
**ENVEJECIMIENTO
¿EL SENDERO HACIA LA DEMENCIA?**

Dr. Hernán D. Gabrielli

*Jefe de Servicio de Neurología del Hospital General de Agudos Carlos G. Durand.
Ex Jefe de Servicio de Neurología del Centro Gallego de Bs. As.
Docente Asociado de Neurología UBA Encargado de Enseñanza de Neurología UDH Durand.
Presidente de la Sociedad Argentina de Neurología (Asociación Médica Argentina).
Encargado del Laboratorio de Memoria del Instituto Ferrero de Neurología y Sueño.
hdgabriell@intramed.net.ar*

INDICE

- a.- Introducción
- b.- Consideraciones Generales
- c.- Datos epidemiológicos y demográficos
- d.- Anatomía y fisiología patológicas
- e.- Cuadro clínico
- f.- Diagnóstico y diagnóstico diferencial
- g.- Pronóstico
- h.- Tratamiento
- i.- Conclusiones
- j.- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

La problemática de deterioro cognitivo, definiendo al mismo como el compromiso de una o más funciones mentales superiores (memoria, atención, juicio, lenguaje, praxia), en relación con el envejecimiento, ha adquirido en los últimos tiempos una trascendencia relevante, justamente a raíz del aumento del promedio de vida de la población mundial.

Este aumento en el promedio en la expectativa de vida, que fue variando desde 20 años en la época greco-romana, de 30 años en el año 1000 D.C., de 40 años en la mitad del siglo XVIII, de 45 años en 1900, de 55 años en 1930 y se calcula de 75 años para los primeros años de este siglo [1], logrado por el mejoramiento del nivel sanitario, a través de la prevención primaria y secundaria, plantea una paradoja, ya que implica un aumento de los padecimientos crónicos por incremento de la "oferta" de personas añosas, para los que como en el caso que nos ocupa, no disponemos aún de tratamiento adecuado.



Es decir que reducir el riesgo de muerte por una causa individual en la edad avanzada, puede tener el no intencionado efecto de exponer a los sobrevivientes a enfermedades no fatales, relacionadas con la edad como osteoporosis o demencia; la prevención de una enfermedad puede simplemente abrir la puerta a otra [2].

Como veremos más adelante, el 60 % de las personas de más de 60 años viven en los países en desarrollo y a mediados de este siglo lo harán el 80 %. Estamos moviéndonos hacia un mundo en que los ancianos sobrepasarán en número a los niños y para el que no estamos bien preparados, lo que se ilustra con el hecho que la mayoría de los países cuentan servicios pediátricos bien desarrollados, en cambio no ocurre lo mismo con los servicios geriátricos.

Aunque no se pretende que niños y ancianos compitan por los recursos limitados, nuestras sociedades deberán cambiar en la medida que la tasa de nacimiento caiga y la expectativa de vida se eleve.

De hecho en el último siglo, el número de años que un individuo vive jubilado, aumentó 10 veces [3]

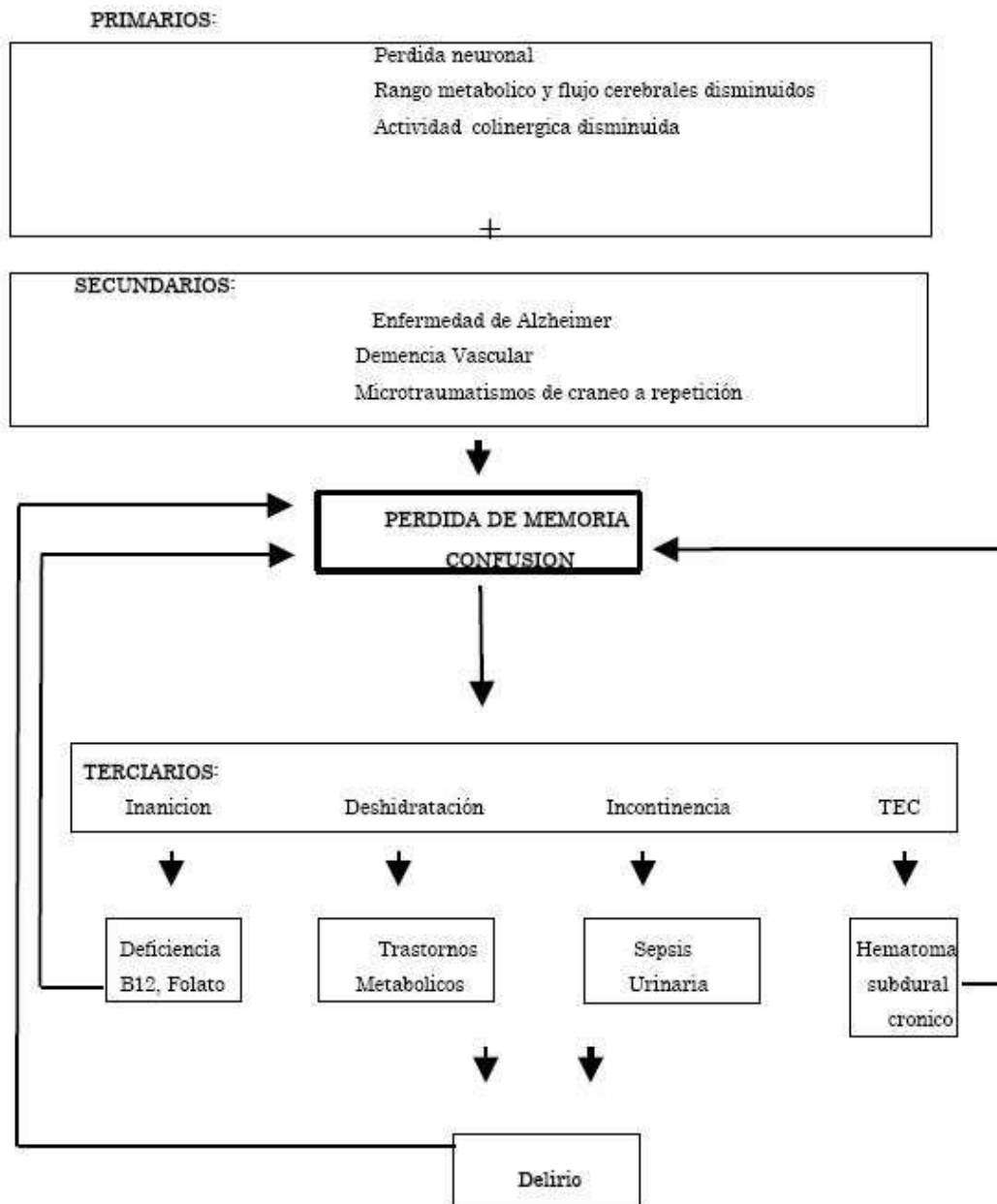
A pesar del avance tecnológico, aún no tenemos manera de derrotar nuestro propio envejecimiento. La circunstancia que nadie en el historia del ser humano haya sobrepasado los 130 años, sugiere la existencia de un espectro vital absoluto o máximo [4].

La meta de la ciencia y la medicina, más que prolongar la vida, debiera ser la de reducir el número de años de enfermedad o discapacidad de las personas; en otras palabras comprimir la morbilidad a los últimos momentos de la vida. El envejecimiento saludable es claramente posible, y aquellos que tienen buen pasar económico, con buen bagaje educacional, no fuman y están

físicamente activos, logran que sus años extra de vida sean largamente saludables[5]. Como contrapartida, se ha dicho que los ancianos en los países en vías de desarrollo, antes de ser viejos, son pobres, con lo que todo esto implica en su calidad de vida; en otras palabras, la penuria económica sostenida lleva a un funcionamiento físico, psicológico y cognitivo comprometido [6].

No se deberá prestar atención solamente a las enfermedades de los adultos mayores, sino a los determinantes biopsicosociales del envejecimiento exitoso[3]. Predictores psicosociales de envejecimiento exitoso fueron entre otros, un nivel educacional alto y la existencia de una red familiar extensa y continente. Opuestamente los correlatos importantes del envejecimiento patológico y relacionados con la dependencia, la insatisfacción con la vida y la postración en cama, fueron la dificultad en la marcha, la depresión y el deterioro cognitivo [7]

La disfunción neurológica que aparece con el envejecimiento, de la que la pérdida de memoria y otras alteraciones cognitivas forman parte, pueden tener origen en (a) cambios primarios originados en el decrecimiento de procesos biológicos básicos, se piensa producidos por la operación de un "reloj biológico" de largo alcance, cambios en gran medida programados genéticamente (apoptosis), ésta estaría regulada por la familia de genes de cisteína proteasas conocidas como caspasas. Se ha sugerido que la inducción de la expresión de caspasas puede ser un elemento precoz en la EA y jugar un importante papel en la progresión de la enfermedad. Consistente con estos datos, la evidencia acumulada muestra la elevación de los niveles cerebrales de caspasas en casos severos y definitivos de EA [8] ; (b) cambios secundarios que son enfermedades asociadas al aumento de la edad que ocurren por la vulnerabilidad del Sistema Nervioso y de sus estructuras de apoyo y por último c) cambios terciarios, muchas veces consecuencia de los secundarios, generalmente de carácter social o ambiental: por ejemplo el paciente con síndrome demencial puede deshidratarse o mal nutrirse, cuando la enfermedad interfiere con estas funciones.



Tomado de Barclay L.: *Clinical Geriatric Neurology*, Lea & Febirger, Philadelphia London, 1993

CONSIDERACIONES GENERALES

El solo enunciado del título de este trabajo, dará idea al lector que el devenir del envejecimiento cerebral, en el marco del envejecimiento global del organismo, plantea interrogantes en lo que hace a su relación con la posibilidad que se desarrolle un cuadro de compromiso cognitivo compatible con demencia.

Como la incidencia de diversas enfermedades se acelera exponencialmente con el aumento de edad es difícil decidir a ciencia cierta si los cambios generales relacionados con la edad, como por ejemplo, la disminución de la elasticidad de la piel y el entecimiento de los reflejos, están mediados por los mismos mecanismos que determinan las enfermedades específicas relacionadas con la edad [9].

Aparentemente la diferenciación entre envejecimiento cerebral normal y la consecuencia de enfermedades, no es simple. Esto es mas notorio en estadios precoces, momento éste en que la diferencia entre ambas situaciones es mas que nada cuantitativa y no cualitativa, es decir “lo mismo pero un poco menos o un poco más”, por lo menos desde el punto de vista clínico, ya que desde la vertiente anátomo- patológica las diferencias serían mas pronunciadas.

Por lo tanto la definición de que es lo normal, no puede basarse incondicionalmente en los parámetros que se aplican a individuos jóvenes, que siempre debe incluir “ausencia de enfermedad”, ya que el 7%

de las personas mayores de 65 años, tienen por lo menos una enfermedad crónica asociada al envejecimiento.

Esto lleva a la premisa, que el clínico avezado debiera ser capaz de distinguir entre los cambios involutivos normales y la enfermedad; este punto resulta crítico ya que esta última es con frecuencia tratable, al menos parcialmente, en tanto que los primeros habitualmente no lo son. La intención de la presente monografía es fundamentalmente aportar los elementos clínicos y de estudios complementarios que puedan ser útiles al médico generalista y al geriatra para tener un panorama mas claro respecto “a que está pasando con su paciente”, como asimismo brindarle elementos de juicio respecto al diagnóstico para un enfoque racional y abarcativo, de aquellos individuos que en número cada vez mayor, superan la sexta década de la vida y que presentan trastornos de las funciones mentales superiores, de tal manera que cuando proceda a compartir la responsabilidad del tratamiento con el neurólogo, todos hablen el mismo lenguaje. Estas personas forman parte de una franja poblacional en crecimiento a nivel mundial, que transita un proceso de envejecimiento inevitable e inexorable, pero que tomará diferente cariz según los individuos, transcurriendo en algunos como envejecimiento “normal” y desembocando en otros en un cuadro de deterioro o demencial, con todo lo ominoso que el término implica. No obstante la relación entre la declinación cognitiva asociada a envejecimiento normal, y aquella relacionada con un estadio demencial precoz, no esta clara. Por lo tanto el estudio de los cambios cognitivos en la fase tardía de la vida, tiene no solamente valor científico, sino implicancias para el funcionamiento cotidiano, aun cuando muchas personas que presenten tal compromiso, no lleguen a desarrollar demencia. [10]

Debemos recordar que cualquier trastorno o patología que aparezca en un paciente añoso admite tres tipos de relación con el proceso de envejecimiento: puede ser causal y significar mayor severidad que un simple y modesto cambio en la función; puede ser contributivo y en consecuencia significar una manifestación patológica acelerada y exagerada del proceso de envejecimiento normal y por último, puede ser simplemente coincidente, debiéndose entonces a factores extrínsecos independientes del proceso de envejecimiento.

En relación con lo antedicho, al enfocar un paciente añoso con trastornos cognitivos, el médico deberá:

- 1) Distinguir el envejecimiento normal, de las enfermedades específicas.
- 2) Identificar y abordar los procesos reversibles y tratables.
- 3) Educar y aconsejar al paciente y/o a sus cuidadores en lo que hace a la evolución y pronóstico y a la forma de reacomodarse a las limitaciones impuestas por el proceso.
- 4) Tratar de preservar la función y limitar la discapacidad producida por factores no tratables, a través de la rehabilitación, cuidados especiales, medidas de apoyo y servicios especiales.

Cada paciente deberá ser considerado individualmente para maximizar el grado de autonomía y dignidad que su estado permita; esta premisa deberá alentar al clínico a facilitar un envejecimiento “exitoso”, intentando brindar una supervivencia hasta edad avanzada , teniendo como meta que el anciano se desempeñe bien en su casa y sea mentalmente competente. En relación a la distinción entre envejecimiento normal respecto a las enfermedades específicas y refiriéndonos puntualmente a la problemática de deterioro cognitivo, debemos tener en cuenta que como éste va en gran medida de la mano de la edad, uno de los puntos capitales a considerar son los cambios de rendimiento mental que acompañan al envejecimiento y que no son considerados patológicos, ya que el mantenimiento de la habilidad funcional en las actividades diarias es una importante característica clínica que diferencia cognitivamente el envejecimiento saludable de la demencia [11].

Lo que sí se debe recalcar, es que la mayoría de los casos de deterioro cognitivo previo a los 60 años, refleja enfermedad y no el proceso de envejecimiento normal [12]. La necesidad de separar los cambios “normales” del envejecimiento, de los cambios patológicos, tiene implicancia en la prevención, ya que los primeros no tienen en general incidencia ni interfieren, como dijimos, con la vida socio-familiar del sujeto, en cambio los segundos, llevan al paciente a requerir cuidados especiales, a través de su familia o de cuidadores, llegando eventualmente a la necesidad de internación especializada. En la medida en que aprendamos a conocer en que estadio se encuentra el paciente y a reconocer los factores de riesgo tratables, vamos a poder prevenir o retardar el traspaso de la línea divisoria a veces tan sutil o otras mas amplia, que implica que el individuo anciano se transforme en un paciente demente.

Es por lo tanto aspiración de estas líneas brindar al médico generalista los elementos de juicio como para detectar y categorizar el trastorno cognitivo tanto desde el punto de vista clínico como desde los métodos complementarios , es decir una suerte de algoritmo que ayude al no especializado a ubicarse frente a su paciente y ante una eventual consulta con el neurólogo, como lo mencionamos anteriormente, la posibilidad de “hablar el mismo idioma”. En otras palabras, no se intentará agotar temas controvertidos como el de la etiopatogenia o la fisiopatología de los distintos deterioros , sino mas bien enfatizar los aspectos clínicos o de conducta diagnóstica frente e este grupo etareo en constante crecimiento, asi como las alternativas terapéuticas , tanto en la esfera farmacológica como en las medidas de apoyo psico-socio-afectivo, que contribuyan al mejoramiento y/o mantenimiento de la calidad de vida.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA PATOLÓGICAS

Llegados a este punto, consideramos importante señalar de que modo repercute, a través de los cambios primarios, el proceso de envejecimiento sobre el Sistema Nervioso Central, para luego comentar las variaciones que ocurren cuando sobre el cerebro “envejecido” se sobre imponen las alteraciones secundarias.

a) Macroscopía:

Se detecta pérdida de peso, estimándose que entre los 30 y 75 años el peso del cerebro disminuye un 10 % [13]. Esto se debe tanto a la pérdida de sustancia gris como de sustancia blanca, aunque pareciera ser que la primera se pierde en las primeras décadas, entre los 30 y 50 años, siendo los lóbulos frontal y temporal los mas comprometidos, y la segunda mas tardíamente, entre los 55 y 85 años. Probablemente la pérdida precoz compromete a neuronas intra corticales seguida de una mas tardía, de neuronas con axones largos fuertemente mielinizados [14] y en consecuencia se lentifica la transmisión sináptica y cae vertiginosamente la función neuronal. No obstante la consecuente atrofia cerebral asociada al adelgazamiento de las circunvoluciones y al ensanchamiento ventricular, no es un fenómeno que reviste siempre la misma magnitud, presentando en las personas añosas no dementes, gran variabilidad.

b) Microscopia:

En el litro y medio de cerebro humano hay 20 billones de neuronas neocorticales con un promedio de 7000 conexiones sinápticas cada una [15]. La corteza cerebral tiene más o menos un trillón de sinapsis por cada cm³. La sustancia blanca contiene entre 150.000 y 180.000 Km. de fibras a los 20 años. Cada neurona se contacta con otra neurona por no mas de 6 neuronas intercalares (“6 grados de separación”) [16].

Entre los 20 y 90 años hay una disminución promedio de 9.5 de las neuronas corticales. Promediado en relación al tiempo de vida, esto representaría unas 85.000 diarias o una neurona por segundo y aún más importante, los viejos mas viejos, pierden entre el 40 y 50 % de la longitud de las fibras mielinizadas [15].

También es este terreno se observa dicha variabilidad, especialmente entre regiones, ya que algunas muestran groseras reducciones neuronales y empobrecimiento de las arborizaciones dendríticas , mientras que otras permanecen prácticamente intactas.

Entre las primeras, se pueden registrar pérdidas neuronales que van de un 30 a un 50 % en zonas tales como la corteza frontal superior, la temporal superior y área precentral, a un ritmo de 100.000 por día; el compromiso pareciera ser mas específico en algunas células como las de tipo Golgi II de las capas corticales II y IV.

Entre las que permanecen casi intactas se puede mencionar la región postcentral , que no refleja ninguna reducción relacionada con la edad.

Otras diferencias histológicas que caracterizan el cerebro senescente son, algunas inespecíficas, como la acumulación en el citoplasma neuronal de lipofucsina por infiltración de glucolípidos en los lisosomas que aparentemente no afectarían la función de la neurona, y otras específicas como las placas seniles, los ovillos neurofibrilares y la degeneración gránulovacuolar que aparecen con incidencia aumentada a partir de la 5ta. década de la vida.

Las placas seniles, se observan mas comúnmente en el hipocampo, la amígdala y en la profundidad de los surcos en las capas cerebrales

corticales medias y menos frecuentemente en los núcleos subcorticales. La placa consiste en neuronas en degeneración, con astrocitos reactivos y un núcleo central de sustancia amiloide, que incluyen pares de filamentos helicoidales y organelas degeneradas.

Los ovillos neurofibrilares son comunes después de los 50 años, su distribución está limitada generalmente al hipocampo, la amígdala y la corteza temporal vecina, y consisten en la acumulación de gruesos filamentos argentófilos.

De la existencia de estos dos últimos elementos, se infiere que dicha presencia, puede no ser una condición "sine qua non" para el desarrollo de demencia, sino que la distribución y densidad de las mismas, debe ser tal que reflejen o produzcan una disrupción en circuitos corticales claves [17].

La degeneración granulovacuolar, está limitada a las células piramidales del hipocampo.

En general las neuronas de los cerebros de sujetos añosos, muestran disminución del volumen nucleolar, del contenido de RNA, disrupción del Aparato de Golgi y dispersión del Retículo Endoplásmico.

En relación con estos marcadores histológicos, se ha encontrado que el que más está relacionado con la severidad de la demencia son los ovillos neurofibrilares [18]

Estudios neuropatológicos recientes correlacionados con la performance cognitiva, muestran que sujetos que comenzaron a desarrollar patrones histológicos de E.A. sobrellevan tales cambios estructurales sin haber mostrado cambios significativos en las funciones mentales superiores [19] [20]

Neuroquímica:

Así como la Enfermedad de Alzheimer está claramente asociada a la edad y sus características anátomo-patológicas tales como los ovillos neurofibrilares y las placas seniles se encuentran también en menor proporción en el envejecimiento normal; desde la vertiente bioquímica es probable que el mismo proceso que causa disminución de la citocromooxidasa (COX) también opere en el envejecimiento normal, aunque menos extensivamente. En relación con la hipótesis de la degeneración sináptica como causa primaria de la enfermedad de Alzheimer, también en el envejecimiento normal se ha comunicado ésta última y disminución de la actividad COX [21].

Existe una clara evidencia del compromiso relacionado con la edad de las neuronas dopaminérgicas, especialmente en la región nigroestriada; especialmente en el locus coeruleus y en el tegmento ventral, traducida en la pérdida de receptores dopaminérgicos tipo D1, en la corteza prefrontal (CPF) con el consiguiente compromiso de la fluencia verbal, la memoria de trabajo y la atención, expresiones de la actividad del lóbulo frontal [22]

Opuestamente hay poca evidencia de cambios asociados a la edad en lo que hace al sistema noradrenergico, y su intervención en forma directa sobre la memoria, sino probablemente en forma indirecta, a través del componente emocional de la misma, en relación con la estimulación de los receptores B a nivel de la amígdala. [23].

Respecto a la actividad colinérgica en relación con la edad, se ha demostrado reducción de marcadores de dicha actividad como ser la de la acetilcolintransferasa y el número de receptores muscarínicos, particularmente en el hipocampo, así como el efecto negativo de drogas que interfieren con la actividad colinérgica (escopolamina) y beneficios en el corto plazo de drogas que potencian la función colinérgica postsináptica (fisiostigmina).

Las terminales colinérgicas corticales sufren pequeña pérdida edad-dependiente en el envejecimiento normal, existiendo mayor

depleción en pacientes con Enfermedad de Alzheimer moderada, en especial si la misma comienza antes de los 65 años [24].

Por otra parte los déficit colinérgicos no fueron aparentes en individuos con enfermedad de Alzheimer leve y no se presentaron hasta un momento relativamente avanzado de la enfermedad [25]

Neurofisiología:

Es conocido el efecto de la edad en relación con la frecuencia dominante en el Electroencefalograma, en el sentido que el ritmo alfa se va haciendo mas lento con el correr de los años y concomitantemente se comprueba un alargamiento del tiempo de reacción. Asimismo el sueño, que en un lactante puede abarcar períodos de hasta 18 horas diarias, en los ancianos se puede reducir a 4 horas diarias; se observa además disminución de la fase REM (movimientos oculares rápidos), por lo que una de las metas para lograr un funcionamiento cerebral adecuado, sería rescatar un buen sueño REM

Neuropsicología:

Individuos sanos que envejecen muestran decrementos en los tests de rendimiento intelectual, como se comprueba a través de las performance en los subtest de WAIS (Weschler Adult Intelligence Scale) y en el test de Retención Visual de Benton, dando origen a una entidad que se denomina Declinación Cognitiva Asociada a la Edad o Trastorno de Memoria Asociado a la Edad, que requiere de condiciones específicas para ser aplicada y sobre la que volveremos en otro momento.

Se observa aumento de la resistencia vascular cerebral y que entre los 30 y los 75 años el flujo normal de 55 ml/100 gr./min, se reduce como mínimo en un 20 % , llegando algunas estimaciones a postular que a partir de los 50 años, la reducción es del orden de 0,5 a 1 ml/100 gr./min por año, con lo cual dicha disminución de flujo, sería mayor al 20%.

Metabolismo:

Disminuye ligeramente el consumo de Oxígeno y de Glucosa. La síntesis proteica y el metabolismo de los glúcidos decaen hasta un 70% lo que probablemente este relacionado con variaciones en el nivel celular. A este nivel metabólico, quizá la mayor dificultad consiste en la reacción del anciano frente a una demanda aumentada, circunstancia en que no es capaz de mantener el catabolismo de la glucosa para elevar la tasa de ATP. En otros términos disminuye la reserva funcional.

Existen, en estudios de PET (Tomografía de Emisión de Positrones), patrones similares de activación y desactivación en estructuras específicas frontales, temporales, parietales y cerebelosas, en los test de evocación facilitada, tanto en el envejecimiento normal como en la enfermedad de Alzheimer temprana.[26]

Genética

El rápido incremento de individuos que sobreviven a avanzadas décadas, es un fenómeno biológico muy nuevo. A nuestros primitivos ancestros, que probablemente disponían de un potencial cerebral similar al que poseemos actualmente, solo los separan de nosotros 7500 generaciones. Su adaptación a una vida de gran stress climático y de entorno, es la que estamos aplicando a nuestro entorno contemporáneo, lo que traería como consecuencia que hay mucha más personas mayores que tienen cerebros no específicamente adaptados para una longevidad prolongada. Las raíces genético-biológicas de nuestro actual cerebro senescente deriva de las presiones para la supervivencia de una era glacial y no de una era informática [27]

En el terreno experimental, en 1981 Hayflick y Moorehead demostraron que las células somáticas normales tienen un potencial replicativo limitado a aproximadamente 50 divisiones; esto fue comprobado en células fibroblásticas jóvenes de la piel (límite de Hayflick). Cada vez que una célula normal se divide y va envejeciendo, el telómero se acorta y eventualmente las células con telómeros muy cortos detienen su proliferación [4]. Se debe al fracaso para renovar una porción del fin del telómero y a insuficiencia de telomerasa, enzima que repone el ADN del telómero [28]

Antes de alcanzar el máximo se enlentece el ritmo de las divisiones y aparecen cambios identificables y predecibles de “células senescentes”. Hacia 1990 se demostró que en éstas, los telómeros son más cortos que en las jóvenes, lo que implicaría que el acortamiento telomérico es el marcapaso que causa el cambio a un patrón de expresión genética de senescencia y al límite de Hayflick y más tarde Bodnar et al. establecen que el realargamiento telomérico aparentemente reformula la expresión génica, la morfología celular y el espectro de vida replicativo.

Todo esto deja entrever la factibilidad de modificar los mecanismos celulares productores de enfermedades relacionadas con la edad alterando los mecanismos de senescencia celular, que a su vez abriría la posibilidad de extender no solamente la expectativa media de vida sino también potencialmente la expectativa máxima de vida [29][30]

La investigación en este campo relacionada con la longevidad se centra en tres tipos de genes: (a) aquellos que influyen la longevidad, (b) los que median el mantenimiento y reparación celular y (c) los que están asociados con susceptibilidad a las enfermedades asociadas a la edad.

Ahora podemos identificar factores de riesgo genético para trastornos que pueden comprometer la salud años más tarde, pero la penetrancia variable de los factores de riesgo genéticos, hace que todavía la elección del estilo de vida influya profundamente la evolución del envejecimiento [31].

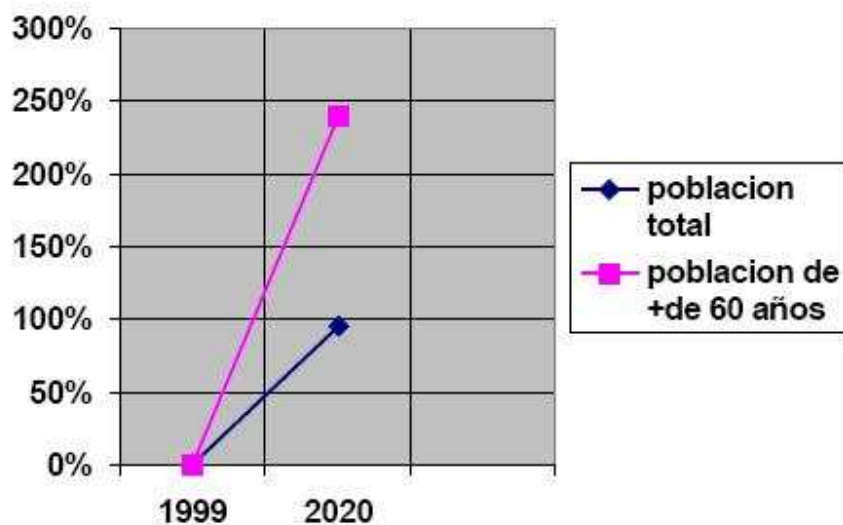
Como se puede comprobar, muchos de los cambios que se observan en el Sistema Nervioso Central en el proceso de envejecimiento normal, aparecen también en los casos de “deterioro cognitivo complicado” o demencia, siendo aparentemente como dijimos más arriba una cuestión de cantidad más que de calidad, por lo menos en los estadios iniciales de dicho deterioro cognitivo.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y DEMOGRÁFICOS

Para tener idea de la magnitud del problema, sirven de guía las siguientes cifras:

Se ha calculado que en los próximos 20 años de este siglo la población mundial de más de 65 años, rondará entre el 14 al 18 % del total (actualmente esa cifra es del orden el 8 %), con la particularidad que 2/3 de esos mayores de 65 años, vivirán en los países en vías de desarrollo, pues en ellos la población añosa está creciendo a un ritmo mayor que el de la población total y se estima que hasta el año 2020, esta crecerá en un 95 % mientras que aquella lo hará en un 240 %.

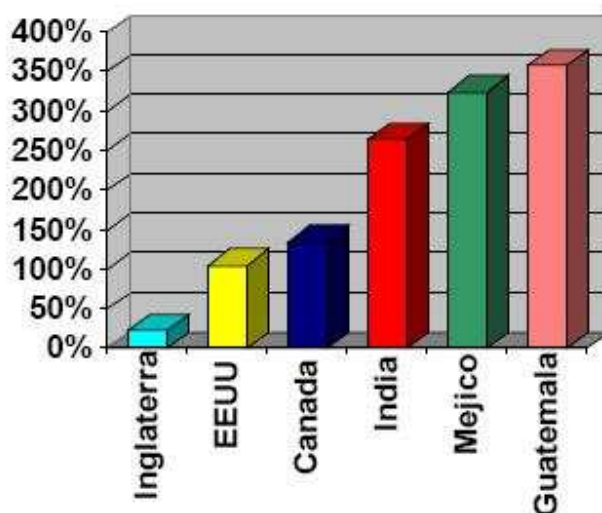
AUMENTO RELATIVO DE LA POBLACION DE MAS DE 65 AÑOS EN RELACION A LA POBLACION



Como datos ilustrativos, se espera que para esa fecha Canadá experimentará un crecimiento de 135 % en el tamaño de su 22

población de más de 65 años, EEUU tendrá un incremento de 105 % e Inglaterra un aumento 23 %. Como dijimos este fenómeno será más notorio en los países con menos desarrollo tecnológico; por ejemplo Guatemala ostentará un crecimiento del 357 %, para México el aumento esperado será del 324 % y para la India se prevé un crecimiento del 264 % [32]. Brasil tendrá la 7ma. población añosa a nivel mundial, desplazando a países como Italia, Francia e Inglaterra, en los que el proceso de envejecimiento comenzó antes y que en la actualidad el ritmo de crecimiento ha disminuido

CRECIMIENTO ESTIMADO DE LA POBLACION MAYOR DE 65 AÑOS EN PAISES DESARROLLADOS Y EN VIAS DE DESARROLLO

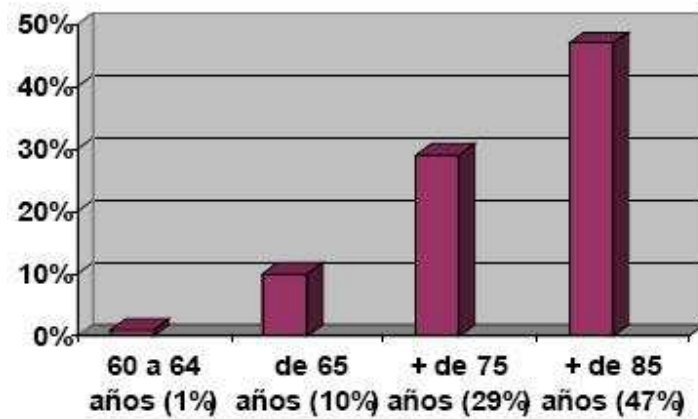


En nuestro país, un estudio realizado en pacientes mayores de 60 años, que no manifestaban trastornos objetivos de memoria a través del MMSE, demostró que más del 10,5 % de los sujetos, presentaban deterioro cognitivo, datos que extrapolados a la población total de, muestra una cifra de 3.000.000 de individuos potencialmente candidatos a comprometerse cognitivamente. Según el INDEC, entre los años 1960 y 1990 la población de 65 a 84 años creció un 89 % y la de más de 85 años lo hizo en un 321 % [33].

En general se sabe que en los países desarrollados el incremento de la población añosa se debe a una mejoría del nivel sanitario de los mismos, en cambio en los que están en vías de desarrollo dicho incremento se debe a una disminución de la mortalidad infantil.

Los trastornos cognitivos afectan estimadamente al 15 % de los mayores de 65 años; de ese 15 % un tercio se encuentra totalmente discapacitado y los 2/3 restantes son dependientes. La frecuencia de demencia se duplica cada 5 años afectando solo el 1 % de la cohorte de 60-64 años, pero compromete el 30 al 40 % de los mayores de 85 años.

PACIENTES QUE DESARROLLAN DEMENCIA –EXPRESADO ENPORCENTAJE- CADA DECADA



Toda esta realidad epidemiológica, debiera obligar a planificar cuidadosamente las políticas de salud para este nuevo milenio, a entrenar personal idóneo en el manejo de estos problemas y a priorizar la investigación a los efectos de la prevención, de la detección precoz, del logro del enlentecimiento evolutivo y de la por ahora problemática reversión del compromiso cognitivo.

CUADRO CLÍNICO

Resulta a “prima facie” raro y hasta paradójico hablar de cuadro clínico del envejecimiento como sería hacerlo del crecimiento o de la adultez, toda vez que éste término implica la descripción de signos y síntomas patológicos con su correlato clínico, cuando en realidad nos estamos refiriendo a una situación fisiológica al menos en sus formas “puras”.

Lo que ocurre con el envejecimiento , es que resulta muy raro que el mismo transcurra sin el agregado o libre de enfermedad degenerativa, que como dijimos antes se asocia a los cambios primarios, probablemente genéticamente determinados., que sumados a los factores del entorno físico (infecciones, traumatismos) y psico-socioeconómico (carencias afectivas, pauperización, etc.) condicionan el envejecimiento patológico, complicado o demencia.

Esta disgresión respecto al “deterioro cognitivo complicado” se hace en función de la necesidad separar éste, del “deterioro cognitivo simple” o normal producto del compromiso aislado de memoria que se asocia al envejecimiento y que se ha dado en llamar de diferentes formas, todas las cuales soportan alguna crítica y sobre las que por lo tanto no existe absoluto consenso, por ejemplo: Compromiso de Memoria Asociado a la Edad (en otro lugar describiremos las características que debe reunir el cuadro) o también Compromiso Cognitivo Asociado a la Edad, u Olvidos Benignos de la Senescencia o Declinación Cognitiva No Demencia o Compromiso Cognitivo Leve (trastornos de memoria-actividades de la vida diaria normales-función cognitiva general normal-memoria anormal para la edad-ausencia de demencia).

Algunos investigadores creen que todos estos pacientes tienen neuropatológicamente enfermedad de Alzheimer, por lo que estas diferenciaciones serían inútiles. Otros opinan que aunque muchos de estos pacientes progresan hacia enfermedad de Alzheimer, no todos lo hacen, por lo que la diferenciación es importante ya que estos cuadros se están convirtiendo de interés para trabajos de investigación terapéutica [34]

En relación al Compromiso Cognitivo Leve (Mild Cognitive Impairment) se lo considera un factor de riesgo para el desarrollo de E.A., ya que se sabe que más del 80 % de los pacientes con éste diagnóstico desarrollan dicha enfermedad dentro de los 10 años, a razón de 10 a 15 % por año. Mas aún, otros autores estiman que el Compromiso Cognitivo Leve debe ser tomado como una forma de E.A. incipiente y como veremos más adelante, los pacientes con ese diagnóstico podrían beneficiarse con tratamiento farmacológico, de tal manera que el pesquisar ésta entidad puede ser útil, tanto en términos de intervención precoz sobre la E.A., cuanto en la prevención de la misma.[35].

En general hay que tener “in mente” que el envejecimiento cerebral normal se acompaña en diferentes proporciones de un conjunto sintomático que podemos denominar Síndrome de las cinco les, es decir Inmovilidad-Inestabilidad-Incontinencia-InsuficienciaIntelectiva.. Cualquiera de estos elementos compromete por si solo la calidad de vida del paciente, compromiso que se ve potenciado por la frecuente existencia de claudicación o enfermedades en los sistema de apoyo tales como el cardíaco, el renal, el pulmonar, etc.

Quizá la queja mas frecuente desde el punto de vista de las alteraciones cognitivas, sean las referidas a la disminución de la memoria y en menor proporción la ubicación temporo-espacial. En lo que hace a la motricidad las dificultades de la marcha y el equilibrio son los motivos mas comunes de consulta en los pacientes añosos.

Referente a la memoria, se suele comprobar que los sujetos añosos refieren su dificultad, como es conocido, para recordar hechos recientes y por otra parte les cuesta nombrar objetos o personas conocidas, con la particularidad bastante común, que luego de un período de latencia el hecho, objeto o el nombre, son recordados; esto se observa sobretodo en los períodos iniciales.

Este tipo de déficit mnésico da pie a la descripción de la categoría de deterioro cognitivo simple o envejecimiento cognitivamente normal, que también se ha dado en llamar, como lo mencionamos anteriormente, Trastorno de Memoria Asociado a la Edad, que técnicamente muestra las siguientes características:

TRASTORNO DE MEMORIA ASOCIADO A LA EDAD

- .- Deterioro de memoria primaria (corto plazo), terciaria (remota) y moderado en la memoria secundaria (largo plazo reciente)
- .- Aparición gradual del trastorno de memoria, dentro de los últimos meses, sin inicio abrupto.
- .- Ausencia de proceso inflamatorio o infeccioso cerebral.
- .- Ausencia de patología cerebrovascular (Escala de Hachinski < de 4) e imágenes (TAC, RMN) normales.
- .- No historia de TEC's (Traumatismos encefalocraneanos) a repetición (boxeadores) o mas de uno con pérdida de conciencia mayor de 1 hora.
- .- Ausencia de historia actual de patología psiquiátrica según el DSM III, incluyendo depresión, manía, esquizofrenia, etc.
- .- Desempeño en el rango de 1 Desvío Standard por debajo de la media con datos normatizados establecidos para adultos jóvenes en evaluaciones de memoria secundaria (memoria episódica verbal y aprendizaje verbal evaluados según subrutinas de memoria lógica y pares asociados de la escala de memoria de Wechler) con indemnidad de la memoria semántica.
- .- Adecuada función intelectual actual (y premórbida) determinada por un score equivalente de o bruto de 32 en el subtest del vocabulario de WAIS.
- .- Ausencia de trastorno neurológico o clínico que pudiera explicar el desorden cognitivo
- .- Ausencia de estado confusional u otra alteración de conciencia.

La declinación de memoria relacionada a la edad, no compromete otras funciones mentales superiores, estando probablemente relacionada con alteraciones hipocámpicas y quizá contribuya a su aparición, al menos en alguna proporción de los casos, la enfermedad de Alzheimer en sus estadios precoces o otros procesos no Alzheimer [36][37].

Hay también evidencia que las alteraciones de la corteza prefrontal tienen alguna responsabilidad en el trastorno de memoria asociado a la edad.

Por otra parte la disfunción o compromiso cognitivo leve es un importante hallazgo clínico entre los ancianos mas viejos y puede preanunciar demencia o riesgo aumentado de muerte [38] Estos cambios en la memoria, que ejemplifican el deterioro cognitivo simple o envejecimiento normal, en el que como dijimos puede existir el compromiso aislado de aquella o de alguna otra función mental superior, se sitúan entre otras dos modalidades. diría extremas, del envejecimiento en lo que atañe al comportamiento o performance cognitiva.

Una, el denominado deterioro cognitivo complicado o envejecimiento patológico o demencia, que como vamos a ver requiere de ciertos elementos que permiten encuadrarlo y diferenciarlo y por lo tanto separarlo de los otros deterioros, en términos no meramente cuantitativos sino cualitativos, sobre los que nos extenderemos mas al abordar el diagnóstico diferencial. La otra modalidad de envejecimiento a tomar en cuenta, el llamado envejecimiento libre de compromiso cognitivo o envejecimiento exitoso, que es aparentemente patrimonio de unos pocos

y está formado por una “elite” de personas añasas, en general de mas de 90 años, cuya performance en términos de memoria es excelente, lo mismo que en relación con las actividades de la vida diaria en lo que hace a su independencia y autosuficiencia.

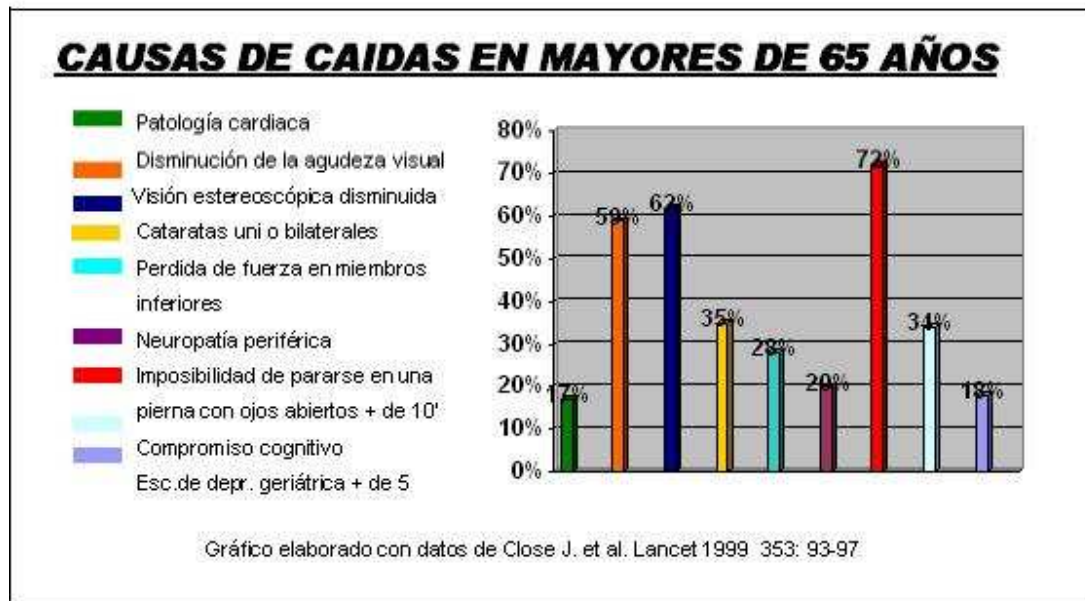
Como ejemplo o paradigma de ésta última situación nos parece interesante transmitir la experiencia de la neuroepidemióloga Karen Ritchie [39], que en 1993 se abocó a la experiencia inédita y difícilmente repetible de estudiar desde el punto de vista Neurológico y Neuropsicológico a la mujer documentadamente mas anciana del mundo Jeanne Calment, que murió a los 122 años en Agosto de 1997, y que en ese momento tenía 119 años. Nació en Arlés, Francia en 1875. Ese año se terminó la Opera de París, el año anterior se descubrieron el estafilococo y el estreptococo ; el año siguiente se inventaron el telégrafo y el fonógrafo. Cuando tenía 13 años Van Gogh se mudó a Arlés. Sobrevivió a su marido, a su hija y a su nieta. Vivió sola hasta los 110 años y fue independiente hasta los 113. Siempre fue sana, salvo por severos problemas sensoriales (hipoacusia). Concurrió a la escuela hasta los 16 años; en la familia había antecedentes de longevidad y siempre consumió dieta mediterránea. El estudio se llevó a cabo en un lapso de seis meses por el inconveniente de los déficit sensoriales; el C.I. resultó normal/superior. Existían algunas dificultades de memoria y disartria (se negaba a usar dientes postizos), pero no había evidencia de demencia senil, delirio o parkinsonismo. Se efectuaron cortes longitudinales en la TAC, que mostró severa atrofia temporal, parietal y occipital, con ensanchamiento de los surcos y agrandamiento ventricular, es decir atrofia cerebral que no se correspondía con el alto nivel de funcionamiento intelectual (lo que a mi criterio pondría en tela de juicio la especificidad de las alteraciones estructurales del Sistema Nervioso

Central en relación con la edad, como factor condicionante de cuadros demenciales).. Una inteligencia premórbida alta podría ser profiláctica y personas inteligentes sobrellevarían cambios patológicos anatómicos y en neuroimágenes manteniendo considerablemente intacto el intelecto. Para la autora. Jeanne Calment representaría el envejecimiento normal libre de enfermedades degenerativas importantes, lo que ejemplificaría el envejecimiento exitoso o en otros términos, deterioro cognitivo simple. Recientemente se ha reafirmado el hecho que un coeficiente intelectual alto y niveles mayores de actividad durante la juventud, reducen el riesgo de compromiso cognitivo al envejecer. No se conocen los mecanismos de esta asociación, pero la inteligencia puede ser un marcados de “reserva cognitiva”y el desarrollo de actividades puede contribuir al desarrollo de esa asociación [40]

A pesar de no ser estrictamente el tema que nos ocupa, no podemos dejar de mencionar en relación con el envejecimiento lo que comentamos anteriormente en el sentido que la marcha era otra de las quejas que se hacia mas frecuente con el decurso del tiempo, hecho por otra parte conocido desde antaño y que la sabiduría popular se encargó de plasmar: “cabellos y dientes son accidentes, pero arrastrar los pies, eso es vejez” sentenciaba un dicho popular español.

Efectivamente la marcha a pequeños pasos con dificultad en el balanceo, inconvenientes en conservar la línea recta sumada a la inseguridad, representan uno de los mayores handicaps negativos del anciano, todo esto sin configurar una enfermedad de Parkinson, ya que aunque la marcha podría parecerse, las otras características de la enfermedad no están y además esta marcha “senil” no suele mejorar con L-Dopa. No obstante algunos autores han responsabilizado de las dificultades antedichas, al decremento ya mencionado en la neuronas estriadas. La complicación mas temida de los trastornos de la marcha son las caídas, y la fractura de cadera es su exponente mas serio. Pero aun en ausencia de fractura, las caídas, sobre todo las reiteradas generan inmovilidad, muchas veces por temor, con el consiguiente peligro de complicaciones y aumento de costos por pérdida de autosuficiencia.

En este sentido, una estudio determinó, que el 8 % de personas mayores de 70 años son atendidos en departamentos de emergencia por trastornos relacionados con “caídas” y de estos entre el 30% al 40 % quedan internados y al ser dados de alta, la mitad de este grupo presenta aumento de la dependencia. [41]



No podemos tampoco dejar de mencionar que la disfunción urinaria bajo la forma de incontinencia, es como se dijo común, y puede considerarse en los ancianos, un signo precoz de enrarecimiento de la sustancia blanca periventricular (leucoaraiosis) en la RMN, que como sabemos, está relacionada con la demencia. [42].

DIAGNOSTICO Y DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Nos sigue pareciendo raro y paradójico plantear el diagnóstico de envejecimiento ya que al menos desde el punto de vista cronológico, es simplemente un problema numérico con un marcador no biológico sino administrativo, llamado partida de nacimiento o documento de identidad.

Lo que parece importante son las condiciones en que se desenvuelve el sujeto en el transcurso de su vejez desde el momento que esta comienza a partir del límite diría arbitrario, de 65 años convencionalmente fijado.

Quizá debiéramos formular un concepto mas equilibrado y realista del envejecimiento, balanceando las circunstancias negativas y positivas; en este sentido debiéramos admitir la declinación, pero aceptar lo que solo son cambios y reconocer los elementos positivos. Con esta actitud "in mente" debemos admitir por ejemplo, que a los 70 años podemos identificar la mitad de los olores que percibíamos a los 40 [43], que a los 80 nuestra visión nocturna declina y pocos de nosotros podemos conducir de noche [44] y que a los 90 la mayoría no podemos usar el transporte público [45]; aceptemos además que cambiamos y que nuestro cabello se vuelve canoso, nuestra cintura se torna prominente, en nuestros ojos aparecen las "patas de gallo", la frecuencia de nuestras relaciones sexuales pasa de 2 a 3 veces por semana a frecuencia mensuales, aunque nuestra capacidad de amar y ser amado no disminuye; pero reconozcamos también que a los 70 solemos ser mas pacientes y tolerantes, mas proclives a tolerar paradojas, a apreciar la relatividad y a entender que cada presente tiene un pasado y un futuro [46]. Finalmente recalquemos que como la edad, la experiencia solo aumenta con el tiempo. Mas aún, la tendencia actual es valorar y catalogar la calidad del envejecimiento, no solamente en función de la performance del sujeto en pruebas de cuantificación o rendimiento relacionadas con las funciones mentales superiores, sino también y quizás mas trascendentalmente en la capacidad del mismo de desempeñarse en las actividades de la vida diaria y de mantener lo mas posible su autosuficiencia, independientemente que el resultado de la evaluación de alguna de las funciones exploradas, no muestre resultados "normales".

Seguramente la compensación o suplementación harán que el sujeto pueda seguir desenvolviéndose aceptablemente en su hábitat natural y sin necesidad de asistencia por parte de terceros.

Independientemente de estas consideraciones y en función de lo expuesto anteriormente, en el sentido que la dificultad en la memoria resulta una de las quejas mas frecuentes en los pacientes añosos, corresponde investigar al paciente que se nos acerca con esta inquietud, desde diferentes ángulos, ya que como dijimos al comienzo, la mayoría de los mismos terminaran desarrollando un cuadro de deterioro progresivo o demencia y al no existir un marcador biológico, será de la combinación de distintos instrumentos que surgirá por un lado, la existencia y calidad del deterioro, que podrá ser inexistente, normal o patológico y dentro de esta última categoría, probable o posible ya que la certeza solo puede ser asegurada por medio de la anatomía patológica, y por otro lado la cantidad del mismo para categorizarlo en leve, moderado, severo, etc.

Respecto a los distintos instrumentos, los mencionaremos y describiremos someramente, ya que escapan a mi entender, al uso rutinario del médico generalista y son:

Neuroimágenes:

Frente a la existencia de compromiso cognitivo, se debe solicitar una Tomografía Axial Computada (TAC) o una Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de cerebro, aunque si juzgamos por las tomografías obtenidas de J. Calment , el valor de las imágenes en relación con dicho compromiso cognitivo aparece como relativo. Básicamente se trata de constatar la existencia de Atrofia, Leucoencefalopatía o Lesiones Vasculares y de cuantificar su magnitud, ya que en general todos y cada uno de ellos pueden acompañarse de deterioro.

En pacientes añosos con compromiso cognitivo leve, la atrofia hipocámpica promórbida en la RMN, predice la subsiguiente conversión a Enfermedad de Alzheimer. [47]
Además en los mas ancianos, la reducción del volumen de sustancia blanca prefrontal es desproporcionadamente mayor que el volumen de sustancia gris, en tanto que en la enfermedad de Alzheimer tanto la pérdida de sustancia blanca como de gris, contribuyen a la disminución del volumen prefrontal[48].

La opción entre uno y otro estudio dependerá de los recursos (por el costo) y de la necesidad de mayor poder de resolución (RMN),

En una mínima proporción de casos pueden aparecer signos de hidrocefalia normotensiva (Síndrome de Hakim-Adams) , que constituye un deterioro parcialmente reversible si responde a la terapéutica indicada, que consiste en el colocación de una válvula de derivación de LCR.
Neurofisiología

A pesar de que existen como mencionamos previamente, conocidas variaciones neurofisiológicas en relación con el envejecimiento , no hay consenso respecto al uso de estos parámetros para la cuantificación y el seguimiento evolutivo de las alteraciones cognitivas.

Como se dijo, aparece al efectuar el estudio de los potenciales evocados cognitivos, enlentecimiento en el tiempo de reacción tanto simple como decisional, pero no son usados rutinariamente en el algoritmo diagnóstico y evolutivo de los déficit cognitivos que pueden acompañar el envejecimiento.

Por nuestra parte, utilizamos en forma habitual los datos que nos aporta el Electroencefalograma cuantificado (EEG q) o Mapeo Cerebral. Dicho uso está basado en el análisis de la correlación entre TAC, Test Mini Mental State y la relación Alfa/Theta en Oz y la Potencia Relativa Alfa, Theta y Delta en Oz del Mapeo Cerebral de alrededor de 300 pacientes, que adquiere significancia estadística en la predicción de status cognitivo de la población estudiada [49].

Como posible herramienta para predecir el pasaje de pacientes no dementes con compromiso cognitivo leve hacia E.A. probable, se postulado últimamente el estudio de los déficit de la identificación olfatoria, en especial cuando el paciente no tiene conciencia de ellos, otorgándole posible utilidad clínica como marcadores precoces de E.A.[50]

Neuropsicología:

Los Tests de Evaluación Neurocognitiva (TENC) son por ahora el instrumento mas utilizado para el abordaje de todo lo relacionado con el compromiso cognitivo , por lo que la presencia de un neuropsicólogo es indispensable en el equipo de estudio de envejecimiento cerebral y trastornos cognitivos.

Existe una prueba universalmente empleada como apreciación general del compromiso o "screening test" que debiera ser utilizada por cualquier profesional enfrentado al problema que nos ocupa por la facilidad y rapidez de ejecución: se trata del Estudio Mental Mínimo de Folstein, mas conocido como MMSE (Mini Mental State Examination). Consiste en varios items que

exploran memoria, concentración, ubicación temporo espacial, juicio, etc., que no demora mas de 10' llevarla a cabo y que dependiendo del puntaje obtenido (máximo 30) brinda un panorama general y permite orientar al paciente para su estudio ulterior mas exhaustivo a cargo de especializados.

MINI MENTAL STATE

- 1.- Orientación temporo-espacial
 - 1) ¿ Que día es hoy ? 2) ¿ Que año ? 3) ¿ Que mes ? 4) ¿ Que día de la semana ?
 - 5) ¿ En que estación estamos ? 6) ¿ Como se llama este lugar ? 7) ¿ En que piso estamos ? 8) ¿ En que ciudad ? 9) ¿ En que barrio ? 10) ¿ En que provincia ?

10 puntos
- 2.- Recuerdo Inmediato

Decir clara y lentamente las siguientes palabras, pedir que las repita y que las retenga para evocarlas mas tarde.

11) Pelota 12) Bandera 13) Arbol 3 puntos
- 3.- Atención y Cálculo

14) 100-7 15) 93-7 16) 40- 4 17) 79-7

18) Deletrear la palabra M U N D O al revés 5 puntos
- 4.- Recuerdo Diferido

¿ Recuerda las tres palabras ? (No interesa el orden enunciación)

19) Pelota 20) Bandera 21) Arbol 3 puntos
- 5.- Denominación (mostrar y pedir que nombre)

22) Reloj 23) Lapiz 2 puntos
- 6.- Repetición (Lenguaje)

24) "El flan es de frutillas y frambuesas" 1 punto
- 7.- Comprensión del Lenguaje

25) Tome el papel con su mano derecha 26) Dóblelo por la mitad

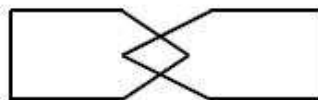
27) Póngalo sobre la mesa 3 puntos
- 8.- Lectura (Compresión y Lenguaje)

28) Sobre un papel escribir "Cierre los ojos" y solicitar que lo lea para si y haga lo que está escrito. 1 punto
- 9.- Escritura (Expresión y lenguaje)

29) Pedir al paciente que escriba una frase cualquiera con sujeto y verbo 1 punto
- 10.- Copia de Figuras (Praxia Constructiva)

Deben estar presentes al menos 5 ángulos y la intersección. No importa rotación ni temblor

1 punto



Últimamente se ha incorporado al arsenal diagnóstico otro "screening test" de nominado de los "Test de los 7 minutos" que muestra altos valores predictivos, tanto positivos como negativos. Existe consenso respecto a que la función cognitiva humana comienza a declinar el forma mensurable alrededor de la 5ta. década de la vida, pero la cuantificación de estos cambios varía según se hagan estudios de corte o longitudinales.

La información sobre cambios normales en la cognición en relación al envejecimiento es de obvia importancia para la comprensión de los mismos, para el desarrollo de paradigmas para la detección precoz de los trastornos dementizantes e incluso en relación al interrogante fundamental de como debe definirse un estado patológico cuando la prevalencia del síndrome aumenta dramáticamente con la edad.

Como fue señalado con anterioridad, existe un amplio margen de variación individual y de hecho está la evidencia que un subgrupo de personas mayores muestra mínimo o ningún compromiso cognitivo ni anátomo-patológico (envejecimiento exitoso)

Es por todo esto que el esfuerzo por establecer límites entre la cognición normal y patológica en el envejecimiento es, en ausencia de marcadores concluyentes, en gran medida definicional y hasta filosófico lo que lógicamente ha dado lugar a un variado y confuso conjunto de conceptualizaciones : recordemos “olvidos benignos de la edad”, “compromiso de memoria asociado a la edad”, “declinación cognitiva asociada a la edad”, etc.

En relación con esto, un punto fundamental a tener en cuenta para establecer la existencia y grado de compromiso cognitivo, es la escala empleada, ya que un estudio reciente comprobó en una misma población de mas de 65 años, que la presencia de demencia variaba según criterios de ICD 10, ICD 9, CAMDEX, DSM IV, DSM III R, DSM III, , y encontró diferencias que iban desde un 3 % a un 28 % según la escala usada. Esto trae obviamente una enorme diferencia en la planificación de los recursos necesarios para la prevención, tratamiento y cuidados a largo plazo según el porcentaje detectado [51].

Por esto la validez de la comparación de datos entre diferentes trabajos a nivel internacional está limitada además de los diferentes instrumentos y métodos de apreciación general (screening) empleados, por distintos umbrales diagnósticos (puntos de corte), por la diferente estructura de la población estudiada y diferencias notables en los criterios de clasificación de los casos [52]. Además no solamente pueden los individuos añosos sanos y aquellos con demencia leve superponerse en lo que hace a la performance cognitiva, sino que al ser seguidos longitudinalmente, la mayoría (pero no todas) de las personas mayores con compromiso cognitivo leve muestran declinación progresiva dentro de los 2 a 7 años siguientes. Como la prevalencia del compromiso cognitivo es tan alta en los mas viejos, la delimitación de un grupo control “normal”es controvertida, pero a su vez un punto crucial para la detección de síntomas muy precoces y para el desarrollo de tests diagnósticos.

Como ya fue comentado, la pérdida de memoria suele ser el primer síntoma de la demencia, el que lleva a los pacientes a la consulta y el que los cuidadores notan y por el que se preocupan. No obstante los tesas no pudieron en el momento de la evaluación determinar cuales pacientes con pérdida aislada de memoria progresarían hacia la demencia [53].

La forma de aumentar el margen de certeza en la detección de la demencia es incorporar formalmente los datos aportados por un informante (familiar y/o cuidador) a la evaluación neuropsicología [54].

En cuanto a la diferenciación entre .los trastornos cognitivos de anciano normal y la demencia leve, resulta como dijimos muy difícil y muchas veces imposible, pero existen datos que pueden orientar; por ejemplo la edad avanzada, la presencia de historia familiar de demencia, el antecedente de traumatismo encefalocraneano (TEC) a repetición y posiblemente la edad avanzada de la madre al momento de nacimiento del paciente sean factores que puedan orientar hacia una demencia [55].

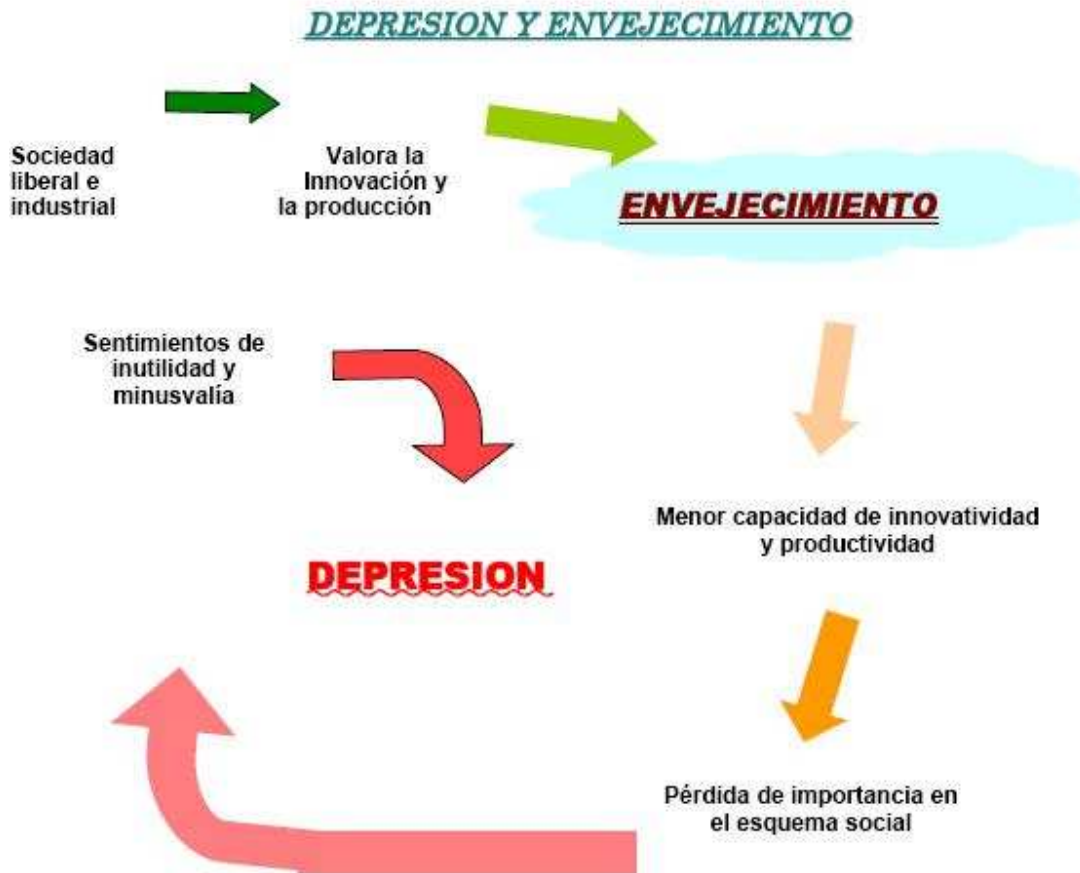
Otro elemento de juicio que puede ayudar es por ejemplo, que el análisis longitudinal (a lo largo del tiempo) de la performance cognitiva es relativamente estable durante el envejecimiento normal mientras que la declinación cognitiva manifiesta es signo de enfermedad.

Es más, dicha estabilidad se mantiene a menos y hasta que se desarrolle una enfermedad dementizante, momento en el que se observa una brusca declinación de la performance [56]. Además los estadios preclínicos de la Enfermedad de Alzheimer están caracterizados por más que el solo compromiso de memoria [47], al que se le suele agregar pobre habilidad para el hallazgo de palabras y en el pensamiento abstracto [57].

Recientemente se ha postulado que los tests o pruebas que investigan memoria diferida y funciones ejecutivas, son los que mejor discriminan entre aquellos sujetos con E.A. presintomática y aquellos que permanecerán no dementes.[58]

Desde el ángulo genético, tampoco la diferenciación está dilucidada, ya que muchos individuos llegan a viejos sin compromiso cognitivo significativo a pesar de la herencia de uno o dos alelos del gen ApoE , lo que limita la investigación genotípica de la ApoE como indicador diagnóstico de la declinación cognitiva [59].

Otro de los factores a tener en cuenta es la depresión del anciano, que frecuentemente remeda compromiso cognitivo por el ensimismamiento y aislamiento que conlleva ,y que muchas veces esta generada por la sociedad moderna que valora la innovatividad y la creatividad, que al estar disminuida o ausente en esta etapa de la vida, hacen que el individuo pierda importancia dentro del esquema social, con la aparición de sentimientos de inutilidad y minusvalía, que desembocan en depresión.



A pesar de estar vigentes los conceptos anteriores, últimamente la neuropsicología, está alertando frente a la posibilidad que la depresión en los adultos mayores constituya en sí misma un signo predemencial.

Los trastornos depresivos pueden reflejar cambios neuropatológicos y neuroquímicos en el sistema límbico[60]. Además los pacientes con Compromiso Cognitivo Leve (CCL) que presentaban sintomatología depresiva tenían mas probabilidades de convertirse en E.A. a los tres años que pacientes con CCL sin depresión [61].

Metabolismo

Estudios recientes con SPECT indican que esta técnica puede ser aplicada satisfactoriamente a la predicción preclínica de la Enfermedad de Alzheimer, identificando el 80% de los pacientes que progresan a Enfermedad de Alzheimer tomando como regiones de interés la formación hipocámpica, la región cingular posterior y tálamo anterior [62].

Asimismo el PET, permite identificar diferentes mecanismos patogénicos de las fallas de memoria episódica según las alteraciones correspondan a enfermedad cerebrovascular subcortical o a E.A. [63].

PRONÓSTICO

En realidad el rumbo o cariz que adoptan algunos signos que acompañan el envejecimiento normal, pueden servir de indicadores del futuro del status cognitivo.

En este sentido las quejas sobre la memoria pueden no tener trascendencia en individuos con cognición normal (esto es aquellos en que los TENC no muestran alteraciones), pero en sujetos no dementizados con compromiso de alguna función mental superior, las quejas de memoria pueden predecir la subsecuente declinación cognitiva hacia la demencia [64].

Puede agregarse que las quejas subjetivas de alteraciones de la memoria y problemas cognitivos en adultos mayores no dementes, no correlacionan con el posterior desarrollo de demencia; en cambio los informes de los cuidadores en relación a esos trastornos permitió diferenciar individuos dementes de no dementes y predijo el futuro diagnóstico de DAT (Demencia Tipo Alzheimer) [65]

Por otra parte un estudio efectuado a partir de datos del Canadian Study of Health and Aging, demostró que tres variables son predictivas, en forma estadísticamente significativa, del futuro desarrollo de demencia: el score basal del MMSE modificado, la edad del sujeto y la comunicación por parte del cuidador de trastornos de memoria. [66].

Según Geerlings M. et al., las quejas de memoria son un relativamente fuerte predictor de demencia en persona mayores, en los que el compromiso cognitivo nos es todavía aparente; mas aún, sugiere que las personas mayores pueden tener noción de declinación cognitiva cuando todavía los tests de evaluación neuropsicológica (esto ya fue comentado) son incapaces de detectar declinación a partir del funcionamiento premórbido [67].

Especialmente en sujetos mayores con educación superior, podría aceptarse que las quejas sobre la memoria no debieran tomarse como un simple fenómeno asociado a la edad o como síntoma depresivo, sino al menos como un signo precoz de demencia. [68].

Asimismo según un estudio de Gale C. et al., el compromiso cognitivo fue un fuerte predictor de mortalidad, en particular muerte por ACV isquémico[69]

Baldereschi et al., confirman lo antedicho el concluir que en términos de riesgo de mortalidad (RRM[Razón de Riesgo de Mortalidad]), la demencia demuestra, en ancianos, ser predictivamente de mas peso que enfermedades neoplásicas y que otras severas patologías asociadas a la edad [70].

Las personas con pobre función cognitiva tienen tres veces mas probabilidad de morir de ACV que aquellos sin compromiso cognitivo. Los resultados de este estudio tienden a apoyar el punto de vista que una proporción considerable de la declinación cognitiva en la población añosa es de origen vascular [70][71].

En este sentido un estudio reciente, efectuando mediciones repetidas de Perfusión, TAC e indicadores de deterioro cognitivo, concluyó que en la medida que la perfusión declinaba, luego de los 60 años, la atrofia cerebral, el agrandamiento ventricular y la polio y leucoaraiosis aumentaban geométricamente. A su vez, lo que aceleraba la declinación en la perfusión fueron los AIT, la hipertensión, el hábito de fumar, la hiperlipidemia y ser del sexo masculino [72]. Además los ancianos con demencia vascular tienen índices de mortalidad claramente aumentados en relación a ancianos sin compromiso cognitivo [73]. Asimismo se ha comprobado una relación entre la tolerancia a la glucosa comprometida y la demencia vascular, cosa que no ocurre en el caso de la demencia degenerativa [74].

Referente al deterioro cognitivo de origen vascular, el HAAS (Honolulu-Asia Aging Study) concluye que el subtipo mas relacionado con aquel, son las lagunas y que presumiblemente existirían factores desconocidos asociados a la dieta occidental en relación con la oriental, que actuarían como protectores frente a la demencia vascular [73].

A su vez el hecho que los factores de riesgo vascular no son tratados en pacientes con pobre función cognitiva podría deberse a una combinación de diversos motivos: la posibilidad de riesgo mayor dependiente del tratamiento, el no cumplimiento del mismo, la escasa factibilidad de su aplicación y la idea de inutilidad en cualquier intervención en este tipo de pacientes, aunque tampoco puede descartarse lo inverso, es decir que la gravedad del compromiso cognitivo de origen vascular dependa de la falta de tratamiento de los factores d riesgo vasculares [68].

En este sentido, un estudio europeo concluyó que en personas mayores con hipertensión sistólica aislada, en tratamiento antihipertensivo, se asoció con una menor incidencia de demencia. Si 1000 pacientes hipertensos se trataran durante 5 años con drogas antihipertensivas, podrían prevenirse 19 casos de demencia [75].

A pesar que en los mas ancianos, la demencia tanto vascular como degenerativa inciden en la tasa de mortalidad considerablemente, la enfermedad de Alzheimer de grado leve, no influye en la supervivencia, por lo menos en los primeros 7 años [76].

La poca promoción para la salud en la fase tardía de la vida, parece estar basada en dos mitos. El primero es que el riesgo aumentado de enfermedad en personas mayores refleja envejecimiento normal, cosa vista como un inevitable proceso que esta en gran medida genéticamente determinado. El segundo mito es que el cuerpo añoso tiene escasa plasticidad y no responde a cambios de estilo de vida. Ambos mitos han sido descalificados. Un estilo de vida mas sana, adoptado aún tardíamente en la vida aumenta la expectativa de vida activa y reduce los costos del cuidado sanitario [77]

Se sabe además que las personas con mejores hábitos de salud no sobreviven mas, sino que en tales personas la discapacidad se pospone concentrándose en menos años al final de la vida [78].

Otro de los factores a tener en cuenta en lo que atañe al pronostico evolutivo del envejecimiento normal hacia uno patológico, son los TEC's que actúan como factor desencadenante de la enfermedad de Alzheimer, acortando el período preclínico[79].

En relación con los estudios genéticos, se conoce el hecho que los depósitos de proteína B amiloide en sujetos añosos son menores en aquellos con alelo E 2del gen de la ApoE y mayores en aquellos con alelo E4. Además en una población de centenarios la longevidad se ha asociado a una frecuencia aumentada de alelo E2y disminuida de alelo E4en la misma. Estos hallazgos sugieren que la presencia del alelo E2y la ausencia del E4 podría estar ligado a envejecimiento cerebral libre de cambios seniles (placas seniles, ovillos neurofibrilares y angiopatía amiloide), con funciones cognitivas respetadas [80].

En lo que hace al tema de los alelos, Yasuda et al. Llegan a la conclusión que la disfunción cognitiva progresa antes que se desarrolle la atrofia cerebral severa en aquellos individuos portadores del alelo E4del gen de la ApoE, lo que sugiere un mecanismo relacionado con dicho alelo en el desarrollo de la demencia que afecta la función neuronal antes que la reducción del tejido cerebral sea evidente [81].

Por otra parte la presencia del alelo E4del gen de la ApoE, hace que la prevalencia de la demencia ocurra a los 87 y 73 años para hetero y homozigotas respectivamente frente a los 93 años para aquellos sin alelo E4.[82].

TRATAMIENTO

En este acápite volvemos a encontrarnos con una situación ambigua ya que es imposible plantear un tratamiento dirigido a algo que no es enfermedad, por lo que simplemente comentaremos el manejo de las complicaciones producto del compromiso cognitivo, en relación con el envejecimiento normal.

En este sentido, aparentemente las neuronas en la primera fase de la declinación, continúan funcionando, aunque en un nivel menor que el normal, por lo que podrían en consecuencia aún responder a una intervención terapéutica apropiada [17]. Por otra parte, como la demencia aparece en general tardíamente en la vida, enlentecer la aparición de los síntomas de la enfermedad en una década, sería el equivalente a prevenir su ocurrencia. [85].

Dentro del arsenal terapéutico existen drogas con acción antioxidante general como la vitaminas E y C ; con mayor grado de especificidad aparecen como alternativas los siguientes medicamentos:

Selegilina: o L-Deprenyl, a la que se le ha encontrado propiedades neuroprotectoras a través de un aumento de la actividad de la superóxido dismutasa y la catalasa. En plaza se presenta en comp. de 5 mg., y la dosis habitual de 10 mg. diarios en 2 tomas.

L-Acetilcarnitina: estimula la neosíntesis de acetilcoenzima A , facilitando el metabolismo energético celular y reduciendo el acúmulo de lipofucsina. Se presenta en comp. de 500 mg., siendo la dosis recomendada entre 1,5 a 3 gr., en tres tomas.

Fosfatidilserina: Estimula la liberación de acetilcolina, aumenta la liberación de dopamina y aumenta la concentración de AMP cíclico. Los comp. son de 100 mg., y la dosis usual de 200 mg. en dos tomas.

Aniracetam: Antagoniza la excitotoxicidad glutamato dependiente y bloquea la formación de radicales libres. Los comp. contienen 750 mg. y se recomienda 2 comp. diarios.

Bifemelano: Aumenta la captación de glucosa, estabiliza la membrana y recata radicales libres. Se presenta en comp. de 50 mg., y la dosis es de 150 mg. en tres tomas diarias.

Citicolina: aporta precursores de la síntesis de acetilcolina, favorece el trofismo de la membrana neuronal y aporta energía, actuando como neuroprotector. Se puede usar por vía IM, 500 mg. diarios o por vía oral en comp. de 100 o 250 mg. en dosis de 300 a 750 mg diarios repartidos en tres tomas.

Memantine: Modula el glutamato, actúa en los receptores AMPA y NMDA bloqueando el ingreso de Ca y facilitando el de Na. Se presenta en comprimidos de 10 mg., y se recomiendan 20 a 30 mg. diarios en 2 o 3 tomas, comenzando por ½ comp. y aumentando cada 5 días hasta llegar a la dosis sugerida.

Rivastigmina: Inhibe la colinesterasa. Los comp. traen 1,5, 3 y 6 mg ; la dosis máxima diaria es de 12 mg., comenzando por 1,5 mg y se va aumentando de acuerdo a la tolerancia.

Donepecilo: inhibe la colinesterasa. Se presenta en comp. de 5 y 10 mg., siendo la dosis máxima diaria 10 mg.

Galantamina: inhibe la colinesterasa y modula los receptores nicotínicos de la acetilcolina, con una dosis sugerida entre 16 a 24 mg/día.

Piribedil: agonista dopaminérgico D2/D3, con propiedades adicionales noradrenergicas α_2 , con dosis aconsejada de 50 mg, 1 o 2 v/día.

Neuropéptidos: con efecto neurotrófico y neuroprotector (Cerebrolisina r) inhibe la calpaina y las caspasas, y en ratones con sobreexpresión de la proteína beta amiloide redujo la carga de AB 1_42, se administra 30 mg en 70 ml de solución fisiológica EV, de lunes a viernes 4 semanas. No obstante, contando con el arsenal terapéutico antedicho, que en general tiene indicaciones para la EA leve y moderada, con resultados básicamente referidos al enlentecimiento evolutivo y a la modificación moderada de algunas alteraciones conductuales, nos parece promisorio la reciente sugerencia de la FDA, en el sentido de considerar el Compromiso Cognitivo Leve como una entidad diferenciada y poder utilizar los fármacos con indicación original para la EA. Recientemente se ha publicado, basado en hechos experimentales, la posibilidad de desarrollar un vacuna de péptido beta-amiloide sintético, que en ratones demostró una reducción en la formación de placas, lo que abrió una alternativa promisoriosa en la prevención de la E. A, sabido el papel que desempeñan aquellas en la patogénia de la enfermedad.[83]. Lamentablemente, a comienzo del año 2002, hubo que interrumpir un estudio en Fase I con la vacuna en humanos, a raíz de serias complicaciones de tipo encefalítico y muerte.

CONCLUSIONES

A pesar de estos resultados, en la Conferencia Internacional de Enfermedad de Alzheimer, de este año 2006, se presentaron trabajos en marcha de una segunda generación de vacunas activas, que intentan lograr que además de disolver los depósitos de amiloide de las placas seniles, se aumente el clearance de las formas solubles de amiloide, potencialmente tóxicas, de la sustancia tanto gris como blanca del cerebro.

Asimismo hubo trabajos enfocados a la inmunoterapia pasiva con anticuerpos monoclonales de ratón, dirigidos a la molécula de amiloide, en los que se registró aumentos de los niveles plasmáticos y en LCR, de beta amiloide.

También se presentaron trabajos en fases 2 y 3 de investigación con agonistas del Activador del Receptor de la Proliferación de la Peroxisoma (PPRA), nuevos agentes hipoglucemiantes, que mostraron efectividad en disminuir los niveles plasmáticos de beta amiloide; uno de ellos, la Roziglitazona, demostró algún efecto sobre la cognición, en los no portadores del alelo E4 del gen ApoE.

Un trabajo uso inmunoglobulina endovenosa, y luego de 6 meses de tratamiento, se observó disminución de los niveles de beta amiloide en LCR.

Otro trabajo utilizó la inmunización activa con proteína Tau en ratones transgénicos, y observó una disminución de los agregados de proteína Tau en el cerebro, pero no en los niveles de la Tau soluble.

Se utilizó en otro ensayo, un compuesto denominado R-fluorbipropeno, un agente reductor del beta amiloide 42, con buenos resultados preliminares.

Otro compuesto ensayado, llamado Leuprolide, agonista del factor liberador de Hormona Luteinizante, lo fue a partir de la hipótesis que la disregulación de dicha hormona puede facilitar la acumulación de amiloide beta y la fosforilización de la proteína Tau.

Pero teniendo en cuenta que desde el punto de vista farmacológico estamos aún lejos de contar con fármacos absolutamente confiables para intervenir sobre el compromiso cognitivo, es que en la medida que los médicos redescubran su rol como confortadores y sanadores, además del de técnicos, estarán en mejores condiciones de convencer a sus pacientes que el seguimiento cuidadoso del curso del deterioro, que la resolución del conflicto sobre el padecimiento, que el tratamiento de la pena, el desengaño y la depresión y el enfrentar los problemas médicos intercurrentes, son signos confiables que el médico no se ha rendido.

El buscar el balance entre riesgo y placer adquiere sentido en función de la calidad de vida del paciente añoso. Privar a una persona de 85 años, sana, por ejemplo de una dieta que le apetezca, es improbable que le prolongue la vida y seguramente disminuirá la calidad de la misma. Como médicos que creemos que "sabemos mas y mejor" corremos el riesgo de ser paternalistas. Muchas personas mayores con compromiso

cognitivo leve pueden estar preparados a aceptar algún riesgo que contraponga la calidad a la duración de la vida, para los que esta podría ser menos importante de lo que pensamos los médicos [85].

Este enfoque mas permisivo y de mas complicidad con el sujeto añoso, puede ser de hecho de beneficio mas directo que terapias que el paciente y su familia se ven obligados a sufrir a pesar de efectos adversos y altos costos [86].

En síntesis el abordaje debiera apuntar a evitar la hospitalización y propender a la atención primaria a largo plazo, con el fin de mantener la independencia funcional lo mas posible, ya que la primera favorece la aparición de nuevas dificultades funcionales como la pérdida de la

habilidad para llevar a cabo actividades básicas de la vida diaria y de vivir independientemente[87].

De hecho una gran proporción de individuos ancianos, incluso con mucha discapacidad, viven no institucionalizados y dependen de cuidadores tanto formales(profesionales) como informales (familiares)[88].

Incluso la internación especializada refleja estrechamente la progresión de la demencia [90].

A pesar de todos los avances en el terreno del conocimiento del fenómeno mnesico, todavía no podemos definir a ciencia cierta porqué el hombre olvida y debemos reconocer que el olvidarse y el acordarse son dos caras de un mismo proceso[91].A

El comprender los apareados fenómenos del envejecimiento y la enfermedad dementizante común en la vejez, es un desafío para clínicos e investigadores[92].

La condición humana esta caracterizada por la potencialidad intelectual que posee, es decir las funciones mentales superiores, que le permiten desempeñarse en soledad, controlar la afectividad y dar rienda suelta a la creatividad, lo que le otorga la inigualable posibilidad de modificar las circunstancias

El concepto de que cuanto mas viejos mas enfermo, debiera replantearse en términos, que cuanto mas viejo mas sano has sido [93]

El anciano mentalmente competente debe ser apoyado y estimulado, ya que al decir del Galbraith J.K., en lo que el llama "síndrome de aún", la declinación física y mental es inevitable, pero lo que es evitable dice, es que esto le sea recordado permanentemente: Señor X, a pesar de la edad que tiene, ¡aún camina Ud muy bien!, ¡aún escribe Ud. muy bien!, ¡aún le interesa a Ud. la política! , ¡aún disfruta Ud. de la vida!, etc. [94].

El devenir del envejecimiento patológico quita paulatinamente todo eso, enfrentando al hombre incluso con la pérdida de su pasado y con ello de su identidad [95].

Como lo hemos mencionado hay que recordar que la calidad del entorno en que transcurre el envejecimiento así como la elección o posibilidad de un estilo de vida sano condicionan en gran medida el devenir de ese individuo en término de funciones cognitivas, es por ello y lo repetimos que la realidad para las personas ancianas en muchos países en desarrollo es que primero son pobres y en segundo lugar son viejos [96].

Como lo planteamos en el título, envejecimiento y demencia caminan juntos, a veces tomados de la mano y otras no, por lo que resulta fundamental poner en marcha programas de investigación que integren en estudio del proceso de envejecimiento y de la demencia en un mismo proyecto epidemiológico en el que una cohorte de individuos mayores de 65 años sea seguida en forma prospectiva hasta el desarrollo del evento de interés (demencia clínicamente detectable). Este tipo de diseño brinda la oportunidad de estudiar conjuntamente todos aquellos factores asociados en el desarrollo de Enfermedad de Alzheimer, Demencia vascular y otras condiciones patológicas edad- dependientes.

Cuando intentamos describir que se pierde como resultado de la demencia, estructuramos inevitablemente los cambios que acompañan el envejecimiento de una forma particular. Gubrium (1986) por ejemplo sostiene que subyacente a la diferenciación entre envejecimiento anormal (demencia) respecto a envejecimiento normal, existe el deseo de ver ciertos síntomas de envejecimiento como síntomas de enfermedad , y por lo tanto potencialmente curables. El proceso por el cual imágenes de declinación han sido transformadas en imágenes de enfermedad representan parte de los cambios simbólicos para desplazar el envejecimiento de la esfera de la naturaleza y colocarlo en la esfera de la ciencia. Por esta transformación permitimos que se desarrolle una cura , y por lo tanto la prevención de nuestra propia declinación, incluso quizá la inmortalidad [97].

Los simios, que tienen algo de fascinante para nosotros, por el hecho de ser nuestra parodia, burlesca y a veces casi insultante, pero bastante aproximada en el fondo, nos muestran algo que haríamos bien en imitar: la atención que conceden a los viejos de su manada. Los animales jóvenes no solo aprenden de ellos, sino que los alimentan y los defienden.

Como colofón, no debemos olvidar que todos estamos en proceso de transformarnos en viejos con ningún, poco o mucho compromiso cognitivo, por lo que ellos, significa nosotros, y según los tratemos a ellos, reflejaremos nuestros propios valores y los que le inculcamos a nuestros hijos. El historiador Arnold Toynbee dijo que el espectro vital de una civilización puede ser medido por el trato y respeto que se le da a sus ciudadanos mayores y aquellas sociedades que tratan a sus ancianos con menosprecio llevan dentro de sí la semilla de su propia destrucción [98].

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Lancet Conference 1996 "Cognitive impairment to dementia" Ed. Lancet 1996 245: 465-466
- 2.- Bonita R. : "Added years, onus or bonus ?" Lancet 1997 350: 1167-1168
- 3.- Vaillant G. & Mukomal K. "Successful Aging" Am.J.Psych. 2001 158:838-847
- 4.- Takahashi Y et al. "Aging Mechanisms" PNAS 2000 97: 12407-12408
- 5.- Greencross S. et al.: "Aging a subject that must be at the top of the world agendas" BMJ 1997 315: 1029-1039
- 6.- Mulley G. "Myths of aging" Lancet 1997 350: 1160-1161
- 7.- "The Berlin Aging Study" Ed. Brites PV & Mayer KV Cambridge University Press 1990
- 8.- Pompl P. et al. "Caspase gene expression in the brain as a function of the clinical progression of Alzheimer Disease" Arch.Neurol. 2003 60:369-376
- 9.- Pittila T. et al. "Apolipoprotein E genotype and amyloid load in Alzheimer disease and control brains" Neurobiology of Aging 1997 18: 121-127
- 10.- Creasey H & Rapoport S. "The aging human brain" Ann.Neurol. 1985 17: 2-16
- 11.- Carr D.B. et al. "Current concepts in the pathogenesis of Alzheimer's disease" Am. J. Med. 1997 103 (3A): 3 S- 10 S
- 12.- Shale K W "Successful Aging" Cambridge University Press 1990 94-117
- 13.- Tien R. et al. "The dementias: Correlation of clinical features, pathophysiology and neuroradiology" A.J.R. 1993 161: 245-255
- 14.- Creasey H & Rapoport S. "The aging human brain" Ann.Neurol. 1985 17: 2-16
- 15.- Pakkenberg B. et al. "Aging and the human neocortex" Exp. Gerontol. 2003 38:95-99
- 16.- Drachman D. "Do we have brain to spare?" Neurology 2005 64:2004-2005
- 17.- Morrison J, & Hopf "Life and dead of neurons in the aging brain" Science 1997 278: 412-419
- 18.- Berg R. et al. " Clinicopathologic studies in cognitively healthy aging and Alzheimer disease " Arch.Neurol. 1998 55:326-335
- 19.- Schmitt F. et al. "Preclinical AD revisited: neuropathology of cognitively normal older adults" Neurology 2000 55: 370-376
- 20.- Goldman W.P. et al. "Absence of cognitive impairment or decline in preclinical Alzheimer's disease" Neurology 2001 56: 361-367
- 21.- Hatanpaa K. et al. "Neuronal activity and early neurofibrillary tangles in Alzheimer disease" Ann.Neurol. 1996 40: 411-420
- 22.- Rinne Juba et al. "Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson disease: Fluorodopa PET study"

- Arch. Neurol. 2000 57: 470-475
- 23.- Cahill L. et al. "Modulation of memory storage"
Curr. Opin. Neurobiol. 1996 &: 237-242
- 24.- Kuhl De et al. "In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease and Parkinson disease"
Ann.Neurol. 1996 40: 339-410
- 25.- Davis K. et al. "Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer disease"
JAMA 1999 281: 1401-1406
- 26.- Backman L et al. "Brain regions associated with episodic retrieval in normal aging and Alzheimer disease."
Neurology 1999 52: 1861-1870
- 27.- Kaye J. "Healthy Brain Aging"
Arch. Neurol. 2002 59:1721-1724
- 28.- Hamerman D. "Focus on cell senescence as a basis for aging"
JAGS 2003 53:901-902
- 29.- Fosset M. "Telomerase and aging cell"
JAMA 1998 279: 1732-1735
- 30.- Drachman D. "Aging and the Brain: A New Frontier"
Ann.Neurol. 1997 42: 819-828
- 31.- Finch C. & Tanzi R. "Genetics and Aging"
Science 1997 278: 407-411
- 32.- Cummings J. "Dementia: The failing brain"
Lancet 1995 345: 1481-1484
- 33.- Mangone C.A. et al. "Demencia. Enfoque multidisciplinario".
Ed. Sagitario 1997
- 34.- Petersen R. Et al. " Mild Cognitive Impairment"
Arch. Neurol. 1999 56: 303-308
- 35.- Sramek J.J. et al. " Mild Cognitive Impairment: emergin therapeutics"
Ann.Pharmacother. 2000 34: 1179-1188
- 36.- Small S.A. et al " Selective decline in memory function among healthy elderly"
Neurology 1999 52: 1392-1396
- 37.- Small S.a. et al. " Differential regional disfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer disease"
Ann.Neurol. 1999 45: 466-472
- 38.- Johanson B, Zarit S. " Early cognitive markers of incidence of dementia and mortality: a longitudinal population based study of the older olds"
Int.J. Geriatr. Psychiatry 1997 12: 53-59
- 39.- Ritchie K. " Mental status examination of an exceptional case of longevity: J.C. aged 118"
Br.J. Psychiatry 1995 166: 229-236
- 40.- Fritsch T. et al. "Aging and the human neocortex"
JAGS 2005 55:1-6
- 41.- Close J. Et al " Prevention of falls in the elderly trials {PROFET}: a randomized controlled trial"
Lancet 1999 353: 93-97
- 42.- Sakakisaro R. Et al> Urinary function in elderly people with and without leucoaraiosis: relation to cognitive and gait function"
L. Neurol.Neurosurg. Psychiatry 199967: 658-660
- 43.- Doty RL et al. "Smell Identification Ability: Changes with Age"
Science 1984 226:1441-1443
- 44.- Woodruff-Pak DS "Neuropsychology of Aging" Malden Mass
Blackwell 1992
- 45.- US Bureau of Census- Statistical Abstracts of the US 1990
-

Washington DC US Government Printing Office

46.- Carstensen LL "Social and Emotional patterns in the Adulthood: support for a socioemotional selectivity theory"

Psychol. Aging 1992 7: 334-338

47.- Jack B.R. et al. " Prediction of Alzheimer disease with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment"

Neurology 1999 52: 1397-1403

48.- Salat D. et al. "Prefrontal gray and white matter volumes in healthy aging and Alzheimer disease"

Arch. Neurol. 1999 56; 338-344

49.- Gabrielli H.G., Gandolfo C., Kakasu B. "Perdida de Memoria: Cuantificación del deterioro bioeléctrico por medio del Mapeo Cerebral con correlación tomográfica y neuropsicológica" SEMCOSIM 1994 Soc. Arg. de Neurociencias. AMA.

50.- Devanand D.P. et al. " Unrecognized olfaction deficit linked to Alzheimer´s disease risk"

Am.J.Psych. 2000 157: 1399-1405

51.- Erkinjuntii T. et al. "The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia"

N.Eng,J.Med, 1997 337: 1767-1774

52.- Sanchez R.G. "Demencia, Envejecimiento y Neuroepidemiología"

Archivos de Neurobiología 1990 53: 159-161

53.- Bowen J. et al. "Progression to dementia in patients with isolated memory loss" Lancet 1997 349: 763-765

54.- Mackinnon ÑMulligan R. " Combining cognitive testing and informant report to increase accuracy in screefening for dementia"

Am. J. Psychiatry 1998 155: 1529-1535

55.- Masur D.M. et al. "Neuropsychological prediction of dementia and absence of dementia in healthy elderly persons"

Neurology 1994 44: 1427-1432

56.- Rubin E. Et al. " A prospective study of cognitive funtion and onset of dementia in cognitively healthy elders"

Arch.Neurol. 1998 55: 1226-1232

57.- Jacobs D.M. et al. "Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease"

Neurology 1995 45: 957-962

58.- Chen P. et al. "Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain non demented"

Neurology 2000 55: 1847-1853

59.- Hayman B.T. et al. "Apolipoprotein E and cognitive changes in an elderly population"

60.- Hwang T. et al. "Mild Cognitive Impairment is associated with neuropsychiatric symptoms"

Alz.Dis. Assoc.Disord. 2004 18:17-21

61.- Copeland M.P. et al. "Psychiatric Symptomatology and prodromal Alzheimer Disease"

Alz. Dis.Assoc.Disord. 2003 17: 1- 8

62.- Johnson K.A. et al. " Preclinical prediction of Alzheimer disease using SPECT"

Neurology 1998 50: 1563-1571

63.- Reed B.R. "Memory failure has different mechanisms in subcortical stroke and Alzheimers disease"

Ann.Neurol. 2000 48:275-284

64.- Reiman E. et al " Hippocampal volumes in cognitively normal persons at genetic risk for Alzheimer disease"

Ann.Neurol. 1998 44: 288-291

65.- Carr D.B. "The value of informant versus individual's complaints of memory impairment in early dementia"

Neurology 2000 55:1724-1726

-
- 66.- Hogan D.B. Eby E.M. "Predicting who will develop dementia in a cohort of Canadian seniors"
Can.J.Neurol.Sci. 2000 27: 17
- 67.- Geerlings M. et al. " Association between memory complaints and incident Alzheimer's disease in elderly people with normal baselina cognition"
Am.J.Psychiatry 1999 156: 531-537
- 68.- Junker C. et al. "Are memory compleints predictive of dementia? A review of clinical and population based studias"
Int.J.Geriatr.Psychiatry 2000 15: 983-991
- 69.- Gale C. et al. " Cognitive impairment and mortality in a cohort of elderly people"
B.M.J. 1996 312: 608-611
- 70.- Baldereschi M. et al. "Dementia is a major predictor of mortality among the italian elderly"
Neurology 1999 52: 709-713
- 71.- Rockwood K. et al. "Diagnosis of vascular dementia: Consortium of Canadian centers for clinical research consensus statement"
Can. J. Neurol. Sci. 1994 21: 358-364
- 72.- Meyer J.S. et al. " Risk factors for cerebral hypoperfusion, mild cognitive impairment and dementia" Neurobiol.Aging 2000 21: 161-169
- 73.- Ross G.W. et al. "Characterization of risk factors for vascular dementia"
Neurology 1999 53: 337-343
- 74.- Østbye T. et al. "Mortality in the elderly Canadians with and without dementia"
Neurology 1999 52: 521-526
- 75.- Curb J. et al. "Longitudinal association of vascular and Alzheimer dementias, diabetes and glucose tolerance"
Neurology 1999 52: 971-975
- 76.- Forette F. et al. "Prevention of dementia in randomized double blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe(Syst-Eur) trial"
Lancet 1998 352: 1347-1341
- 77.- Aevarsson O. et al. "Seven year survival rate after age 85 years"
Arch.Neurol. 1998 55: 1226-1232
- 78.- Rowe J. "Geriatrics, Prevention and the remodeling of Medicare"
N.Eng.J.Med. 1999 340: 720-721
- 79.- Vita A. et al. "Aging, health risks and cumulative disability"
N.Eng.J.Med. 1998 338: 1036-1041
- 80.- Schofield P. et al. "Association of subjective memory complaints with subsequent cognitive decline in community-dwelling elderly individuals with baseline cognitive impairment"
Am. J. Psych. 1997 154: 609-615
- 81.- Yamada M. et al. "Apolipoprotein E genotype in elderly non demented subjects without senile changes in the brain" Ann.Neurol. 1996 40: 243-245
- 82.- Yasuda M, et al. "Apolipoprotein E E4 allele and whole brain atrophy in late onset Alzheimer disease"
Am. J. Psych. 1998 155: 779-789
- 83.- Breitner J.C. et al. "ApoE ϵ 4 count predicts age when prevalence of Alzheimer disease increases, then declines"
Neurology 1999 53: 321-331
- 84.- Weiner H.L. et al. "Nasal administrationof amyloid peptidedecreases cerebral amyloid burden in a mouse model of AD"
Ann.Neurol. 2000 48: 567-579
- 85.- Cummings J.L. et al. "Alzheimer disease.Etiologies,pathophysiology, cognitive reserve and treatment opportunities"
Neurology 1998 51(Suppl. 1): S2-S17
- 86.- Patterson C. & Rosenthal C. "Living a little more dangerously"
Lancet 1997 350: 1164-1165

-
- 87.- Flick Y.C. et al.. "Ethical concerns in the use of palliative drug treatment for Alzheimer's disease"
J.Neuropsych. Clin.Neuroscience 1996 8: 202-207
- 88.- Kramer A. "Health care for elderly persons. Myths and realities"
N.Eng.J.Med. 1995 332: 1027-1029
- 89.- Melzer D. et al. "Profile of disability in elderly people: estimates from a longitudinal population study"
B.M.J. 1999 318: 1108-1111
- 90.- Knopman D.S. et al. "Nursing home placement is related to dementia progression"
Neurology 1999 52: 714-718
- 91.- Norton A. "Old men forget"
BMJ 1981 283: 1201-1202
- 92.- Friedrich M.J. "Biomedical Secrets of exceptional Old Age"
JAMA 2002 268:2247-2253
- 93.- Larson E. "Illnesses causing dementia in the very elderly"
N.Eng.J.Med. 1993 328: 203-205
- 94.- Galbraith J.K. "Growing old gracefully"
N.Eng. J.Med. 1994 311: 484-485]
- 95.- Stolfi M. "Demencia"
Diagnostico en Neurociencias 1998 Marzo: 25-27
- 96.- Alvarez J. "Is not a matter of numbers"
World Health Forum 1995 16: 361-362
- 97.- Cheston R, Bender M. "Brain, minds and selves: changing conceptions of the losses involved in dementia"
- 98.- Gordon M. "Is the best yet to be ?"
Lancet 1997 350: 1167-1168