Viitanen M, Winblad B, Backman L. The course of cognitive impairment in preclinical Alzheimer disease: three- and 6- year follow-up of a population-based sample. *Arch Neurol* 2000; 57(6):839-44.
437. Small SA, Perera GM, De La Paz R, Mayeux R, Stern Y. Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999; 45(4):466-72.
438. Smith G, Ivnik RJ, Petersen RC, Malec JF, Kokmen E, Tangalos E. Age-associated memory impairment diagnoses: problems of reliability and concerns for terminology. *Psychol Aging* 1991; 6(4):551-8.
439. Smith GE, Ivnik RJ. Normative Neuropsychology. En: Petersen RC, editor. Mild cognitive impairment. *New York: Oxford University Press* 2003; 63-88.
440. Snowden M, Steinman L, Mochan K, Grodstein F, Prohaska TR, Thurman DJ, Brown DR, Laditka JN, Soares J, Zweiback DJ, Little D, Anderson LA. Effect of exercise on cognitive performance in community-dwelling older adults: review of intervention trials and recommendations for public health practice and research. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(4):704-16.

441. Snowdon DA. Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. *Ann Intern Med* 2003; 139: 450-4.
442. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study. *JAMA* 1997; 277(10):813-7.
443. Solomon A, Kareholt I, Ngandu T, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Serum cholesterol changes after midlife, and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology* 2007; 68(10):751-6.
444. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012; 55(1): 88-93.
445. Soto M, Flores G, Fernández S. Nivel de lectura como medida de reserva cognitiva en adultos mayores. *Rev Neurol* 2013; 56 (2): 79-85.
446. Spar J, La Rue A. Clinical manual of Geriatric Psychiatry. Washington DC American Psychiatric Pub 2006 p 431.
447. Spira AP, Blackwell T, Stone K L, Redline S, Cauley JA, Ancoli-Israel S, Yaffe K. Sleep-disordered breathing and cognition in older women. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 45-50.
448. Stalder M, Phinney A, Probst A, Sommer B, Staufenbiel M, Jucker M. Association of microglia with amyloid plaques in brains of APP23 transgenic mice. *Am J Pathol* 1999; 154(6):1673-84.
449. Starkman MN, Gebarski SS, Berent S, Scheingart DE. Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol Psychiatry* 1992; 32(9):756-65.

450. Starr JM, Whalley LJ. Drug induced dementia: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 1994; 11:310-17.
451. Steffens DC, Otey E, Alexopoulos GS, Butters MA, Cuthbert B, Ganguli M, Geda YE, Hendrie HC, Krishnan RR, Kumar A, Lopez OL, Lyketsos CG, Mast BT, Morris JC, Norton MC, Peavy GM, Petersen RC, Reynolds CF, Salloway S, Welsh-Bohmer KA, Yesavage J. Perspectives on depression, mild cognitive impairment, and cognitive decline. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63(2):130-8.
452. Stern Y, Habeck C, Moeller J, Scarmeas N, Anderson KE, Hilton HJ, Flynn J, Sackeim H, van Heertum R. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cereb Cortex* 2005; 15: 394-402.
453. Stern Y. Brain reserve and risk of dementia: findings from the Nun Study. In: Stern Y, editor. Cognitive reserve Theory and applications. New York: Taylor & Francis; 2007: 251–64.
454. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006; 20:112–7.
455. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009; 47(10): 2015-28.
456. Stern Y. The concept of cognitive reserve. A catalyst for research. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003; 25:589–93.
457. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002; 8:448–60.
458. Stevens T, Livingston G, Kitchen G, Manela M, Walker Z, Katona C. Islington study of dementia subtypes in the community. *Br J Psychiatry* 2002; 180:270-6.

459. Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter AJ. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997; 48: 628-32.
460. Stoppe G, Brandt CA, Staedt JH. Behavioural problems associated with dementia: the role of newer antipsychotics. *Drugs Aging* 1999; 14: 41-54.
461. Stott DJ, Falconer A, Kerr GD, Murray HM, Trompet S, Westendorp RG, Buckley B, de Craen AJ, Sattar N, Ford I. Does low to moderate alcohol intake protect against cognitive decline in older people?. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56(12):2217-24.
462. Strain LA, Grabusic CC, Searle MS, Dunn NJ. Continuing and ceasing leisure activities in later life: a longitudinal study. *Gerontologist* 2002; 42(2):217-23.
463. Strhler BL. Aging: the last and greatest challenge. *Henry Ford Hosp Med J* 1968; 16(1):41-54.
464. Sturman MT, Morris MC, Mendes de Leon CF, Bienias JL, Wilson RS, Evans DA. Physical activity, cognitive activity, and cognitive decline in a biracial community population. *Arch Neurol.* 2005; 62(11):1750 -4.
465. Sunderland T, Linker G, Mirza N, Putnam KT, Friedman DL, Kimmel LH, et al. Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA* 2003; 289(16):2094-103.
466. Sunderland T. Treatment of the elderly suffering from Psychosis and dementia. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(9):53-6.
467. Szekely CA, Town T, Zandi PP. NSAIDs for the chemoprevention of Alzheimer's disease. *Subcell Biochem* 2007; 42:229-48.

468. Szekely CA, Breitner JC, Fitzpatrick A, Rea TD, Psaty BM, Kuller LH, Zandi P. NSAID use and dementia risk in the Cardiovascular Health Study* Role of APOE and NSAID type. *Neurology* 2008; 70(1):17-24.
469. Tagawa M, Kano M, Okamura M, Higuchi M, Matsuda M, Mizuki Y, Arai H, Fujii T, Komemushi S, Itoh M, Sasaki H, Watanabe T, Yanai K. Differential cognitives effects of ebastine and (+)-clorfeniramina in healthy subjects: Correlation between cognitive impairment and plasma drug concentration. *J Clin Pharmacol* 2002; 53:296-304.
470. Tanum, L. Reboxetine: tolerability and safety profile in patients with major depression. *Acta psychiatr Scand Suppl.* 2000; 402: 37-40.
471. Thuret S, Toni N, Aigner S, Yeo GW, Gage FH. Hippocampus-dependent learning is associated with adult neurogenesis in MRL/MpJ mice. *Hippocampus* 2009; 19(7): 658-69.
472. Tierney M, Yao C, Kiss A & McDowell I. Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years. *Neurology* 2005; 64(6):1853-59.
473. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The Mini Mental State Examination: acomprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:992-35.
474. Troen BR. The biology of aging. *J Medicine* 2003; 70(1):3-21.
475. Tseng CN, Gau BS, Lou MF. The effectiveness of exercise on improving cognitive function in older people: a systematic review. *J Nurs Res* 2011; 19(2): 119-31.
476. Tuomilehto J. Impact of Age on Cardiovascular Risk: Implications for Cardiovascular Disease Management. *Atherosclerosis* 2004; 5(2):9-17.

477. Tyas SL, Salazar JC, Snowdon DA, Desrosiers MF, Riley KP, Mendiondo MS, Kryscio RJ. Transitions to mild cognitive impairments, dementia, and death: Findings from the Nun Study. *Am J Epidemiol* 2007; 165(11):1231–8.
478. Tyas SL, White LR, Petrovitch H, Webster Ross G, Foley DJ, Heimovitz HK, Launer LJ. Mid-life smoking and late-life dementia: The Honolulu-Asia Aging Study. *Neurbiol Aging* 2003; 24(4):589-96.
479. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, Chalmers J; PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med.* 2003;163:1069-75.
480. U.S. Department of health and Human Services. 2008 physical activity guidelines for Americans. URL: <http://www.health.gov/paguidelines/pdf/paguide.pdf>.
481. UKPDS authors. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). UK Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22:1125-36.
482. Vaamonde-Gamo J, Flores-Barragán JM, Ibáñez R, Gudín M, Hernández A. Dat-SCAN SPECT en el diagnóstico diferencial entre demencia con cuerpos de Lewy y enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2005; 41(5):276-9.
483. Valenzuela MJ. Brain reserve and the prevention of dementia. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21:296–302.
484. Valenzuela MJ, Breakspear M, Sachdev P. Complex mental activity and the aging brain: molecular, cellular, and cortical network mechanisms. *Brain Res Rev* 2007; 56: 198-213.

485. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med* 2005; 36: 1-14.

486. Valenzuela MJ, Sachdev P. Assessment of complex mental activity across the lifespan: development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ). *Psychol Med* 2007; 37:1015-25.

487. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and cognitive decline: a nonparametric systematic review. *Psychol Med* 2006; 36:1065-73.

488. Valls-Pedret C, Molinuevo JL, Rami L. Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Rev Neurol* 2010; 51(8):471-80.

489. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature Neuroscience* 1999; 2(3):266-70.

490. Vance DE, Roberson AJ, McGuinness TM, Fazeli PL. How neuroplasticity and cognitive reserve protect cognitive functioning. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2010; 48(4):23-30.

491. Vance DE, Wadley VG, Ball KK, Roenker DL, Rizzo M: The effects of physical activity and sedentary behavior on cognitive health in older adults. *J Aging Phys Act* 2005; 13(3):294-313.

492. Vega S, Bermejo F. Prevalencia de demencia en mayores de 60 años en el medio rural: estudio puerta a puerta. *Medicina General* 2002, 48:794-805.

493. Vehmas AK, Kawas CH, Stewart WF, Troncoso JC. Immune reactive cells in senile plaques and cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 2003; 24(2):321-31.

494. Velert J. Intervención farmacéutica para la adecuación de la Prescripción de Benzodiazepinas en pacientes mayores. *Tesis Doctoral. Universidad Cardenal Herrera-CEU, Valencia, 2011.*

495. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, Ambrose AF, Sliwinski M, Buschke H. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med, 2003; 348 (25): 2508-16.*

496. Vicario A, Martínez CD, Baretto D, Díaz Casale A, Nicolosi L. Hipertensión and cognitive decline: impact on executive function. *J Clin Hypertens (Greenwich). 2005; 7(10): 598-604.*

497. Vilalta-Franch J, López-Pousa S, Llinàs-Reglà J. Prevalencia de demencias en una zona rural. Estudio de Girona. *Rev Neurol 2000;30 (11):1026-32.*

498. Villaplana AM. Detección de deterioro cognitivo desde la oficina de farmacia. La medicación como posible factor implicado. *Tesis Doctoral. Universidad Cardenal herrera-CEU. Valencia, 2009.*

499. Villaplana AM, Martínez MR, Alba E, Arnedo A, Moreno L. Prevalencia de deterioro cognitivo y factores asociados en población de 65 y más años. *Atención Farmacéutica- European Journal of Clinical Pharmacy. 14(2):131-139. 2012.*

500. Vinyoles E, Vila J, Argimon JM, Espinás J, Abos T, Limón E. Concordancia entre el miniexamen cognoscitivo y el Mini mental state Examination en el cribado del déficit cognitivo. *Aten primaria 2002; 30:5-15.*

501. Vlad SC, Miller DR, Kowall NW, Felson DT. "Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease." *Neurology 2008; 70(19):1672-77.*

.502. Von Strauss E, Viitanen M, De Ronchi D, Winblad B, Fratiglioni L. Aging and the occurrence of dementia: findings from a population-based cohort with a large sample of nonagenarians. *Archives of neurology* 1999, 56(5):587-92.

503. Wallsten SM, Sullivan RJ, Hanlon JT, Blazer DG, Tyred MJ, Westlund R. Medication taking behaviours in the high and low functioning elderly: MacArthur field studies of successful aging. *Ann Pharmacother* 1995; 29(4): 359-64.

504. Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C, Hachinski V, Hogan DB, Feldman H, Ostbye T, Wolfson C, Gauthier S, Verreault R, McDowell I. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology* 2001; 57(4):714-6.

505. Wesnes Ka, Simpson PM, Christmas L, Anand R, McClelland GR. The effects of moclobemide on cognition. *J Neural Transm Suppl.* 1989; 28:91-102.

506. Weuve J, Kang JH, Manson JE, Breteler MM, Ware JH, Grodstein F. Physical activity, including walking, and cognitive function in olderwomen. *JAMA.* 2004; 292(12):1454-61.

507. White L, Petrovitch H, Hardman J, Nelson J, Davis DG., Ross GW, Masaki K, Launer L, Markesbery WR. Cerebrovascular pathology and dementia in autopsied Honolulu-Asia Aging Study participants. *Ann NY Acad Sci* 2002; 977:9-23.

508. Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 1982; 215(4537):1237-39.

509. Whitmer RA, Gunderson EP, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res* 2007; 4(2):103-9.
510. Whitmer RA, Gustafson DR, Barrett-Connor E, Haan MN, Gunderson EP, Yaffe K. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. *Neurology* 2008; 71(14):1057-64.
511. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005; 64(2):277-81.
512. Wickens AP. Ageing and the free radical theory. *Respir Physiol* 2001; 128:379-91.
513. Wickens AP. The cellular basis of aging. En: Wickens AP. The causes of aging. Switzeland . *Hardwood Academic Publishers* 1998b; 105-128.
514. Wickens AP. The characteristics of aging. En: Wickens AP. The causes of aging. Switzeland . *Harwood Academic Publishers*, 1998c; 1-29 .
515. Wickens AP. Theories of aging. En: Wickens AP. The causes of aging. Switzeland. *Harwood Academic Publisher*, 1998 a; 71-104.
516. Willard L, Hauss-Wegrzyniak B, Danysz W, Wenk G. "The cytotoxicity of chronic neuroinflammation upon basal forebrain cholinergic neurons of rats can be attenuated by glutamatergic antagonism or cyclooxygenase-2 inhibition. *Experimental Brain Research* 2000; 134(1):58-65.
517. Wilson RS, Barnes LL, Bennett DA. Assessment of lifetime participation in cognitively stimulating activities. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003; 25: 634-42.

518. Wilson RS; Mendes De Leon CF; Barnes LL, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA; Bennet DA et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287: 742-748.

519. Wilson RS, Schneider JA, Buschke H, Beckett LA, Aggarwal NT, Cochran EJ, Berry-kravis E, Bach J, Fox JH, Evans DA, Bennett DA, . The apolipoprotein E epsilon 4 allele and decline in different cognitive systems during a 6-year period. *Arch Neurol* 2002; 59(7):1154–60.

520. Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response?. *Nature Medicine* 2006; 12(9):1005-15.

521. Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, Grady D. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. *Arch Neurol* 2002; 59(3):378-84.

522. Yaffe K, Blackwell T, Barnes DE, Ancoli-Israel S, Stone KL. Preclinical cognitive decline and subsequent sleep disturbance in older women. *Neurology* 2007; 69: 237–242.

523. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, Masunari N, Mimori Y, Suzuki G. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(3):410-4.

524. Yang L, Krampe RT. Long-term maintenance of retest learning in young old and oldest old adults. *The Journals of Gerontology Series B. Psychological Sciences and Social Sciences* 2009; 64(5), 608-611.

525. Yeager BF, Farnett LE, Ruzicka SA. Management of the behavioral manifestations of dementia. *Arch Intern Med* 1995; 155(3):250-60.

526. Yesavage J. Techniques for cognitive training of memory in age-associated memory impairment. *Archives of Gerontology Geriatrics* 1989; 1:185-190.
527. Zisselman MH, Rovner BW, Shmuel YY. Benzodiazepine use in the elderly prior to psychiatric hospitalization. *Psychosomatics* 1996; 37(1):38-42.
528. Zunzunegui MV, Alvarado BE, Del Ser T, Otero A: Social networks, social integration, and social engagement determine cognitive decline in community-dwelling Spanish older adults. *J Gerontol Soc Sci* 2003; 58(5):93-100.
529. Zunzunegui MV, Gutiérrez P, Beland F, Del Ser T, Wolfson C. Development of simple cognitive function measures in a community dwelling population of elderly in Spain. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15(2): 130-40.