



POTENCIALES EVOCADOS Y PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS EN EL DETERIORO
COGNITIVO LEVE PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE LA DEMENCIA ALZHEIMER

TESIS DE GRADO

LINDSAY LORENA ASCENCIO HERNANDEZ

HUGO FERNANDO URQUINA SANCHEZ

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE PSICOLOGIA

NEIVA

2005

POTENCIALES EVOCADOS Y PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS EN EL DETERIORO
COGNITIVO LEVE PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE LA DEMENCIA ALZHEIMER

DIRECTOR DE INVESTIGACION:

MARIO ALFREDO PARRA RODRÍGUEZ

MD, MG, NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

INVESTIGADORES:

LINDSAY LORENA ASCENCIO HERNANDEZ

HUGO FERNANDO URQUINA SANCHEZ

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE PSICOLOGIA

GRUPO DE INVESTIGACION DNEUROPSY

INSTITUTO SURCOLOMBIANO DE NEUROCIENCIAS

NEIVA

2005

NOTA DE ACEPTACIÓN

JURADO

FIRMA PRESIDENTE DE

FIRMA JURADO

FIRMA JURADO

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto fue posible gracias al apoyo incondicional de todo un equipo de profesionales y estudiantes que intervinieron en distintas etapas del proceso investigativo, a Maria Piedad Gooding quien desde el inicio sabiamente nos oriento, a Mario Alfredo Parra coordinador, mentor y responsable de toda la producción intelectual resultante, al grupo **Dneuropsy** por acogernos y brindarnos su amistad y conocimiento, al instituto surcolombiano de neurociencias por facilitarnos la infraestructura y el soporte técnico, a Iván Joya, y al grupo de electrónica de la universidad Surcolombiana por resolver los diversos enredos tecnológicos.

En fin a todos los que comprendieron las dimensiones y alcances de este proyecto y nos ofrecieron en el momento justo un espaldarazo, un consejo y su sonrisa.

DEDICATORIA

A mis padres, Gladis y Jorge por su compañía y espera incondicional, a mis hermanas por acompañarme durante este trayecto

Lindsay Lorena Ascencio

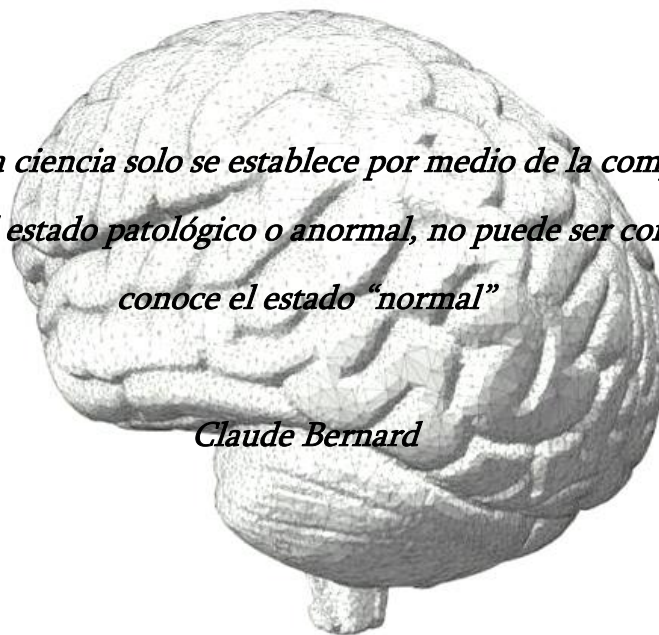
Toda mi labor va en ofrecimiento a mis padres Fabio Urquina y Susana Sánchez, de igual forma agradezco a mis hermanos y al selecto grupo de amigos y compañeros que enriquecen mis ideales y filosofía de vida

Hugo Fernando Urquina

De nuestra parte un sentido agradecimiento al Dr. **Mario Alfredo Parra** por habernos honrado con la oportunidad de recibir su apoyo, sabiduría y calidad humana.

Debido a que la ciencia solo se establece por medio de la comparación, el conocimiento del estado patológico o anormal, no puede ser conocido si no se conoce el estado "normal"

Claude Bernard



1. RESUMEN

Introducción:

Según estudios demográficos, en Colombia, el número de ancianos se duplicará en un lapso de solo 23 años, pasando de 1.758.000 personas en 1985 a 3.500.000 en el 2008, para llegar

a ser el 12,8% (6.606.000) de la población total del país en el 2025 (MS, 1997). Estudios epidemiológicos prospectivos de envejecimiento demuestran que el anciano normal permanece normal aun hasta edades muy avanzadas, distinguiéndose claramente de aquellos que, por el contrario, declinan intelectualmente en relación con cambios patológicos cerebrales.

Un continuo desde el envejecimiento normal al patológico puede distinguirse cuando se evalúan ancianos de diferentes edades que sobrepasan los 60 años. Es precisamente este rango del espectro de la vida el cual representa un sector de interés para la investigación sobre los mecanismos cerebrales que conllevan a la neurodegeneración y finalmente a la Demencia Tipo Alzheimer (DTA). Aunque no son claras las bases biológicas del proceso de deterioro cognoscitivo en el envejecimiento, varias condiciones como el déficit cognoscitivo leve, se han asociado con etapas iniciales de demencia y con aumento significativo del riesgo para desarrollar la DTA.

Objetivos:

Por tal razón el presente trabajo fue diseñado para determinar el grado de sensibilidad y especificidad de los potenciales evocados cognitivos (p300) en relación con las pruebas Neuropsicológicas en pacientes con deterioro cognitivo leve de la ciudad de Neiva, como método de predicción y detección temprana de la demencia tipo Alzheimer”

Métodos:

10 sujetos normales, 10 pacientes con Demencia Tipo Alzheimer leve y 10 con Déficit cognitivo leve participaron en la presente investigación. Se le aplicó una Batería Neuropsicológica que explora 5 esferas cognitivas. Se obtuvieron además los Potenciales Relacionados a Eventos Cognitivos P300 en los sujetos en estudios. Se determinaron la

Sensibilidad y Especificidad de ambos métodos como posibles indicadores tempranos de deterioro cognitivo.

Resultados:

Tal como reporta la literatura, las pruebas Neuropsicológicas demostraron ser herramientas de gran Sensibilidad para detectar la DTA aun en estadíos iniciales. Este método demostró ser más sensible que la Onda P300 tanto para sujetos dementes como con DCL. Aun así, la latencia de la P300 en Pz refleja valores de sensibilidad que ubican a esta variable dentro de las herramientas a tener en consideración en los instrumentos diseñados para la detección temprana de la DTA.

Conclusiones:

Los resultados muestran como la pruebas Neuropsicológicas se mantienen como principales herramientas de evaluación del deterioro cognitivo en pacientes susceptibles de padecer o ser diagnosticados con DTA. Los componentes electrofisiológicos como la Latencia de la P300, principalmente en el dipolo Central (PZ) deben ser incluidos en los protocolos diseñados para la detección temprana de deterioro cognitivo en el curso de la neurodegeneración.

1.1 ABSTRACT

Introduction:

According to demographic studies in Columbus, aged people will duplicate in about 23 years, raising from 1.758.00 in 1985 to 3.500.00 in 2008 to reach the number of 6.606.000 in 2025 (28.8% of all population). Prospective epidemiological studies on aging have demonstrated that normal aged person remain normal until they reach very old age, distinguishing from those who clearly decline intellectually due to pathological brain changes.

A continuum from normal to pathological aging can be determined when aged people belonging to different age groups, above 60 years, are evaluated. And this is the period of life which represents the more interesting lapse for assessing brain mechanisms underlying neurodegeneration toward dementia syndromes, especially Dementia of Alzhiemer Type (DAT). Despite the biological basis of cognitive decline in aged people are still unclear, several condition such as Mild Cognitive Impairment have been associated to the earlier steps into neurodegenerative sequences.

Purposes:

For this reason, current work was designed to determine the degree of sensitivity and specificity of Neuropsychological Tests and Event Related Potential P300 in assessing MCI patients when trying to detect DAT in a group of aged people of Neiva.

Methods:

Ten normal aged people, 10 diagnosed as DAT and 10 MCI participated in current research. A Neuropsychological Battery was used which assessed five cognitive areas. P300's ERPs was obtained in each subject. The sensitivity and specificity of both techniques were calculated and evaluated in each group.

Results:

As has been documented, Neuropsychological techniques were sensitive tools for detecting DAT even at early stages of cognitive decline. This method showed higher sensitivity values when compared with P300 variables for both, DAT and MCI. Nevertheless, P300 latency at Pz seems to be a valid variables which must to be taken into account for further protocols designed to detect DAT at presymptomatic stages.

Conclusions:

The results showed that Neuropsychological tests remains as the most sensitive techniques for the early detection of DAT. A new variable arose, P300 latency, which also demonstrated a high sensitivity when searching for cognitive decline as early sign toward neurodegenerative dementia, the DAT.

2. GLOSARIO

AMPLITUD: Es un parámetro de medición característico de la P300, deriva de ejercicios atencionales en donde el sujeto permanece expectante frente a ciertos estímulos.

AVD: la escala de **Actividades de la Vida Diaria**, es una evaluación de tipo instrumental, creada por Lawton y Brody que valora el estado funcional del paciente y su independencia física y cognoscitiva en contextos inmediatos.

BATERIA NEUROPSICOLOGICA: Compilación de diversas pruebas que evalúan funciones específicas y que por su unión permiten obtener un diagnóstico integral y profundo acerca de los diversas esferas cognoscitivas valoradas.

DCL: el “**Déficit Cognitivo Leve**” es una entidad clínica muy difusa que describe a sujetos mayores de 60 años, que sufren alteraciones cognitivas muy ligeras para considerarse demencia, pero suficientemente importantes como para

diferenciarles de sujetos normales y delimitar el inicio de un proceso neurodegenerativo.

EA (DTA): la **Demencia o Enfermedad tipo Alzheimer** es un cuadro clínico que genera la degradación paulatina de las funciones cognoscitivas, se manifiesta tempranamente con pérdida de memoria, y progresivamente con alteraciones del lenguaje, ubicación temporal, y una pérdida progresiva de la autonomía.

ELECTRODO: es un elemento de conducción eléctrica el cual se posiciona en diversas partes del cuerpo con el fin de captar ondas o respuestas eléctricas tanto corporales como cerebrales.

EN: El **Envejecimiento Normal** se refiere a la ausencia de deterioros o alteraciones cognitivas y funcionales en la edad adulta.

ESPECIFICIDAD: es la capacidad de un instrumento para identificar pacientes sanos entre los que verdaderamente no lo están (falsos positivos).

KRUSKALL-WALLIS: Método estadístico no paramétrico utilizado para realizar análisis de Varianza en muestras reducidas.

LATENCIA: es un índice de medición de la P300 el cual puntúa el tiempo en milisegundos que tarda en aparecer la onda cognitiva. (Generalmente alrededor de los 300 milisegundos para sujetos normales)

ODD-BALL: se considera el parámetro ideal de estimulación para la obtención de los potenciales evocados cognitivos, consiste en la presentación aleatoria de un estímulo infrecuente el cual debe detectarse (30% de aparición), frente a un estímulo frecuente o de mayor porcentaje de aparición (70%).

P300: Es una onda de polaridad positiva generada en la corteza cerebral, la cual alcanza su máxima amplitud en torno a los 300 milisegundos, se obtiene a partir de paradigmas en los que se combina al menos dos estímulos de forma aleatoria.

QF: Escala que evalúa los Trastornos de memoria referidos por un familiar

QP: Escala que evalúa los Trastornos de memoria referidos por el paciente

SENSIBILIDAD: es la capacidad de un instrumento para detectar a los verdaderamente enfermos

SISTEMA INTERNACIONAL 10-20:
Ubicación de campos magnéticos cerebrales en los cuales se obtienen respuestas de actividad cerebral a través de electrodos situados en la región parietal (Pz) y Frontal (Fz)

TARGET: Dentro de un ejercicio de espectancia es el estímulo infrecuente que debe ser identificado por el sujeto en estudio.

3. TABLA DE CONTENIDO

Nomenclatura	Pag.	
1	RESUMEN	1
1.1	ABSTRACT	3
2	GLOSARIO	5
3	TABLA DE CONTENIDO	7
4	ÍNDICE DE TABLAS	10
5	ÍNDICE DE GRÁFICOS	11
6	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
7	OBJETIVOS	16
7.1	General	16
7.2	Específicos	16
8.	ANTECEDENTES	17
9.	JUSTIFICACIÓN	22
10.	MARCO TEÓRICO	24
10.1	Continuum cognitivo desde la normalidad hasta lo patológico	24
10.1.1	Envejecimiento Normal	24
10.1.2	Deterioro Cognitivo Leve	25
10.1.3	Detección Del Deterioro Cognitivo Leve	31
10.1.4	Déficit Cognitivo Leve y Demencia	32
10.1.5	Demencia	33
10.1.6	¿Que es la demencia tipo Alzheimer?	35
10.1.7	Anatomía patológica del cerebro en demencia Alzheimer	37
10.1.8	Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer	39
10.2	Pruebas neuropsicológicas diagnósticas procesos neurodegenerativos	42
10.2.1	Mini examen del estado mental	43
10.2.2	Escala del Estado Funcional (AVD Lawton Y Brody)	45

10.2.3	Escala de Depresión Geriátrica Yesavage	46
10.2.4	Batería neuropsicológica	46
10.3	Marcadores biológicos	47
10.3.1	Pruebas neurofisiológicas diagnósticas de la EA.	49
10.3.2	Potenciales evocados	49
10.3.3	Potenciales evocados exógenos y endógenos	50
10.3.4.	Potenciales exógenos utilidad clínica conocida	51
10.3.5.	Potenciales evocados endógenos o cognitivos (P300)	51
10.3.6.	Utilidad clínica de la P300	55
10.3.7.	P300 en deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer	55
10.3.8.	Generadores de la P300	56
10.3.9.	Metodología de la aplicación de la P300	58
10.3.10.	Parámetros de la medición de la P300	58
10.3.11.	Latencia	58
10.3.12.	Amplitud	59
10.3.12.1	Probabilidad categoría de estímulo y espectancia	60
10.3.13.2.	Demanda de recursos por al tarea	60
10.3.14.3.	Detección de la señal y confianza en la decisión	61
10.3.15.4.	Significancia del estímulo	61
10.3.16.5.	Relevancia del estímulo	62
11.	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	63
12.	HIPÓTESIS	66
13.	DISEÑO METODOLÓGICO	67
13.1	Población	69
13.2	Muestra	69
13.3.	Criterios de inclusión de sujetos normales	70
13.4.	Criterios de inclusión pacientes con posible deterioro cognitivo leve	71
13.5.	Criterios de inclusión pacientes con posible DTA	71

13.6.	Técnicas e instrumentos	72
13.7.	Métodos de análisis	74
14.	ASPECTOS ÉTICOS	76
15.	RESULTADOS	78
16.	DISCUSION DE RESULTADOS	103
17.	CONCLUSIONES	108
18.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍAS	110
19.	ANEXOS	119
19.1	Consentimiento informado	120
19.2	Batería Neuropsicológica.	124

4. ÍNDICE DE TABLAS

1. Factores protectores y de riesgo para la EA según estudios epidemiológicos	38
2. clasificación de la demencia Alzheimer	39
3. Pruebas para la exploración neuropsicológica	47
4. Operacionalización de variables	63
5. Valores de edad, escolaridad y resultados de las escalas por grupos de estudio.	80
6. Resultados del análisis T para muestras independientes de diferencias	
Entre grupos en estudio a través de las escalas de evaluación para demencia	81
7. Resultados de la estadística descriptiva y del análisis de varianza no paramétrico	
kruskal-wallis de las variables neuropsicológicas en CN, CDL y DTA	82
8. Resultados de la estadística descriptiva y del análisis de varianza no paramétrico	
kruskal-wallis de las variables de la p300 en CN, CDL y DTA	85
9. Especificidad y sensibilidad de las variables de la p300	96
10. Sensibilidad y especificidad de las variables que analizan la esfera de la atención	96
11. Sensibilidad y especificidad de las variables que analizan la esfera de la memoria	97
12. Sensibilidad y especificidad de las variables que analizan la esfera del lenguaje	98
13. Sensibilidad y especificidad de las variables que analizan praxias constructivas	99
14. Sensibilidad y especificidad de las variables que analizan las funciones frontales	99
15. Sensibilidad y especificidad de las distintas esferas de la evaluación neuropsicológica	100
16. Reportes de estudios de sensibilidad y especificidad de las pruebas neuropsicológicas	
y la P300 en la detección de la DTA	106

5. ÍNDICE DE GRÁFICOS

1. Transición desde el envejecimiento normal hasta EA	28
2. Heterogeneidad del DCL	30
3. Proceso diagnóstico llevado a cabo para confirmar la presencia de demencia	35
4. Prevalencia de la EA según datos epidemiológicos	37
5. Potenciales evocados auditivos, visuales y somatosensoriales	50
6. Localización de los electrodos, sistema internacional 10/20	57
7. Diseño experimental	68
8. distribución por género	78
9. Distribución por edades	78
10. Distribución por escolaridad	79
11. Distribución por estrato socio económico	79
12. Comportamiento de las variables neuropsicológicas y de las escalas de funcionamiento en los tres grupos estudiados (media de las variables)	84
13. Latencia del dipolo frontal y parietal de componente p300 en CN, con DCL y DTA leve	86
14. Amplitud del dipolo frontal y parietal de componente p300 en CN, con DCL y DTA leve	86
15. Componente p300 registrado en los dipolos frontal y parietal en sujeto control	88
16. Componente p300 registrado en los dipolos frontal y parietal en sujeto déficit cognitivo leve	88
17. Componente p300 registrado en los dipolos frontal y parietal en sujeto probable DTA	89
18. Componente p300 registrado en el dipolo parietal en CN, con DCL y DTA	90

19. Componente p300 registrado en el dipolo frontal en CN, con DCL y DTA leve	91
20. Distribución de las latencias del componente p300 registrado en FZ en los CN y DCL en relación al área de normalidad definida por el grupo control.	92
21. Distribución de las latencias del componente p300 registrado en Pz en los CN y DCL en relación al área de normalidad definida por le grupo control.	93
22. Distribución de las amplitudes del componente p300 registrado en Pz en los CN y DCL en relación al área de normalidad definida por el grupo control.	94
23. Sensibilidad y especificidad de la p300 y las pruebas neuropsicológica analizadas a través de las esferas cognitivas y los parámetros del componente electrofisiológico	95
24. Sensibilidad y especificidad global de la p300 y las pruebas neuropsicológica	101
25. Sensibilidad y Especificidad Global de la P300 y las Pruebas Neuropsicológica	102

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente existe en el mundo un progresivo incremento de la expectativa de vida de los adultos mayores de 65 años debido a los avances científicos y de salud pública (Weiss R. 1997), situación que fuerza un cambio en la pirámide poblacional para los próximos años, esto implica que cada vez sean más numerosos los sujetos en adultez que las personas jóvenes, lo que crea un grupo mayor de sujetos potencialmente susceptibles a padecer un síndrome demencial en comparación con épocas anteriores.

Según Ostrosky-Solís (et al. 2001) en su estudio de detección del deterioro cognoscitivo y demencia leve en población mexicana, en 1993 la expectativa de vida en un país en vías de desarrollo era de 43 años mientras que en un país desarrollado era de 71 años para hombres y 78 para mujeres. Actualmente se calcula que las cifras de expectativa de vida son muy cercanas a los 78 años.

En América Latina se espera un incremento de 6.4% a 10.8% de la población mayor de 60 años, (Datos Organización Panamericana de la Salud, reporte 1990). De igual forma se estima que para el año 2025 existirán aproximadamente 94 millones de gerontes, lo que predeciría un rápido crecimiento mundial de los casos de demencia.

La perspectiva actual hacia la cual van dirigidos los estudios de demencia, encuentran una dificultad no evasible en la práctica clínica habitual dentro de las disciplinas afines a la neuropsicología, consiste en la falta de criterios sensibles y específicos a la hora de diagnosticar hábilmente entre la normalidad y los procesos neurodegenerativos propios de la demencia y particularmente de la enfermedad de Alzheimer (EA) en estadios incipientes.

Esta enfermedad descrita por Alois Alzheimer en 1901 ha ingresado recientemente al campo de la salud pública contemporánea, en pocos años se ha constituido como una de las más importantes afecciones neurológicas del planeta y según algunas estadísticas no generalizables aunque no menos importantes, corresponde a la tercera causa de mortalidad después de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer (Montañés P. Jacquier M. Suárez R 2000).

La EA genera la degradación paulatina y sistemática de las funciones cognitivas, produce tempranamente pérdida de la memoria y progresivamente alteraciones del lenguaje, la ubicación espacio-temporal, disminuyendo la capacidad para pensar, alterando el juicio y generando cambios conductuales y de la personalidad, estas discapacidades psicofísicas llevan a una pérdida progresiva de la autonomía y a la muerte en algunos años. (Montañés P. 2000).

El proceso neurodegenerativo de la demencia resulta ser irrefrenable mostrando una rápida y progresiva evolución. Si le sumamos a esto la ausencia de herramientas diagnósticas sensibles y específicas para la temprana detección de la enfermedad así como los mitos que derivan de las interpretaciones que la población normal le da a los síntomas iniciales de la demencia se puede reconocer la magnitud de esta problemática.

Estudios recientes han demostrado que los procesos neurodegenerativos revisten un comportamiento de continuidad, el cual transita progresivamente por diferentes etapas que preceden el establecimiento final de los cuadros demenciales. Una de estas etapas representa una transición o paso intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia y es el **déficit cognitivo leve (DCL)**, entidad clínica en la cual se instauran una serie de modificaciones o

síntomas, los cuales demarcan el establecimiento de un proceso neurodegenerativo convirtiéndose por tanto en un espectro o foco de atención para la investigaciones en la EA.

Bajo estas circunstancias se hace necesario implementar estrategias diagnosticas que permitan identificar la sutil pero significativa sintomatología descrita en el DCL, facilitando el despliegue de promisorios tratamientos farmacológicos y terapias cognitivas, para este fin los pruebas neurofisiologicas como los potenciales evocados cognitivos y las baterías neuropsicológicas, han empezado a incursionar en la investigación de esta entidad y se perfilan como marcadores precoces con alta precisión diagnostica para las alteraciones cognitivas tempranas propias de los procesos neurodegenerativos.

Es por todo lo anterior que este estudio intenta rebasar el contradictorio y escaso referente conceptual existente en torno a las utilidad diagnostica de los marcadores biológicos P300, en comparación con el desempeño de una batería neuropsicológica en función de los umbrales de sensibilidad y especificidad alcanzables por cada herramienta, en pacientes controles, con deterioro cognitivo leve y Alzheimer incipiente.

7. OBJETIVOS

7.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar el grado de sensibilidad y especificidad de los potenciales evocados cognitivos (P300) en relación con las pruebas neuropsicológicas en sujetos normales, pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) y con **demencia tipo Alzheimer** en fase leve de la ciudad de Neiva, como método de predicción y detección temprana de la EA.

7.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir el nivel de sensibilidad y especificidad de las pruebas neuropsicológicas en sujetos control normales, pacientes con DCL y con EA en fase leve.
- Determinar el nivel de sensibilidad y especificidad de los potenciales evocados P300 en sujetos controles normales, pacientes con DCL y con EA en fase leve .
- Comparar los resultados obtenidos entre las pruebas neuropsicológicas y el registro de los potenciales evocados cognitivos definiendo los umbrales de sensibilidad y especificidad alcanzables por cada uno de los componentes.
- Postular los resultados obtenidos mediante el uso de los parámetros neuropsicológicos-neurofisiológicos como marcadores tempranos de un proceso neurodegenerativo asociado a la EA.

8. ANTECEDENTES

En el campo de la investigación científica uno de los fenómenos mas estudiados resulta ser el cerebro y su funcionamiento general, el cual aun hoy es por muchos aspectos inquietante y desconocido, mucho más mas si inscribimos en la amplia panorámica de las neurociencias y la investigación cerebral nuevos retos, como resultan serlo las enfermedades neurodegenerativas, que sumadas a los estilos de vida, estructura e implicaciones socioculturales contemporáneas, amenazan en convertirse en epidemias arrolladoras para la salud publica y la calidad de vida.

Haciendo énfasis en los procesos neurodegenerativos se encuentran gran variedad de estudios y avances alentadores para la población que requiere intervención temprana, preventiva o paliativa. Uno de los grupos en riesgo y hacia el cual se invierte gran cantidad de aportes económicos e intelecto especializado es al que padece la EA la cual siendo la causa mas frecuente de demencia en el adulto mayor, aflige aproximadamente a 20 millones de casos en el mundo y se proyecta que para el año 2040 debido a factores sociodemográficos esta cifra tendera a incrementarse y otros 5 millones de personas mas la sufrirán (Fracaro M. 2001).

En Colombia existen alrededor de 100.000 casos calculados, y se evidencia también la tendencia mundial al envejecimiento poblacional, para el periodo comprendido entre 1973-1985 la población total del país creció en un 2.5%, mientras que el grupo de ancianos tuvo un crecimiento de 4.0%, llegando a la cifra de 1.640.692 personas, según los cálculos del Instituto Nacional de Salud (1991).

Según estudios demográficos, en Colombia, el número de ancianos se duplicará en un lapso de solo 23 años, pasando de 1.758.000 personas en 1985 a 3.500.000 en el 2008, para llegar a ser el 12,8% (6.606.000) de la población total del país en el 2025 (Ministerio de Salud, 1997). Igualmente, la esperanza de vida en Colombia ha aumentado hasta los 71 años, lo que indica que en cuatro décadas, ha aumentado 20 años (Weiss, 1997).

Por tal motivo conocer la prevalencia de las demencias y en particular de la EA, es indispensable para tener una orientación en cuanto a la magnitud del problema y poder elaborar estrategias y planes de atención acordes con la situación local, así mismo, así mismo los indicadores sociodemográficos de demencia son bastante homogéneos a nivel mundial no esperándose comportamiento distinto en nuestro país.

Existen diversas formas clínicas de la EA, en Colombia se han estudiado pacientes con esta enfermedad o grupos familiares muy específicos con formas autosómicas dominantes, como es el caso de la genealogía antioqueña descrita por Lopera y Cols (1994, 1997) aunque existe gran carencia de estudios con base poblacional en Colombia.

El estudio realizado por el grupo GENECO (datos no publicados citados en Montañés P. 2000) informo una prevalencia baja de demencias pero con el gran limitante de haber podido evaluar en la fase II del estudio tan solo el 50% de las personas detectadas como sospechosas de demencia después del tamizado. Sin embargo el tener un bajo nivel educativo se está afirmando como un factor de riesgo de demencia en múltiples estudios y diversos entornos (Francia, Italia, España) y este es el caso de una fracción significativa de la población colombiana de edad avanzada.

En Latinoamérica es poco lo que se conoce con respecto a los factores de riesgo ambientales y los determinantes genéticos de la EA, y es por esto que el estudio del grupo de neurociencias de Antioquia previamente citado resulta tan importante puesto que confirmó la existencia de una asociación alta entre EA tanto familiar como esporádica y el alelo E4 del gen APOE al igual que una relación marcada entre los casos de deterioro cognitivo leve que hacen una transición hacia la EA.

Recientemente y alterno al estudio de las demencias, los científicos se han enfocado en la vinculación entre el envejecimiento normal y los síntomas iniciales de la EA y el eslabón en este cambio de la memoria es llamado DCL termino introducido en 1990, para definir la situación clínica de declinar cognitivo que no llega a ser por intensidad demencia y que se estima no estar originado por la edad sino por una patología subyacente, trata de definir un grupo de pacientes que presentan un aumento del riesgo de evolución a demencia y de hecho muchos pacientes con EA muy inicial pasarían por esta etapa (Flicker C, Ferris SH, Reinsberg B, 1991).

Las personas con DCL tienen problemas continuos de memoria pero no presentan otras pérdidas como la confusión, o la dificultad con el lenguaje, y aunque persiste cierta controversia en lo referente a la caracterización clínica de los sujetos portadores de este síndrome e incluso en la validación del concepto, la dificultad mayor radica en la aplicabilidad del diagnóstico puesto que impartirlo exige la distinción entre CN y pacientes con alteraciones cognitivas muy sutiles y con la ayuda de herramientas convencionales y de poca precisión.

Es importante mencionar que en 1997/98 se realizó un consenso en México sobre el síndrome de deterioro intelectual con la finalidad de definir a este grupo. Se calcula que aproximadamente el 30% de la población mayor de 65 años cae en este grupo sin cumplir criterios estrictos de demencia, es decir presentan una funcionalidad de la memoria por debajo de una desviación estándar del rendimiento amnésico de una población de sujetos jóvenes (Gutiérrez L, 1996).

De esta manera científicos están llevando a cabo estudios sobre el Deterioro de la Memoria y su envejecimiento para corroborar de manera específica si el diagnóstico temprano y el tratamiento del DCL podría prevenir o retardar una mayor pérdida de memoria incluyendo el desarrollo de la EA; puesto que en estudios epidemiológicos prospectivos de envejecimiento se demuestra que el anciano normal permanece normal aun hasta edades muy avanzadas, distinguiéndose claramente de aquellos que, por el contrario, declinan intelectualmente en relación con cambios patológicos cerebrales, esta premisa supone que las quejas de memoria en el adulto mayor no presupone normalidad sino, por el contrario, enfermedad (Otero J. Scheitler L. 2003).

Por otra parte el diagnóstico de la EA es un procedimiento que normalmente se realiza cuando los síntomas de la entidad son evidentes y repercuten amplia y drásticamente en el desempeño funcional y en las competencias cognitivas de la cotidianidad del paciente, este diagnóstico a falta de un Test único, clínico o para-clínico se basa en la actualidad en un consenso multidisciplinario, enmarcado en unos criterios cuya utilidad ha sido ratificada por estudios de correlación clínico-patológica (NINCDS-ADRDA Mc Kahn y Cols 1984).

El proceso diagnóstico de la EA cursa por unas etapas que inician en el interrogatorio, la epidemiología, el examen neuropsicológico clínico, la valoración cognitiva inicial

(generalmente con el MMSE) y por ultimo las exploraciones complementarias orientadas en su mayoría a descartar demencias secundarias, sin embargo y a pesar de todos los avances y conocimientos de vanguardia queda en entredicho la habilidad diagnóstica de esta metodología para las demencias en estado precoz.

Desde el campo de acción de la neurofisiología, actualmente los hallazgos de mayor interés se han obtenido (Fernández-Lastra, M. Morales –Rodríguez, J. Penzol Díaz 2001), de los potenciales evocados P300, uno de los parámetros que mas ha demostrado eficacia como apoyo diagnóstico de la demencia, evidenciando una sensibilidad del 77% y una especificidad del 83% donde el aumento de la latencia provee indicios del funcionamiento patológico, lo cual le asegura un enorme valor diagnóstico, debido a la evidencia de alteración de esta onda en fases incipientes de la EA. Según estas conclusiones la P300 parece ser de gran utilidad en la exploración complementaria para sustentar el diagnóstico precoz en la EA y por consiguiente en la acción investigativa de esta entidad.

Por lo pronto debido a la poca sensibilidad y especificidad alcanzable por los métodos de evaluación convencionales utilizados en el diagnóstico precoz de la EA y mas aun, en la discriminación de los procesos neurodegenerativos en fase preclínica definibles como DCL, crece la necesidad de utilizar marcadores biológicos como nuevos elementos cuantificación y apoyo en la evaluación de las funciones cognitivas.

9. JUSTIFICACIÓN

Este trabajo se realiza con el fin de aportarle nuevos conocimientos a la investigación de las demencias a partir de la utilización de parámetros neurofisiológicos y neuropsicológicos, los cuales cobran especial interés debido a su desempeño diagnóstico sobre determinados procesos cognitivos tales como; la atención, memoria, lenguaje, funciones ejecutivas y habilidades viso espaciales.

Este estudio pretende habilitar la utilización de los potenciales evocados endógenos y las baterías neuropsicológicas como herramientas sensibles y específicas para la detección precoz de la demencia, validando de paso el DCL como un grupo de riesgo y una entidad clínica precedente a la EA, resulta apropiado resaltar que la adopción de herramientas provenientes de disciplinas afines como la neurofisiología es una práctica pertinente y de gran valor para la neuropsicología siempre y cuando estas se inscriban en el campo de acción de la investigación cognitiva.

Son los procesos neuropatológicos asociados a la edad, la problemática hacia la cual se dirige nuestro interés investigativo, puesto que derivado del cambio drástico y progresivo en la pirámide poblacional ligado al incremento en la expectativa de vida para los próximos años serán más numerosos los sujetos susceptibles a padecer un síndrome demencial, situación que proyecta una titánica crisis social y de salud pública, esto teniendo en cuenta que solo la EA afecta aproximadamente a 20 millones de personas en el mundo y alrededor de 100.000 personas en Colombia, país donde se espera que este número de ancianos se duplique en un lapso de solo 23 años, pasando de 1.758.000 personas en 1985 a 3.500.000 en el 2008, para llegar a ser el 12,8% (6.606.000) de la población total del país para el 2025 (Ministerio De Salud 1997).

El diagnóstico precoz de la EA se hace especialmente difícil en la población Colombiana en donde los adultos mayores en gran proporción cuentan con un nivel educativo bajo, lo que también implica un factor de riesgo para la demencia, se requiere por lo tanto de pruebas alternas que varíen los canales de evaluación neuropsicológica los cuales normalmente tienen su despliegue valorativo con base en la lecto-escritura, presentando así limitaciones a la hora de evaluar estadios precoces.

De esta manera nace el interés por encontrar marcadores biológicos que anuncien acertadamente la aparición temprana de procesos neurodegenerativos, para lo cual los P300 y las baterías neuropsicológicas se perfilan como candidatos prometedores en el contexto de la investigación de la función cognitiva.

Los resultados de esta investigación corroborarían los indicios de la utilidad de la P300 y las baterías neuropsicológicas como un método de apoyo ineludible a la hora de discriminar entre aspectos patológicos y normales, dándole oportunidad a la neuropsicología clínica y demás ciencias afines de intervenir y rehabilitar de manera oportuna a pacientes con un trastorno o deterioro cerebral.

Además es indispensable, reformar constantemente el conocimiento científico creando controversia y replanteando los esquemas vigentes de apreciación de sus respectivas teorías, llevándolas al contexto experimental riguroso y esperando así dar luz y sustento a nuevas políticas y estrategias de salud pública que demarquen con voluntad férrea, caminos de intervención y apoyo a la población en riesgo de este problema creciente y palpable.

10. MARCO TEÓRICO

Atendiendo a la necesidad de ubicar el objeto y finalidad del estudio desde un soporte conceptual para su análisis y comprensión, a continuación se presenta un marco de referencia conceptual necesaria y pertinente para el entendimiento global de las estructuras metodológicas que se buscan evaluar en esta investigación.

10.1 CONTINUUM COGNITIVO DESDE LA NORMALIDAD HASTA LO PATOLÓGICO

10.1.1 ENVEJECIMIENTO NORMAL

El envejecimiento es considerado un proceso involutivo, gradual e inevitable, caracterizado por cambios en el funcionamiento físico, emocional, psicológico y socio laboral, en donde por lo general y contrario a lo que muchos piensan, son las enfermedades, más que el envejecimiento las que explican la pérdida de la capacidad funcional en la vejez, como en el caso de las personas que llevan un estilo de vida sedentario, una dieta inadecuada, que fuman y abusan del alcohol y las drogas. (Merck S. & Dohme 2005)

No existe una edad específica que convierta al individuo en "anciano", aunque ésta se establezca frecuentemente y alrededor de los 60 años, debido a que entre otras cosas es la edad habitual de la jubilación o el retiro, en general, es muy difícil determinar cuáles son los cambios que se relacionan con el envejecimiento y cuáles dependen del estilo de vida que haya llevado cada individuo.

Aun así, el decaimiento de las funciones incide en la predisposición de los ancianos a sufrir enfermedades y reacciones adversas hacia los cambios ambientales, sociales, psicológicos.

Es de recalcar que las funciones internas, cuyo pico máximo de eficacia se sitúa en la franja de los treinta años, inician desde esta edad un descenso gradual pero continuo, en donde a pesar de esta pérdida, la mayoría de las funciones continúan siendo adecuadas durante el resto de la vida porque la capacidad funcional de casi todos los órganos es superior a la que el cuerpo necesita (reserva funcional). (Merck S. & Dohme 2005)

Por otro lado, la teoría de los radicales libres expone que la causa del envejecimiento de las células es el resultado de las alteraciones acumuladas debido a las continuas reacciones químicas que se producen en su interior. Durante estas reacciones se producen los radicales libres, sustancias tóxicas que acaban dañando las células y causan el envejecimiento, dinámica orgánica, que no necesariamente invalida o excluye la integridad de funciones cerebrales o más específicamente del desempeño cognitivo.

Bajo esta perspectiva se hacen evidentes los factores de protección como el nivel educativo, la exigencia activa de la capacidad cerebral, las prácticas alimenticias y deportivas y la actitud vital que haya mantenido una persona a lo largo de toda su vida, la suma de estas características es la razón que instala el concepto y función de normalidad dentro del envejecimiento, justificando además el óptimo desempeño de las distintas áreas cognitivas como la atención, la memoria, las funciones ejecutivas, las praxias y demás componentes del funcionamiento cerebral, que en conjunto erradican la generalizada creencia de la “**normalidad de los déficit cognoscitivos**” en la edad adulta.

10.1.2 DETERIORO COGNOSCITIVO LEVE

Recientemente, los científicos se han enfocado en un tipo de cambio de la memoria llamado deterioro cognoscitivo leve (National Institute Of Aging 2003). Las personas con

DCL pueden tornarse olvidadizas y algo confundidas pero sin llegar a una sintomatología tan severa como para considerarla demencia, estas personas pueden realizar sus actividades diarias independientemente, aun teniendo problemas continuos de memoria sin presentar otras pérdidas como la confusión, los problemas de atención y la dificultad con el lenguaje propios de un proceso neurodegenerativo.

Kral y Cols en 1958, acuñaron el término olvidos benignos de la edad senil hace más de treinta y cinco años para designar a aquellos individuos que presentaban alteraciones mnésicas que influían negativamente en las actividades de la vida diaria pero que no progresaban a formas más graves y globales de deterioro intelectual planteamiento que resulta errado de acuerdo a recientes investigaciones puesto que no existe una relación causal entre envejecimiento y declive cognitivo o enfermedad.

En 1986 un grupo de investigadores de diversos centros del Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos (NIMH) creó un grupo de trabajo para establecer los criterios diagnósticos de lo que se denominó “alteración de la memoria asociada a la edad”. La entidad descrita por Crook et al, intenta delimitar un grupo de población de 50 años o edad superior, con alteración subjetiva y objetiva de memoria sin afección de otras funciones cognitivas, y por tanto sin demencia.

Los criterios iniciales de AAMI sufrieron modificaciones posteriores con la introducción de nuevas pruebas neuropsicológicas utilizables para efectuar el diagnóstico. Es así como Blackford R. & la Rue A. en 1989 consideraron más adecuado definir lo que llamaron “perdida de memoria consistente con la edad”, en la que los sujetos obtenían puntuaciones dentro de 1 desviación estándar por debajo de la media establecida para su edad en el 75%

o mas de las pruebas de memoria administradas y sin manifestar alteración en otras funciones cognitivas.

Actualmente se considera que los parámetros de diagnostico clínico propuestos por el NIMH no son del todo acertados, contradicen estos criterios los propuestos en 1995 por Petersen et al de la Clínica Mayo de Rochester EEUU, para definir el DCL, como una condición patológica que alude a individuos con un déficit que puede indicar lesión cerebral, pero que no cumplen con los criterios suficientes par diagnosticar demencia, representando un grupo de riesgo para desarrollar EA y un estadio intermedio entre esta enfermedad y el envejecimiento normal.

Los criterios de diagnóstico del DCL son:

- 1) Quejas de memoria, preferiblemente corroboradas por un informador.
- 2) Alteración de la memoria para la edad y educación.
- 3) Función cognitiva general normal.
- 4) Las actividades de la vida diaria (AVD) permanecen normales.
- 5) Ausencia de demencia.

Teniendo en cuenta que buena parte de las alteraciones de memoria en el anciano, sobre todo si son progresivas, corresponden en realidad a la fase prodrómica o inicial de una EA. De esta manera se asume que el anciano normal no tiene deterioro cognitivo significativo, ni tampoco alteraciones neuropatológicas, lo que implica que la suposición de perdida cognitiva y particularmente la disfunción mnésica en la senescencia, no presupone normalidad sino, por el contrario enfermedad (Elías MF y Cols 2000).

El DCL es una etapa que puede mantenerse clínicamente estable durante muchos años, existe evidencia clínica y neuropatológica que indica que la etapa de DCL puede ser más extensa que lo supuesto. Desde el punto de vista clínico el estudio Framingham Aging Study (Elias et al 2000) se encontraron puntajes bajos en medidas de razonamiento abstracto y retención mnésica diez años antes que estos sujetos desarrollaran EA. Desde el punto de vista anátomo-patológico es necesario realizar algunas precisiones:

- 1) Es conocida y bien documentada la existencia de husos neurofibrilares en algunas regiones particularmente corteza entorrinal e hipocampo del cerebro de sujetos normales.
- 2) Es importante señalar que los sujetos que clínicamente presentan DCL tienen mayor carga de placas neuríticas y husos que los sujetos normales y menos que los portadores de EA, estableciéndose un “continuum” clínico-patológico entre estos grupos de ancianos.
- 3) Por lo tanto una parte de los sujetos portadores de DCL es considerada como portadora de una EA incipiente o temprana.

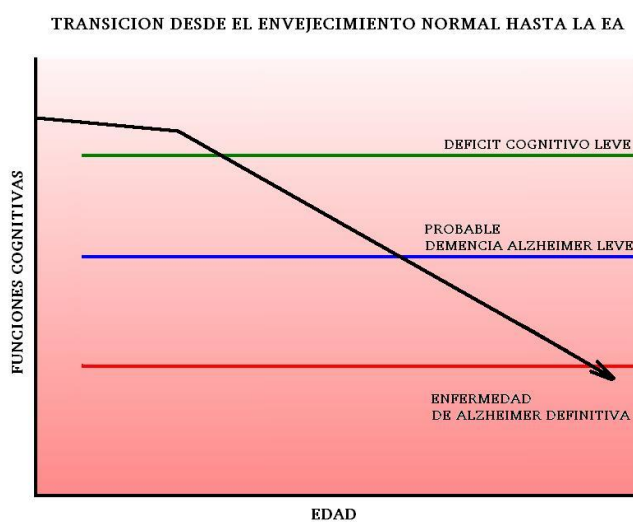


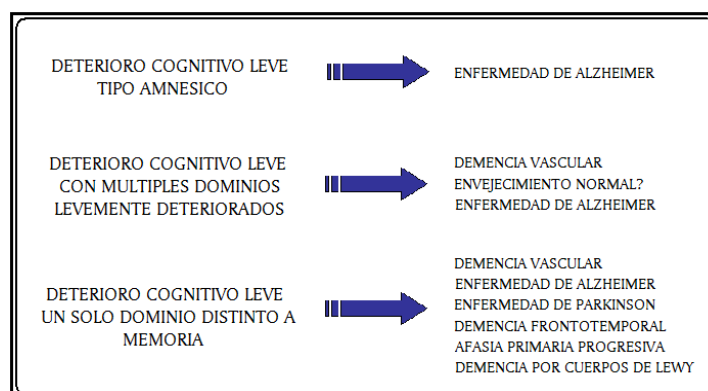
Gráfico No.1

Mahieux en 1994 postuló que la declinación en el rendimiento de la función mnésica puede deberse a una falta de práctica de pruebas y estrategias cognoscitivas, disminución en la motivación o la habilidad para compensar los efectos adversos del estrés emocional y puede afirmarse que en general las quejas sobre trastornos mnésicos no suelen correlacionarse con el rendimiento en los tests de memoria (Huppert FA 1991).

Petersen y cols (1999, 2000 y 2001) a partir de sus estudios demuestran que hay tres hechos clave en el diagnóstico de las alteraciones mínimas que caracterizan a la EA en estadios muy iniciales:

- a. La alteración de memoria, cuando afecta sobre todo a la de tipo semántico, y el recuerdo no mejora con claves.
- b. Las alteraciones volumétricas en el hipocampo visibles con resonancia magnética.
- c. Ser portador de uno o dos alelos $\epsilon 4$ del genotipo APOE.

De igual forma postula que dentro del DCL existe una clasificación que deriva de la esfera cognitiva afectada, ya sea esta: memoria, un solo dominio que no es memoria (ej. lenguaje, atención) o múltiples dominios ligeramente afectados y que por consiguiente evolucionarían hacia los distintos tipos de demencia (Alzheimer, Vascular, de Lewy, Fronto temporal), afasia o enfermedad de parkinson dependiendo de su etiología, cabe anotar que el mayor riesgo para desarrollar la EA lo tienen pacientes con Déficit cognitivo de tipo amnésico (ver figura 2).



"HETEROGENEIDAD ALREDEDOR DEL TERMINO "DEFICIT COGNITIVO LIGERO"

Heterogeneidad del DCL

Grafico 2.

Sugiere un porcentaje de progresión a demencia de 25% a los dos años y alrededor de 40% a los tres años y una prevalencia estimada de DCL que varía entre 17% a 34%. Igualmente propone un posible espectro o continuo cognitivo, donde el funcionamiento normal se superpone a un periodo de impedimento leve, el cual a su vez se extiende finalmente sobre la demencia.

Son varias las metodologías para el estudio del DCL, lo más importante es aclarar que estos estudios deben ser realizados por un equipo multidisciplinario en el que participen neurólogos, psiquiatras, geriatras, internistas, psicólogos clínicos o neuropsicólogos, trabajadores sociales, fisioterapeutas y enfermeras.

Desafortunadamente el costo de una evaluación para demencia se vuelve alto, por ello está justificado tratar de identificar a personas con deterioro cognitivo o una demencia leve mediante una historia clínica y una batería sencilla de pruebas neuropsicológicas iniciando medidas preventivas y terapéuticas con algunos fármacos, dependiendo de la posible etiología (Obrien JT, Levy R.1992).

10.1.3 DETECCIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE

Para investigar las causas de una alteración progresiva de la memoria se deben emplear tareas que permitan controlar todos estos procesos. La elección del Test adecuado es fundamental para poder diferenciar si las alteraciones son debidas a un DCL o a una demencia inicial. Las pruebas de aprendizaje de listas de palabras son muy adecuadas para este propósito (Flicker CH, Ferris SH, Reisberg B, 1991), considerando que permiten valorar las estrategias que emplea el sujeto para aprender y recordar. La escala de Wechsler, ampliamente utilizada para demostrar la presencia de alteraciones de la memoria, es poco específica a la hora de conocer qué procesos están más o menos alterados.

El Test de Rey para el aprendizaje auditivo verbal evalúa el número de palabras aprendidas y recordadas de una lista de 15 ítems en cinco intentos consecutivos y el recuerdo diferido de la lista, es muy útil para evaluar la capacidad de aprendizaje. Para determinar el número de ítems que han sido correctamente almacenados debe explorarse, además del recuerdo libre, el recuerdo con claves para evaluar los fallos debidos a dificultades de evocación. Comparando el recuerdo libre con el recuerdo total se pueden diferenciar los síndromes amnésicos de las dificultades para activar las estrategias de recuerdo (Cabeza R, Nyberg L. 2000).

Empleando este tipo de tareas, se ha podido definir el patrón de alteración de la memoria que caracteriza a las fases iniciales de la EA: *a)* Recuerdo libre muy empobrecido *b)* Recuerdo total disminuido, ya que estos pacientes no se benefician de las claves semánticas; *c)* elevada proporción de intrusiones en el recuerdo con claves, y *d)* falsos reconocimientos.

Este patrón, especialmente la disminución del recuerdo total, es distinto del que se observa en el EN, donde el recuerdo libre no está alterado y el recuerdo total se mantiene normal y, en cambio, es muy similar al que se observa en la EA ya diagnosticada. (Manubens JM. 1996, Petersen RC 1999, Mc Khann G 1984, Chen P. 2000).

10.1.4 DÉFICIT COGNOSCITIVO LEVE Y DEMENCIA

Aunque no son claras las bases biológicas del proceso de deterioro cognoscitivo en el envejecimiento, varias condiciones como el DCL, se han asociado con etapas iniciales de demencia y con aumento significativo del riesgo para desarrollar EA. Algunos estudios sugieren que el DCL puede corresponder a una etapa transicional entre la normalidad y el desarrollo de formas leves de demencia o EA.

Las tasas de conversión a demencia de los sujetos con DCL varían de acuerdo a los autores, pero en todos los casos son superiores a la prevalencia de demencia en las poblaciones ancianos normales. Petersen (2001) con un seguimiento de 4 años encuentra una conversión a EA de 12% anual, Kluger (1999) con 3.8 años de seguimiento establece 29% de conversión a EA contra 11% en los sujetos normales. Mansur (1994) también en un seguimiento de 4 años encuentra un 20% de conversión y Ritchie (2001) a lo largo de tres años 18% por lo que existe un mayor riesgo de sufrir demencia al presentarse DCL.

Chetelat y Baron de la universidad de Caen Francia, encontraron consistencia entre los datos histopatológicos y las neuroimágenes al comparar EA probable incipiente y ancianos sanos mostrando que el signo más sensible y específico de EA en este estadio es la atrofia de la corteza hipocampal y entorrinal especialmente cuando se combina con volumen

reducido de la neocorteza temporal. Los DCL tienen atrofia hipocampal significativa cuando son comparados con los controles; mientras que, al comparar EA y DCL, la atrofia de la región hipocampal se extiende significativamente a la zona contigua de la corteza de asociación temporal.

Pantel y Col, en 2003 realizaron un estudio mediante RMN para determinar si los sujetos con DCL tenían déficits en el volumen estructural que afectara el giro para-hipocampal compararon el volumen cerebral global y regional en 21 pacientes con DCL, en relación a 21 ancianos cognitivamente sanos y 12 pacientes con EA. Los DCL comparados con los sujetos sanos tenían un volumen promedio significativamente mas pequeño el giro para-hipocampal derecho, y un volumen intermedio entre los EA y normales. La atrofia para-hipocampal subyace a los déficits observados en el DCL estos hallazgos soportan la hipótesis de que el DCL representa un estadio preclínico de la EA

Por lo tanto uno de los principales objetivos de la investigación actual se centra en la detección de la EA en estado preclínico o mas precisamente en el estadio descrito como DCL, antes que el daño cerebral y los síntomas se tornen incontenibles. Aún no se conocen con certeza los factores que predisponen el desarrollo de la EA, queda la expectativa de que reveladores descubrimientos aporten nuevas esperanzas en el porvenir de este flagelo mediante la prevención primaria y los tratamientos paliativos y preventivos que surjan de la investigación científica.

10.1.5 DEMENCIA

La demencia es un síndrome clínico generalmente de naturaleza crónica o progresiva, en el que hay déficits cognitivos representados en múltiples funciones corticales superiores,

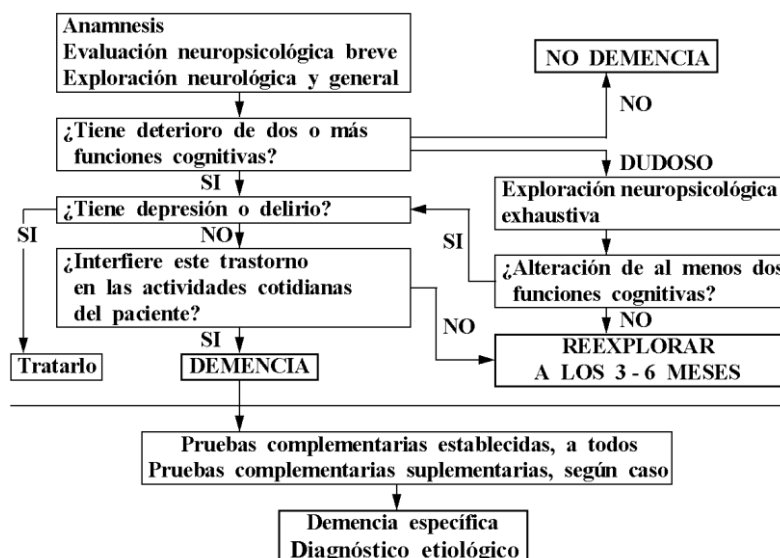
entre ellas: la memoria, el pensamiento, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio; los cuales interfieren con intensidad en las actividades diarias y la calidad de vida de las personas (Portnoy L.1998).

Describe un grupo de síntomas y comportamientos producto de un desorden cerebral degenerativo que implica pérdida de memoria y la habilidad para recordar y razonar, por consiguiente desencadenando cambios en la personalidad la actitud y el comportamiento y a medida que avanza se vuelve mas severa. Se considera demencia senil cuando la enfermedad aparece por encima de los 65 años, refiriéndose como demencia presenil si aparece antes de esta edad.

Los primeros síntomas varían de persona a persona, pero siempre causan un deterioro en las actividades del diario vivir, y eventualmente necesitarán cuidado a largo plazo. El progreso de la enfermedad pasa por varias etapas, a diferente ritmo e intensidad y sus síntomas coinciden entre si en cada etapa. La demencia es un síndrome que puede estar causado por más de 70 procesos patológicos diferentes (Katzman, 1986) pero es la enfermedad de Alzheimer (EA) la principal responsable por encima del 50% de los casos.

Los científicos creen que aproximadamente 4 millones de estadounidenses padecen esta enfermedad, normalmente se manifiesta después de los 60 años y el riesgo aumenta con la edad, aunque las personas más jóvenes también pueden sufrirla, es mucho menos común entre ellas. Aproximadamente el 3% de hombres y mujeres entre los 65 y los 74 años la tienen, y casi la mitad de los hombres y mujeres de 85 años y más pueden tenerla.

PROCESO DIAGNOSTICO LLEVADO A CABO PARA CONFIRMAR LA PRESENCIA DE DEMENCIA (Grafico 3)



10.1.6 ¿QUÉ ES LA DEMENCIA TIPO ALZHEIMER?

La EA es llamada “la enfermedad del siglo” se caracteriza por ser una entidad degenerativa cerebral que da lugar a la afectación de múltiples funciones cognitivas tales como la memoria, atención, pensamiento, orientación, etc. que se acompaña con frecuencia de un deterioro del control emocional, conducta social o motivación (Organización Mundial de la Salud 1993). También se le denomina la “enfermedad de la familia” debido a la tensión constante causada al vínculo afectivo primario al observar el deterioro progresivo de su ser querido.

La EA no es consecuencia normal o benigna del envejecimiento comienza antes de los 65 años de edad o entre 45 y 60 años lo cual corresponde a la presenilidad constituyendo del 5% al 10% de todos los casos; y la forma senil o tardía, que aparece después de los 65 años

de edad, en su mayor parte esporádica, la cual representa entre el 90% y el 95% de todos los casos.

Este cuadro clínico presenta apraxia, afasia, falta de memoria, descuido personal (indumentaria, higiene, etc), desorientación temporo-espacial (el paciente no sabe ni la fecha ni donde esta), reducción del lenguaje global, empobrecimiento ideático, estereotipias (movimientos contráctiles episódicos), y una evolución rápida de la enfermedad (término medio un año y medio, hay casos extremos de 12 años). Actualmente, constituye un problema de salud pública con repercusiones económicas insostenibles, con una trascendencia que va más allá de lo puramente médico psicológico, sino que tiene repercusiones laborales, económicas, sociales,

La epidemiología de la EA demuestra que su prevalencia esta ligada a la edad y aumenta marcadamente con el envejecimiento poblacional, la población mundial de mayores de 65 años alcanza actualmente a 414 millones y se incrementará a 804 millones en 2025. Se calcula que aproximadamente 70% de estos ancianos de 2025 vivirán en países subdesarrollados. (Instituto Nacional de Estadística de Uruguay, 2002) La figura 4 demuestra el incremento de las tasas de prevalencia de EA, las cuales a partir de los 65 años aumentan un 10% cada diez años, alcanzando a los 85 años una prevalencia de 30% según datos epidemiológicos mundiales. (Otero J2003)

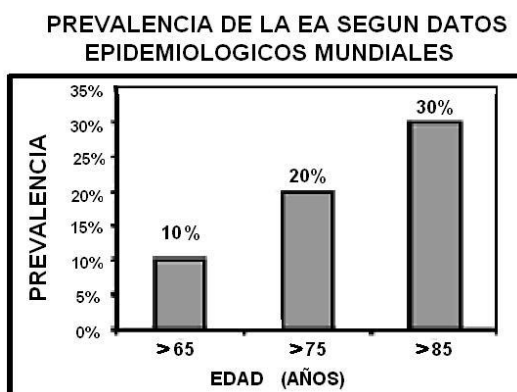


Grafico 4

10.1.7 ANATOMIA PATOLÓGICA DEL CEREBRO EN DEMENCIA ALZHEIMER

Neuropatológicamente se caracteriza por la presencia de dos marcadores a nivel cerebral: las placas seniles y las trenzas neurofibrilares;(Berg L, y Cols 1998) se observa también degeneración difusa de la corteza cerebral, ensanchamiento ventricular por atrofia subcortical y reducción notable de la masa cerebral. Microscópicamente el cerebro muestra atrofia simétrica evidenciada en la reducción del espesor de las circunvoluciones, aumento en la profundidad de los surcos con predominio de las lesiones en el lóbulo frontal.

Según estudios en Colombia sobre demencia Alzheimer se han obtenido hallazgos neuropatológicos evidenciados en un fenotipo similar de herencia autosómica dominante en formas familiares en donde diferentes genes presentan mutaciones que conducen a la acumulación de amiloide anormal, los genes descritos hasta el momento asociados como factor causal de la EA son: el gen de la proteína precursora de amiloide localizado en el cromosoma 21, el gen de la presenilina 1 (PS1) en el cromosoma 14 y el gen de la presenilina 2 (PS2) en el cromosoma 1 (Lopera F. 1999).

Se ha descrito también que el alelo E4 de la apolipoproteína E (ApoE), localizado sobre el cromosoma 19, es un potente factor de susceptibilidad para el desarrollo de EA y no una causa para la EA según el estudio de demencia de inicio temprano (Lopera F. 1999). Todos los anteriores son clasificados como factores de riesgo para el desarrollo de la EA, pero el elemento que facilita la ruptura de una cognición normal en el anciano y precipita el desarrollo de una patología degenerativa cerebral, es la edad, los demás factores pueden clasificarse en dos categorías: genéticos y ambientales, ambos actúan a su vez, en algunas ocasiones como factores de protección (Roses AD, 1997).

FACTORES PROTECTORES Y DE RIESGO PARA LA EA SEGUN ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS

FACTORES DE RIESGO	FACTORES PROTECTORES
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Sexo femenino • Alelo ApoE4/ApoE4 • Mutaciones cromosómicas (EAF) • ¿historia familiar? • Bajo nivel educacional • ¿factores de riesgo vascular? • ¿TEC? • ¿Otros factores ambientales? 	<ul style="list-style-type: none"> • Alto nivel educacional • Habilidades lingüísticas • Actitud positiva • Tratamiento prolongado con AINES • Tratamiento prolongado con estrógenos en mujeres posmenopáusicas • Tratamiento con IECA • Consumo moderado de vino tinto • ¿tratamientos con antioxidantes

Tabla No. 1

ETAPAS DE LA DEMENCIA ALZHEIMER

ETAPA	MANIFESTACIÓN
<p>Leve (1-3 años)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida moderada de la memoria, relacionada con eventos recientes. • Dificultad en encontrar palabras (anomia). • Dificultad con relación al tiempo. • Desorientación geográfica. • Dificultad para resolver problemas. • Depresión.
<p>Moderada (2-10 años)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida severa de la memoria. • Pérdida de la facultad de expresión hablada. • Desorientación en tiempo y lugar • Dificultad con el razonamiento y el juicio. • Cambios de personalidad y comportamiento.
<p>Severa (8-12 años)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida severa de la memoria. • Palabras sin sentido o mutismo. • Orientado hacia su propia persona • Incapaz de tomar decisiones o resolver problemas • Postura rígida y doblada. • Incontinencia

Tabla No. 2

10.1.8 DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El diagnóstico de la EA reside fundamentalmente en el examen clínico corroborado por las evaluaciones de apoyo entre la cuales no existe por el momento ninguna prueba complementaria capaz de realizar por si misma el diagnóstico clínico de la EA, por lo tanto el diagnóstico es realizado con base en criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios NINCDS-ADRDA, delimitan tres niveles de seguridad diagnóstica:

- 1) EA definida, cuando existe un cuadro clínico apropiado de demencia y confirmación autopsia o mediante biopsia, al que recientemente se ha añadido la existencia de una mutación en el gen de la APP o las presenilinas.
- 2) EA probable, es el diagnóstico que se realiza habitualmente cuando hay una historia clínica característica y se excluyen otros procesos con la exploración y los datos de laboratorio.
- 3) EA posible, cuando la demencia presenta datos de atipicidad para la EA, como puede ser la alteración precoz en el habla o si existe otro proceso demenciante, aunque se piense que la EA es la causa principal de la demencia.

La precisión diagnóstica (por ciento de sujetos diagnosticados clínicamente en los que luego se confirma mediante autopsia la Enfermedad de Alzheimer) de los criterios NINCDS/ADRDA de Enfermedad de Alzheimer probable, es del 85-90 por ciento, curiosamente estos criterios no incluyen ningún marcador biológico de la enfermedad. En la práctica clínica diaria estos criterios únicamente se utilizan como referencia, siendo su uso más habitual en el curso de investigación, en el cual se necesita una estandarización del diagnóstico, su principal limitación es la menor sensibilidad que presentan para el diagnóstico en los estadios más precoces de la enfermedad.

Dado que la demencia representa un declinar desde un nivel cognitivo previo más alto, es esencial preguntar sobre la capacidad cognitiva previa del sujeto y como ha cambiado, lo que generalmente se realiza a través de un informador, generalmente el cónyuge o el hijo

del afectado. Como muchos pacientes con EA en estadios leves presentan una incapacidad de darse cuenta de sus déficits, pero mantienen intactas sus capacidades sociales, la entrevista con el sujeto a solas puede no permitir descubrir estadios precoces de la demencia. Más aún, las quejas de falta de memoria se correlacionan más con depresión o angustia que con un déficit cognitivo.

Además hay que tener en cuenta que puede existir un solapamiento entre los valores de los Test psicométricos de los sujetos con EA en fases iniciales y sujetos normales, que además están muy influenciados por el nivel de educación, ocupación laboral y grado de uso de funciones superiores, en este pueden considerarse 3 fases.

Una fase clínica en la cual mediante la anamnesis se constata la presencia de síntomas de demencia que se refirieron en el apartado de la clínica, Una segunda fase de exploración neurológica en la que se constatan las alteraciones clínicas referidas, examinándose la memoria, el lenguaje, la orientación, cálculo, introspección, juicio y capacidades visuoespaciales y se descarta la presencia de signos que excluyen la EA y apuntan hacia otras enfermedades, como parestias, piramidalismo, alteración cerebelosa o trastornos sensitivos o alteraciones de la atención. Generalmente en esta fase de exploración se realizará algún Test psicométrico que nos ayuda en la exploración neuropsicológica y permite cuantificar el déficit establecido, siendo el MMSE el más habitualmente realizado.

La tercera fase consiste en la realización de exploraciones complementarias. En estas, como se ha señalado, no hay datos patognomónicos de la EA, sino que su fin es excluir otros procesos que puedan producir deterioro cognitivo. Estas exploraciones complementarias son: examen físico completo haciendo énfasis en el sistema neurológico; examen de laboratorio; RX de Tórax; ECG; EEG; TAC, P300 y RMN, además se debe evaluar anemia,

macrocitosis o infecciones, determinación de glucemia, urea, transaminasas, estudio de función tiroidea, para descartar hipotiroidismo y niveles de vitamina B12 para descartar deficiencia de esta vitamina, La biopsia cerebral es un procedimiento de excepción y raramente indicado.

En caso de sospecha clínica puede añadirse a este estudio estandarizado la determinación de serología luética y/o HIV y la determinación de tóxicos en orina, la existencia de alguna alteración en estas pruebas no excluye por si misma la presencia de Enfermedad de Alzheimer, ya que dada la alta frecuencia de este proceso con la edad, en muchos casos la presencia de por ejemplo una deficiencia en vitamina B12 o un hipotiroidismo coexiste con una Enfermedad de Alzheimer no obstante, su determinación es necesaria aún en presencia de una clínica típica de EA cuanto por ser procesos tratables cambian el tratamiento a seguir.

10.2 PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS DIAGNÓSTICAS DE LOS PROCESOS NEURODEGENERATIVOS

Según la Academia americana de neurología (AAN. 1996) El diagnóstico de los procesos neurodegenerativos se basa fundamentalmente en la evolución clínica y esta requiere, como condición excluyente, de una exhaustiva evaluación de la función cognitiva. La evaluación neuropsicológica puede subdividirse en dos niveles de complejidad: un primer nivel consistente en la administración de escalas breves, estandarizadas y sencillas como el MMSE (Folstein et al. 1975) y las escalas de información, memoria, concentración de Blessed et al (1998) que permitan alcanzar el diagnóstico de demencia; y un segundo nivel de mayor complejidad en el que psicólogos entrenados administran baterías más complejas

con el fin de acotar el estadio evolutivo y severidad del deterioro, al tiempo que se establecen los dominios de la función cognitiva que se hayan afectado para facilitar el diagnóstico diferencial y para orientar el plan terapéutico. Dentro de las pruebas de tamizaje más eficaces para utilizar por especialistas se pueden citar las siguientes:

10.2.1 MINI EXAMEN DEL ESTADO MENTAL

El desarrollo de la demencia se puede predecir con cierto éxito basándose en los cambios de los puntajes de pruebas neuropsicológicas existentes que evalúan el estado cognoscitivo, el Mini-Mental State Examination (MMSE) desarrollado por Folstein en 1975 es seguramente la prueba más utilizada en los trabajos de investigación por lo que otras pruebas la toman como parámetro, es una escala que explora las siguientes funciones: orientación, memoria, habilidades espaciales, atención, lenguaje y cálculo.

Tiene una puntuación máxima de 50 puntos (versión ampliada Oxford), se establece un punto de corte (cut-off) entre 0-35, puntuaciones inferiores indicarían un síndrome amnésico o demencia ligera. Las puntuaciones menores de 45 pero superiores a 35, sugieren un DCL. Su aplicación en promedio requiere cinco a diez minutos, una persona con alta escolaridad debe obtener por lo menos 45 puntos y cinco errores son permisibles en alguien con educación secundaria (Salzman C, 1998). En una población con demencia moderada a severa tiene una confiabilidad de 0.89 además de contar con una especificidad de 82% y una sensibilidad de 87%.

Tiene como limitante principal el estar influida por varios factores, entre los que se destaca el nivel educativo (Butler, 1997). Algunos autores hablan incluso que la prueba se afecta por la habilidad para leer (Weiss, 1997). Para otros, también se afecta por factores demográficos como sexo y edad (Butler, 1997). Por todo lo anterior se ha sugerido el uso de puntos de corte diferenciales entre subgrupos o se han generado ítem alternativos. A pesar de la aparente solidez que tiene esta escala tan utilizada, no es completa ya que no valora la percepción visual, ni la abstracción que frecuentemente están comprometidas en la demencia.

Un estudio realizado con el MMSE (versión breve) en población hispanohablante de México contó con 430 sujetos entre 16 y 85 años, este demostró que el punto de corte 23 sugerido por Folstein mostró tener una baja especificidad y sensibilidad para los sujetos de baja escolaridad (Ostrosky-Solís F. y Cols 1986). El ajuste del punto de corte en función del desempeño promedio del grupo de neurológicamente intactos incrementó la especificidad (90 por ciento) pero disminuyó la sensibilidad (27.3 por ciento).

En cambio en sujetos con escolaridad mayor a cinco años los índices de especificidad y sensibilidad fueron más altos (86.36 % para ambos). Con estos datos los autores concluyeron que el MMSE es muy dependiente del nivel de escolaridad, pues los individuos con nula escolaridad tuvieron un desempeño similar al de los pacientes con demencia leve. Por lo mismo, disminuye el desempeño en este grupo conforme aumenta la edad, mientras que en los grupos de mayor escolaridad el decremento después de los 65 años es discreto.

10.2.2 ESCALA DEL ESTADO FUNCIONAL DE LAS ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA (LAWTON Y BRODY)

Es una escala de evaluación de actividades de la vida diaria. (AVD) de tipo instrumental, esta prueba en la que no se requiere saber leer o escribir o bien puede aplicarse al cuidador primario o a algún familiar o persona cercana al paciente es la escala desarrollada por Lawton y Brody (1969), sensible para pacientes con deterioro de la memoria o síndrome demencial, pero poco específica ya que se altera por muchas otras enfermedades. Su utilidad se basa en que es una prueba que valora el estado funcional de las actividades de la vida diaria del paciente y su interacción con factores físicos, cognoscitivos y emocionales, aspectos que permiten la independencia en el entorno inmediato, (salir de casa, tomar transporte público, cumplimiento de la medicación, hacer su propia comida, salir de compras, manejar las finanzas, entre otros).

Algunas de las subpruebas están influidas por aspectos culturales o dependen del entorno; otras necesitan ser aprendidas o requieren la presencia de un elemento externo (ejemplo, el teléfono), por tanto si el paciente jamás las aprendió o carece del recurso no refleja una limitación de sus habilidades. Para la escala de Lawton no se ha determinado un punto de corte específico, ha sido más usada en la caracterización de los pacientes como prueba diagnóstica, obteniendo un coeficiente de reproducibilidad de 94 y un test-retest no reportado. Una de las desventajas es que la mayoría de las actividades evaluadas son ejecutadas por mujeres y que no es muy sensible para evidenciar deterioro muy temprano.

10.2.3 ESCALA DE DEPRESION GERIATRICA YESAVAGE

La detección del anciano con probable depresión mediante cuestionarios de screening es laboriosa aun con la aplicación de cuestionarios en versiones abreviadas, y a la hora de indagar sobre la depresión es de recalcar la existencia de pensamientos sobre la muerte en las últimas semanas, aspecto en el que el yesavage es hábil, esta es una escala ampliamente utilizada en protocolos de investigación debido a su precisión y facilidad de aplicación. Su especificidad es alta (95%), aunque no lo es tanto su sensibilidad (56%), y tiene alto valor predictivo (94%) (García Lozano L, et a 2000) pudiendo ser una opción en el primer acercamiento a la detección del anciano con alta probabilidad de trastornos depresivos durante la consulta. Consta de 15 ítems y se considera que puntuaciones entre 1 – 5 marcan normalidad; entre 6 – 10 depresión moderada y entre 11 – 15 depresión severa.

10.2.4 BATERÍA NEUROPSICOLOGICA

Se le llama batería neuropsicológica al compendio de pruebas agrupadas para la valoración de pacientes o controles y que por su unión permiten reportar un diagnostico confiable y preciso sobre la integridad de las funciones cognoscitivas evaluadas. Toda batería neuropsicológica para la evaluación de demencia debe por tanto abarcar un amplio rango de áreas y habilidades cognitivas con especial énfasis en la memoria.

De acuerdo con lo anterior en la presente investigación se hará uso del protocolo de evaluación neuropsicológica compilado y registrado por el Grupo de Neurociencias de Antioquia. A continuación se presentan las áreas cognitivas que evalúa y sus respectivas pruebas

PRUEBAS PARA LA EXPLORACION NEUROPSICOLOGICA

ATENCION	Test de rastreo: (TMT)
	Test de cancelación de la "A"
MEMORIA	De tres frases
	De una lista de palabras
	Evocación de una lista de palabras
	Reconocimiento de una lista de palabras
	Evocación de Figuras geométricas
	Evocación Figura Rey
	Escala de trastorno de memoria QF
	Escala de trastorno de memoria QP
LENGUAJE	Fluidez semántica
	Fluidez fonológica
	Denominación
PRAXIAS CONSTRUCTIVAS	Figuras geométricas (copia)
	Figura de Rey (copia)
FUNCIONES EJECUTIVAS SUPERIORES	Wisconsin
	Pensamiento espacial Raven
	Pensamiento operacional aritmética Wais
ESCALAS COMPORTAMENTALES	Evaluación estado funcional FAST
	Escala global del deterioro GDS
	Escala Barthel (AVD)
	Índice de KATZ
	Escala funcional de Huntington
	Escala Hachinski

Tabla No. 3

10.3. MARCADORES BIOLÓGICOS

La Academia Americana de Neurología ha delineado pautas para el estudio de los Síndromes demenciales, tomando como alternativa de constatación o como índices complementarios de la demencia los marcadores biológicos.

La mayoría de estos se encuentran en el plano de la experimentación por lo que la evaluación clínica continúa siendo la piedra angular en el diagnóstico de la EA, por lo tanto la validación de estos métodos constituye una de las estrategias actuales para el diagnóstico precoz de la EA y el déficit cognitivo ligero, entre ellos se mencionan:

1. Atrofia del hipocampo.
2. La liberación de la proteína Tau por las neuronas lesionadas.
3. El uso de sustratos como energía alternativa.
4. El depósito excesivo de la proteína B amiloide.
5. Electrofisiología cerebral.
6. La presencia del alelo de la apolipoproteína E4.
7. Las mutaciones en los genes del precursor de la proteína amiloide (PPA) y la presenilina 1 y 2.

Si bien la realización de múltiples exámenes complementarios de diagnóstico puede parecer a primera vista muy costosa, la posibilidad de detectar una demencia tratable y eventualmente reversible justifica los gastos, no sólo por lo que ello significa para el paciente y su entorno familiar, sino también en términos económicos, ya que el costo que implica la atención de un paciente demente es altamente superior.

10.3.1 PRUEBAS NEUROFISIOLÓGICAS DIAGNOSTICAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La neurofisiología diagnóstica es una herramienta que mediante equipos de última generación permite explorar el sistema nervioso central y periférico; existen diversos métodos de exploración neurofisiológica en las demencias, por ejemplo el electroencefalograma (EEG) muestra en la mayoría de pacientes con EA un trazado normal o un enlentecimiento difuso inespecífico de la actividad del cerebro que suele hacerse más marcado a medida que avanza la enfermedad.

Estos son otros instrumentos o marcadores biológicos de evaluación cerebral: el mapeo cerebral, tomografía axial computarizada, líquido cefalorraquídeo y los potenciales evocados endógenos los cuales constituyen una de las técnicas de mayor utilidad en la investigación cognitiva y por lo tanto tienen un papel protagónico en este estudio.

10.3.2 POTENCIALES EVOCADOS

El abordaje del estudio de los procesos fisiológicos vinculados a las funciones psíquicas superiores en el ser humano, ha estado dominado por la aplicación de los llamados Potenciales Evocados, que son aquellos fenómenos eléctricos, vinculados directamente con la realización de tareas específicas a partir de las cuales se registran las respuestas cerebrales provocadas por estímulos sensitivos (visuales, auditivos o táctiles eléctricos) en la superficie del cuero cabelludo mediante electrodos apropiados (Schwartz, J, 1978). Se denominan según el estímulo que produce la respuesta como: Potenciales evocados visuales (PEV), Potenciales evocados auditivos (PEA) o Potenciales evocados somatosensoriales (PESS). (Ver Grafico 5)

POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS, VISUALES Y SOMATOSENSORIALES

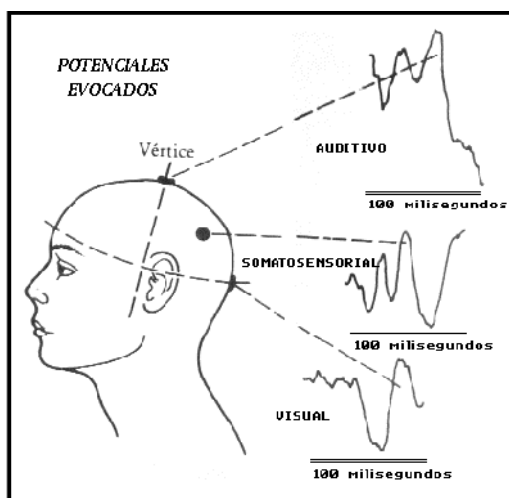


Grafico 5

10.3.3 POTENCIALES EVOCADOS EXÓGENOS Y ENDÓGENOS

Podemos distinguir dos clases de potenciales evocados; los primeros son los denominados exógenos, cuya ocurrencia y características de sus componentes dependen exclusivamente de la presencia de los estímulos, son de aparición obligatoria independientemente de la actividad mental del sujeto (asumiendo que se trata de un ser humano sano), los potenciales endógenos o cognitivos por el contrario derivan de la actividad cognitiva del sujeto en el marco de determinada tarea psicológica, se les distingue también como "potenciales relacionados a eventos" (PRE), para diferenciarlos de los anteriormente mencionados, los exógenos (Hillyard 1993). Estos incluso pueden aparecer en ausencia del estímulo si se diseña adecuadamente la tarea (por ejemplo en la detección de la ausencia de estímulo).

10.3.4 POTENCIALES EXÓGENOS - UTILIDAD CLÍNICA CONOCIDA

Los potenciales evocados son técnicas diagnósticas de apoyo para detectar y clasificar lesiones en las vías sensitivas sugiriendo unas causas u otras. Además son métodos de control evolutivo de procesos ya conocidos. En ocasiones son signos de progresión o mejoría de una enfermedad que no manifiesta sintomatología clara, son importantes como método de apoyo en enfermedades como neuritis óptica, esclerosis múltiple, sorderas, traumatismos craneales, lesiones de médula espinal o tronco del encéfalo, neuropatías etc.

Una alteración de los potenciales ayuda en el diagnóstico o en la exclusión de enfermedades afines, como son ondas independientes de la actividad del paciente, son datos objetivos y concluyentes de lesión o de normalidad, lo que es muy importante para la correlación entre las quejas del enfermo y la lesión real. En ocasiones incluso, las alteraciones de las vías preceden a la presencia de síntomas, ayudando al diagnóstico precoz de enfermedades que pueden ser tratables de manera oportuna.

10.3.5. POTENCIALES EVOCADOS ENDÓGENOS O COGNITIVOS (P300)

El potencial P300 es un parámetro biológico no invasivo, preciso, disponible y fiable de uso en investigaciones neurofisiológicas, neurológicas, psicofisiológicas y psiquiátricas. Su nombre se debe a su polaridad positiva de la onda generada en la corteza cerebral la cual alcanza su máxima amplitud en torno a los 300 milisegundos, se obtiene a partir de paradigmas en los que se combinan al menos dos estímulos de forma aleatoria, en donde se instruye al sujeto para que preste atención solamente al estímulo infrecuente. Cobra especial interés por su relación con determinados procesos cognitivos como la atención, la memoria o el procesamiento de la información.

En 1965 Sutton y sus colaboradores observaron en sujetos sanos que, del sistema nervioso central, se obtenía un potencial evocado positivo de aproximadamente 300 milisegundos después de un tono de estimulación auditiva infrecuente, pero no después de uno frecuente: se descubría el componente P300. En las décadas siguientes, el trabajo de Sutton estimuló una gran cantidad de investigación empírica tanto en sujetos sanos como en pacientes con diferentes trastornos neurológicos y psiquiátricos.

El componente P300 se convirtió en uno de los potenciales evocados mejor conocido y más confiablemente obtenidos en condiciones fisiológicas y patológicas e, incluso más importante aún, se demostró que refleja procesos cognitivos conscientes, en particular la capacidad de las fuentes de atención y la codificación de la información en la memoria a corto plazo.

Sutton fue el investigador pionero que empezó a describir modificaciones en los potenciales evocados (PE) relacionadas con el procesamiento cognitivo que el sujeto de la exploración aplica al estímulo. Comprobó cómo ciertos estímulos inesperados que “reducen la incertidumbre del sujeto” provocaban potenciales evocados con ondas distintas a las generadas cuando los mismos estímulos se aplicaban de forma neutra.

Una multitud de trabajos subsiguientes definieron las características generales de estos potenciales evocados endógenos: (Price RL, Smith DB 1974)

- Son potenciales de larga latencia (superiores a los 100ms).
- Son independientes de la modalidad sensorial utilizada.
- Su maduración es tardía.
- Son sensibles a la manipulación cognitiva.

Este componente ha sido ampliamente estudiado por diferentes ramas y disciplinas científicas, pero específicamente, tiene un gran interés para la **Psicología** debido a su relación con determinados procesos cognitivos y psicológicos, tales como: la toma de decisiones, atención, memoria, la resolución de la incertidumbre y la detección de estímulos.

Desde que se describió el potencial P300 se ha acumulado abundante bibliografía con respecto al mismo, siendo uno de los aspectos más estudiados sus modificaciones en relación con la edad, en algunos estudios se han enfocado en la evaluación de las bases neurofisiológicas de la función cognitiva global en correlación con distintas variables como depresión, enfermedades neurodegenerativas y técnicas de evaluación convencionales.

Otras investigaciones se han interesado en la utilización de los mismos como método alternativo de diferenciación de los sujetos sanos de los enfermos o más específicamente en los cambios de los procesos cognitivos que acontecen en el envejecimiento normal y patológico, por ejemplo en **la detección temprana del deterioro cognitivo en la demencia**, donde la latencia de la P300 aumenta en una medida que no es explicable por la edad, aspecto que habilita a la P300 como un soporte hábil de discernimiento y corroboración de diagnósticos imprecisos de esta patología.

La simplicidad es una de las grandes ventajas del paradigma P300, lo cual lleva a obtener resultados neurofisiológicos cuantificables y muy precisos, en tanto que las tareas más complejas tienden a proveer correlatos electrofisiológicos más ambiguos.

La P300 refleja el curso de procesos globales y básicos del tratamiento de la información, por lo que tiene amplio uso clínico para evaluar el estado general de la dinámica cognitiva, existen dos hipótesis:

- Actualización de contextos: La P300 refleja un mecanismo que se pone en juego cada vez que hay que "revisar" o "actualizar" nuestras espectancias, la repetición del estímulo frecuente crea un modelo del ambiente que debe ser revisado cada vez que ocurre el infrecuente, de modo que la amplitud de la P300 se relaciona con la violación de espectancias.
- Cierre perceptual: La P300 es provocada por los estímulos esperados frecuentes o standart para el cual hay un segmento cognitivo abierto (o en curso), al ocurrir un estímulo infrecuente (objetivo), el segmento cognitivo se cierra y ocurre la P300, si no ocurre, la expectativa continua y el segmento no se cierra, esta hipótesis conserva ciertos elementos de la teoría de segmentos funcionales de Anojin.

Una propiedad importante de la onda P300 es su corto periodo refractario, en experimentos donde se daban tonos en rápida sucesión cada uno de ellos producía una P300 robusta, la amplitud mostraba una completa recuperación, en contraste con los componentes exógenos que requieren mas tiempo.

Lo anterior indica que los PRE (ej. P300) reflejan procesos neurales que pueden ser completamente reactivados con cada decisión perceptual, el curso temporal de recuperación de la P300 es paralelo al "periodo refractario psicológico", o sea, los PRE reflejan mas bien "salidas preceptuales" que parámetros físicos de los estímulos.

10.3.6. UTILIDAD CLINICA DE LA P300

La P300 es muy usada en la evaluación de funciones cognitivas globales, donde el paciente atiende indicaciones específicas que se le dan de movimiento, reflejos, comprensión y ubicación en tiempo y espacio, también como se había descrito anteriormente en la diferenciación de los sujetos sanos de los enfermos, uno de los aspectos mas estudiados del potencial P300 han sido las modificaciones del mismo en relación con la edad (Kügler y Cols 1996). Por ejemplo en la detección temprana del deterioro cognitivo en la demencia, donde la latencia de la P300 aumenta en una medida que no es explicable por la edad y en pacientes esquizofrénicos donde la amplitud de la P300 esta considerablemente disminuida, de igual modo en otras afecciones como el parkinson y el trastorno de ansiedad.

Sin embargo las principales limitaciones del uso clínico de la P300 se basan en que a pesar de que constituye una herramienta para la evaluación cognitiva global no brinda información aprovechable para la diferenciación entre afecciones es decir no cuenta con especificidad, además presenta limitaciones en los criterios de selección de los pacientes y controles y esta también afectada por el hecho de que en muchos casos la alteración del paciente lleva a que no comprendan los requisitos de las tareas, o a que no muestren la suficiente motivación para su realización, siendo la P300 un componente que es fácilmente moldeado por el estado del sujeto.

10.3.7. P300 EN DETERIORO COGNITIVO LEVE Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Estudios con pacientes con EA, DCL y CN, demuestran que pacientes con EA tienen latencias de la P300 mas prolongadas y amplitudes mas cortas (Goodin, Squires, & Starr,

1978), esto es comprensible ya que los PRE reflejan directamente los potenciales de la corteza post-sináptica y parecen ser principalmente generados en el cortex temporo-parietal (Frod. T y cols 2002) lo cual es consistente con los datos de la Universidad de Cambridge donde se realizó un estudio con potenciales evocados y donde los resultados fueron que las amplitudes de los dipolos temporo-basal (TB-P300) en pacientes con EA estuvieron significativamente disminuidos en comparación con los pacientes normales y con DCL, esto respaldado por la evidencia neuropatológica de degeneración neuronal en el lóbulo temporo-parietal demostrada en pacientes con EA.

En EA las latencias de los dipolos temporo-superior (TS-P300) fueron significativamente prolongadas en comparación con sujetos normales con una sensibilidad del 90% para la diferenciación de estos pacientes y una especificidad de un 79.1%, esto sugiere que las amplitudes TB-P300 y la latencia de la TS-P300 puede funcionar como un marcador clínicamente preciso, disponible, no invasivo, no costoso y fiable para la EA.

Aunque en esta investigación las latencias y amplitudes de pacientes con DCL y controles saludables claramente contrastan con las de los pacientes con EA, esto no soporta la utilidad de los paradigmas de la P300 en el diagnóstico preclínico de esta enfermedad, por lo tanto se hace necesaria la investigación clínica continuada de los marcadores biológicos en pacientes con DCL para validar su utilidad en la identificación temprana de estos pacientes.

10.3.8. GENERADORES DE LA P300

Los mecanismos neurales de la P300 no son bien conocidos, los estudios con electrodos implantados señalan las áreas medias de los lóbulos temporales, estructuras límbicas como

el Tálamo, hipotálamo y la amígdala como las zonas potencialmente generadoras de esta onda, de hecho no se sabe bien si la P300 refleja la actividad de un procesador específico que es invocado en una variedad de situaciones o la actividad de un grupo de componentes que desempeñan diferentes roles funcionales, tiene además gran variabilidad Inter e intra individual en diferentes condiciones experimentales.

La topografía de los campos eléctricos cerebrales es obtenida a partir de la ubicación de electrodos en el cuero cabelludo de acuerdo a la figura No. 6, estas son las localizaciones de los valores extremos o de los centros de gravedad de las respectivas áreas positivas y negativas de los campos eléctricos cerebrales.

SISTEMA INTERNACIONAL 10-20

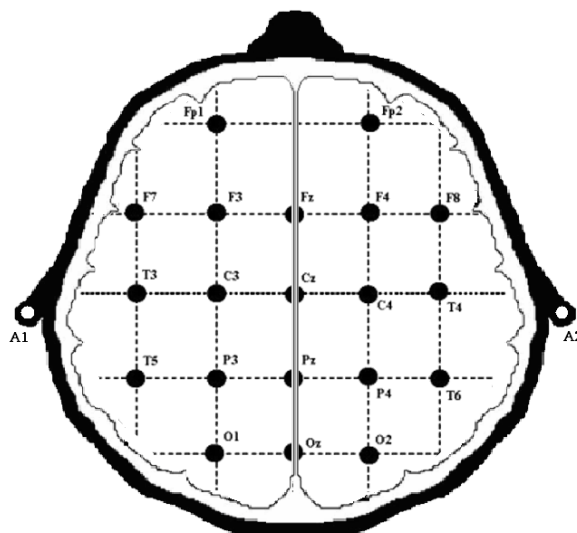


GRAFICO 6.

10.3.9. METODOLOGÍA DE APLICACIÓN DE LA P300

La tarea típica donde se estudia la P300 es un modelo de tipo intermitente (Odd-Ball activo), este consiste en la presentación aleatoria de un estímulo improbable (infrecuente 20 %) dentro de una secuencia de estímulos standard mas frecuentes (80%), de modo que en la P300 aparece dada por la detección activa del evento target (objetivo o infrecuente) permitiendo al individuo "revisar" o "actualizar" sus espectancias o "cuadros" del ambiente, la repetición del estímulo frecuente crea un modelo del ambiente que debe ser revisado cada vez que ocurre el infrecuente.

10.3.10. PARÁMETROS DE MEDICION DE LA P300

Los parámetros de amplitud y latencia de la onda P300 pueden ser considerados como características biológicas significativas relacionadas con los procesos cognitivos influidos a su vez, por la dificultad en identificar el estímulo target, por la motivación y por la sorpresa. Estos se describen a continuación.

10.3.11. LATENCIA

La latencia de los componentes de (PRE) endógenos varía de acuerdo a los tiempos de los procesos cognitivos y perceptuales subyacentes, la latencia de la P300 depende de la complejidad del juicio categorial para identificar un estímulo, ya que refleja la cronometría mental o el tiempo de evaluación del estímulo (dado por los procesos de codificación, reconocimiento y clasificación), de modo que a mayor complejidad del juicio mayor latencia de la P300 (Goodin DS, Squires KC, Starr A, 1978).

La latencia de la P300 esta disociada de medidas conductuales de la velocidad de procesamiento como es el Tiempo de Reacción (TR) y por tanto provee un marcador independiente del curso temporal de los estados de procesamiento de información ya que el TR estaría determinado no solo por el tiempo de evaluación del estímulo sino también por operaciones propias de la respuesta (procesos de selección, ejecución y verificación).

La edad del sujeto explorado es un factor determinante para la latencia de la onda P300; a mayor edad, latencia más larga. A partir de esta característica empezaron las investigaciones que intentaban buscar una utilidad clínica a los potenciales evocados endógenos.

Algunos investigadores describieron una prolongación de las latencias P300 en los pacientes esquizofrénicos pero este hallazgo inespecífico también fue informado en pacientes con depresión, demencia, trastornos de la personalidad y alcoholismo, la distribución centro-parietal de la P300 es igual para tareas visuales y auditivas (la diferencia es que las visuales tienen latencias ligeramente mayores)

10.3.12. AMPLITUD

Clínicamente, la amplitud de la onda P300 parece estar relacionada con el desempeño persistente de la atención y representa una dimensión pronóstica que indica un mejor desenlace en los pacientes con amplitudes mayores que en aquellos con amplitudes bajas.

La amplitud de la P300 depende de una serie de factores tales como la probabilidad de la categoría de estímulo y expectativa del sujeto, la demanda de recursos por la tarea, la detectabilidad de la señal y la confianza en la decisión (en caso de que se estén detectando señales cercanas al umbral), de la significación subjetiva del estímulo, así como de su relevancia (Polich J.1998).

10.3.12.1 PROBABILIDAD DE LA CATEGORÍA DE ESTÍMULO Y ESPERANZA:

La amplitud de la P300 depende de la probabilidad del estímulo, por ejemplo, en tareas donde tonos altos y bajos se presentan en un orden aleatorio, con probabilidad de aparición variable, lo mismo ocurre cuando hay que dar respuestas motoras al estímulo, por tanto la amplitud de la P300 está más fuertemente determinada por la expectativa del sujeto que por el tipo de respuesta.

Los estudios indican que la amplitud de la P300 es una medida de la Esperanza (Probabilidad subjetiva) del sujeto para una categoría relevante de estímulos, esta expectativa está determinada por la probabilidad temporal de la categoría así como por la secuencia a corto plazo que precede al evento inmediatamente. De modo que la P300 parece ser un índice de sistemas adaptativos cerebrales que permiten anticipar la ocurrencia de eventos ambientales significativos y reaccionar a discrepancias inesperadas.

10.3.13.2. DEMANDA DE RECURSOS POR LA TAREA: la amplitud de la P300 disminuye cuando existe una segunda tarea que sistemáticamente aumenta la demanda de recursos cognitivos para la realización de la misma.

10.3.14.3. DETECCION DE SEÑAL Y CONFIANZA EN LA DECISION: La P300 tiene mayor amplitud en respuesta a señales correctamente detectadas (hits) que en las erradas, de modo que la amplitud aumenta con la detectabilidad de la señal. Además la amplitud de la P300 aumenta y la latencia disminuye a medida que crece la confianza del sujeto en la decisión ante señales correctamente detectadas. Los juicios preceptuales que consideran la presencia o ausencia de una señal cercana al umbral son reflejados en variaciones de la amplitud de la P300.

En el caso de las falsas alarmas y de los rechazos correctos la amplitud de la P300 es baja ya que es lógico suponer que ninguna de estas decisiones se toma con la misma confianza de las decisiones correctas (hits). Estos estudios están basados en la teoría de detectabilidad de señal que plantea que la experiencia sensorial de un estímulo fluctúa de una presentación a otra y se puede confundir con el ruido sensorial que hay cuando ninguna señal es presentada.

10.3.15.4. SIGNIFICANCIA DEL ESTIMULO: La amplitud de la P300 aumenta con la significación del estímulo, es decir la P300 es mayor en respuesta a estímulos con mayor valor motivacional o incentivo, señales de feedback dan información acerca de lo correcto o incorrecto de un juicio aumentando la amplitud de la P300 bajo determinadas condiciones, por ejemplo, al emitir un juicio acerca de que estímulo arribara próximamente (a modo de adivinanza) la llegada del estímulo, que confirma o niega la predicción, produce una onda P300 que depende de la probabilidad de cada estímulo de salida y esta atenuada cuando el sujeto ha predecido correctamente el estímulo (o sea la expectancia a ese estímulo era mayor y por eso la amplitud de la P300 es menor), en este caso, la amplitud de la P300 es mayor mientras menor sea la probabilidad del estímulo.

Otra condición es cuando el sujeto recibe una señal de feedback que dice si una ejecución fue correcta o no, aquí la amplitud de la P300 no depende de si la ejecución fue correcta o no sino mas bien de la probabilidad de contingencia de la señal de feedback (es la probabilidad de una señal de feedback dado que el sujeto ha hecho una selección particular, ej. Si el sujeto esta seguro de haber dado una respuesta correcta y la señal de feedback es "incorrecto"), la P300 es mayor ya que la espectancia de esa señal era menor.

10.3.16.5. RELEVANCIA DEL ESTIMULO: La P300 en tareas de Oddball (activo) depende de la atención activa del sujeto al estimulo, cuando el mismo estimulo es irrelevante e ignorado la P300 esta atenuada o ausente, un estimulo desviante en una secuencia no atendida (Tarea de oddball pasivo) puede producir otros componentes de PRE.

11. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES	DEFINICION	DIMENSIONES	DEFINICIÓN	INDICADORES
SOCIO DEMOGRAFICA	Conjunto de facultades relacionadas con los antecedentes histórico, sociales, económicos, años de vida, sexo y educación que permiten caracterizar la población en estudio	EDAD	Tiempo en años que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta la fecha de medición de las variables de estudio.	Distribución por grupos etáreos entre 60 y 80 años de edad.
		SEXO	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.	Femenino Masculino
		NIVEL EDUCATIVO	Años de escolaridad cursados.	Analfabeta Primaria Secundaria Universitarios
		ESTRATO SOCIO ECONÓMICO	Nivel social y económico establecido que facilita o determina el cubrimiento de las necesidades básicas.	UNO. DOS. TRES. CUATRO. CINCO.
PRUEBAS COGNITIVAS DE TAMIZAJE	Escala breve estandarizadas y sencillas diseñadas para evaluar funciones cognitivas, No establecen diagnostico pero cuantifican severidad de alteración sobre determinadas áreas intelectuales	MMSE	Escala que permite explorar procesos superiores como lo son orientación en tiempo, orientación en lugar, memoria de fijación, atención y cálculo, memoria de evocación y lenguaje.	50 – 45 normal 44 – 35 ligero 34 – 25 moderado 24 – 0 severo
		LAWTON Y BRODY	Es una escala de evaluación de actividades de la vida diaria. (AVD) de tipo instrumental.	8 – 15 Independiente 16 – 30 Dependiente
		YESAVAGE Escala Depresión	Escala que determina el estado de animo o grado de depresión en ancianos	0 - 5 Normal 6 - 10 Depresión Moderada 11 - 15 Depresión Severa

Tabla No. 4

VARIABLES DEPENDIENTES	DEFINICION	DIMENSIONES	DEFINICION	INDICADORES
BATERIA NEURO PSICOLOGICA	compendio de pruebas agrupadas para la valoración de pacientes o controles y que por su unión permiten reportar un diagnostico confiable y preciso sobre la integridad de las funciones cognoscitivas evaluadas	MEMORIA	Mecanismo o proceso que permite conservar la información transmitida por una señal después de que se ha suspendido su presencia (Sokolov, 1970). puede medirse a corto y largo plazo	De tres frases De una lista de palabras Evocación de una lista de palabras Reconocimiento lista de palabras Evocación de figuras geométricas Evocación de figura rey Escala de trastorno de memoria QF y QP
		ATENCIÓN	Es la habilidad para “orientarse hacia un objeto enfocarse y sostener sobre él la atención, puede ser de tipo sostenida o dividida.	Test de rastreo: (TMT) Test de cancelación de la “A”
		LENGUAJE	Es la herramienta básica de la comunicación humana.	Fluidez semántica Fluidez fonológica Denominación
		HABILIDADES CONSTRUCCIO- NALES	Son habilidades viso-espaciales y construccionales que implican un componente espacial y requieren de la actividad perceptual con respuestas motoras.	Figuras geométricas (copia) Figura de Rey (copia)

		FUNCIONES EJECUTIVAS	Capacidad para resolver problemas (abstracción y generalización) según lezak, (1995). Se han utilizado para describir las habilidades cognoscitivas más complejas. Incluyen procesos como anticipación, selección de una meta capacidad de planear, secuenciar y organizar información.	Wisconsin Pensamiento espacial Raven Pensamiento operacional aritmética Wais
		ESCALAS COMPORTA- MENTALES	Escalas que permiten establecer el estadio evolutivo de la enfermedad.	Evaluación estado funcional FAST Escala global del deterioro GDS Escala Barthel (AVD) Índice de KATZ Escala funcional de Huntington Escala Hachinski
PRUEBAS NEURO- FISIOLÓGICAS	Son herramientas de apoyo diagnóstico que mediante equipos de última generación permiten explorar el sistema nervioso central y periférico.	POTENCIALES EVOCADOS COGNITIVOS P300	Parámetro biológico clínico no invasivo, utilizado en la evaluación electrofisiológica generada en la corteza por estimulación sensorial aleatoria.	LATENCIA Evaluación del estímulo y significancia de la tarea AMPLITUD Probabilidad y espectancia Detección de la señal y confianza de la decisión Significación del estímulo Relevancia del estímulo DISTRIBUCIÓN TOPOGRÁFICA Frontal FZ Parietal PZ

12. HIPÓTESIS

HIPOTESIS DE TRABAJO

- ∅ Los P300 son una herramienta electrofisiológica sensible y específica para detectar los cambios neurodegenerativos tempranos que están presentes en pacientes con DCL.

- Ψ Las pruebas neuropsicológicas son herramientas sensibles y específicas para detectar los cambios neurodegenerativos que están presentes en pacientes con DCL.

HIPOTESIS NULA

- ∅ La media aritmética de los parámetros obtenidos con los potenciales evocados en pacientes con DCL es igual a la media de los parámetros obtenidos en CN, lo cual indica que estos pacientes no se demencian.

- Ψ La media aritmética de las puntuaciones obtenidas con las pruebas neuropsicológicas en pacientes con DCL es igual a la media aritmética de los puntajes obtenidos en CN, lo cual indica que estos pacientes no se demencian.

HIPÓTESIS ALTERNA

- ∅ La media aritmética de los P300 de pacientes con DCL, se diferencia de la media aritmética de los parámetros electrofisiológicos obtenidos en pacientes con EA, lo cual indica que estos pacientes no se demencian.

- Ψ La media aritmética de los puntajes obtenidos en pacientes con DCL es diferente a la obtenida en CN y a su vez, similar a la media de los puntajes registrados por las baterías neuropsicológicas en pacientes con EA, lo cual indica que estos pacientes se demencian.

13. DISEÑO METODOLOGICO

Esta investigación se ubica en el enfoque cuantitativo, experimental, de corte transversal, no paramétrico, con un nivel investigativo descriptivo desde el cual se busca analizar el comportamiento de los parámetros neuropsicológicos y neurofisiológicos en función de su sensibilidad y especificidad para la detección precoz de los procesos demenciantes.

Este proceso demanda el registro de la información en condiciones de estricto control, para este efecto se hace necesario caracterizar la población, definir las variables y controlarlas con el fin de encontrar una generalidad verificable dentro de unas condiciones específicas del conocimiento generado, Hugo Gutiérrez (1991) precisa que: las cuatro características que fundamentan una investigación cuantitativa son:

- Permite la enumeración y medición, que son consideradas condiciones necesarias.
- La medición debe ser sometida a los criterios de confiabilidad y validez.
- Busca reproducir numéricamente las relaciones existentes entre los objetos y los fenómenos.
- Permite el uso de las matemáticas y todas aquellas entidades que operan en torno a ella.

Esta investigación se sustenta en las anteriores características puesto que a partir de su esquema metodológico pretende lograr la objetividad de los resultados mediante el uso de una estructura numérica y confiable aplicable al fenómeno de los procesos demenciantes, vistos desde sus estadios más tempranos, de esta manera se incursiona en una temática novedosa y prometedora para el campo de la investigación en salud, que confiere de paso sobre este estudio, una propiedad exploratoria que respalda su preponderancia. (Hernández R 1998)

El diseño del estudio corresponde a un tipo descriptivo debido a que trabaja sobre realidades existentes; comprendiendo e interpretando la naturaleza de los instrumentos neuropsicológicos y neurofisiológicos sobre las entidades clínicas en estudio.

Describe las principales modalidades de formación, estructuración o cambio del fenómeno demenciante en relación con otras variables. De igual forma establece una interrelación entre variables neuropsicológicas y neurofisiológicas, y una correlación observable en el aumento o disminución de una variable en una misma dimensión de estudio.

DISEÑO EXPERIMENTAL

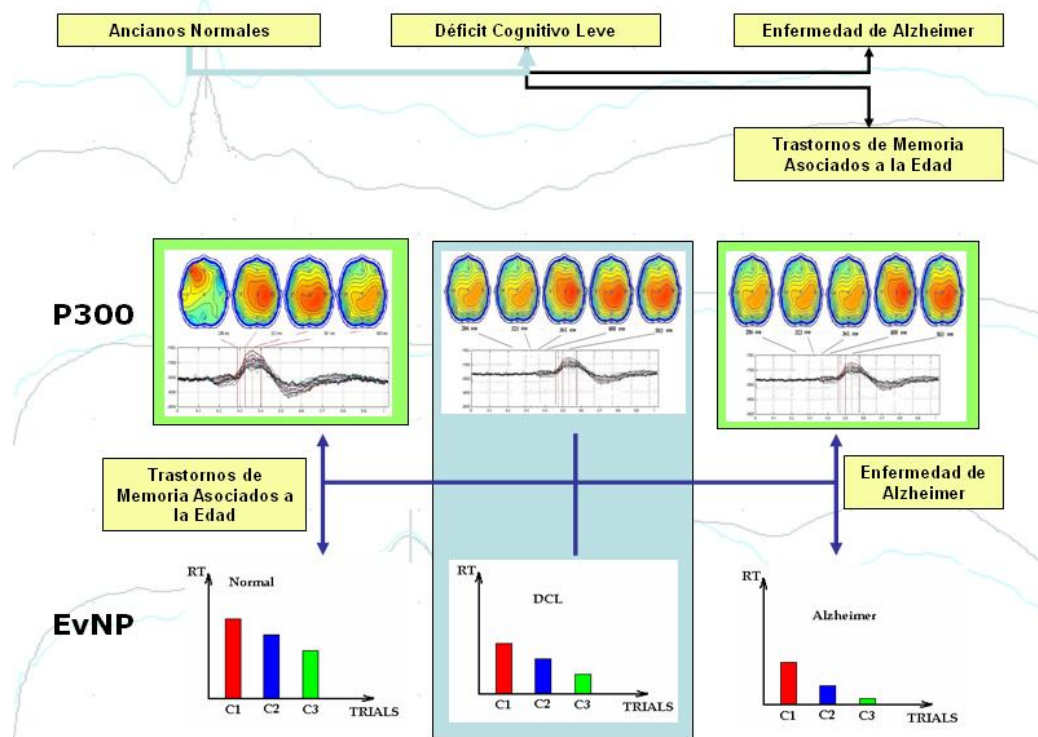


Grafico No.7

13.1. POBLACION

Para esta investigación se selecciono aleatoriamente de todo el universo poblacional de la ciudad de Neiva, una población de 643 sujetos hombres y mujeres mayores de 60 años pertenecientes a los diversos estratos socioeconómicos y niveles educativos; proveniente del tamizaje realizado en el estudio del comportamiento sociodemográfico de la demencia 2003-2005 realizado por el grupo Dneuropsych.

13.2. MUESTRA

La muestra consiste en un subgrupo de 30 sujetos con características representativas de los CN y los pacientes con EA y DCL, permitiendo generalizar los resultados con base en la prevalencia de estas enfermedades a nivel mundial según datos estimados. El tipo de muestreo es no probabilístico, por conveniencia que según Hernández esto significa que solo algunos elementos tienen la posibilidad de ser escogidos. (Hernández R 1998) Estará determinado a partir de una selección intencional o por conveniencia. Se dividirá en tres subgrupos de 10 personas, CN, pacientes con DCL y pacientes con EA leve.

Por otra parte la distribución del número de pacientes para cada entidad corresponderá a un estimado que deriva de un consenso internacional extrapolable en función de los valores de prevalencia de la EA (ver grafico No. 4) de acuerdo a los diferentes grupos de edad, lo cual permite realizar con cierta exactitud inferencias y análisis predictivos sobre el comportamiento de las demencias debido a la homogeneidad de la enfermedad en distintos estudios poblacionales, por el contrario no se dispone de datos actuales acerca del comportamiento epidemiológico y de prevalencia del DCL según comunicación con el Dr. Ronald C. Petersen director del servicio de demencias en la clínica de mayo EU, lo cual imposibilita realizar tales predicciones, a continuación se referencia el comunicado:

Sent: Thursday, September 11, 2003 5:47 PM

To: Petersen, Ronald C., M.D.

Dear professor,

Your article entitled MILD COGNITIVE IMPAIRMENT CLINICAL TRIALS, has prompted us to new ideas and new doubts. In this moment we are conducting an epidemiological study to identify the prevalence of AD in this region of Columbus. Prevalence for AD according to age groups has been widely reported. Nevertheless, there are no reports on prevalence on MCI according to the age groups. We need this data to project our current research. I have not found information on this regard. Do you have some information on this concern? We will fully appreciate your help in this regard.

13.3. CRITERIOS DE INCLUSION SUJETOS NORMALES

- Mayores de 60 años
- Sin quejas subjetivas ni objetivas de memoria
- Función cognitiva general normal
- No padecer enfermedades orgánicas del sistema nervioso
- Ausencia de depresión.
- Puntuación GDS 1 (ningún déficit cognoscitivo, NORMAL)

13.4. CRITERIOS DE INCLUSION PACIENTES CON POSIBLE DETERIORO COGNITIVO LEVE

- Mayor de 60 años
- Queja subjetiva de memoria preferiblemente corroboradas por un informador
- Alteración de la memoria para la edad y educación.
- Función cognitiva general normal.
- Actividades de la vida diaria conservadas
- Ausencia de demencia.
- No padecer enfermedades orgánicas del sistema nervioso
- Ausencia de depresión.
- Puntuación GDS 2 (Muy Ligero Déficit Cognoscitivo, DCL)

13.5. CRITERIOS DE INCLUSION PACIENTES CON POSIBLE DEMENCIA LEVE TIPO ALZHEIMER

- Mayor de 60 años
- Evidencia objetiva y subjetiva de alteraciones mnésicas y cognitivas
- Ausencia de depresión
- Puntuación GDS 3 (Leve Déficit cognoscitivo Demencia Leve)
- Actividades de la vida diaria alteradas

13.6. TECNICAS E INSTRUMENTOS

De acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión se contacto telefónicamente a los pacientes con los cuales se llevo a cabo el siguiente procedimiento: primero se realizó un examen medico y neurológico completo de aproximadamente 35 minutos, encaminado a detectar la presencia o ausencia de alteraciones de salud y trastornos neurológicos, en esta etapa se estableció la presencia de quejas de memoria, antecedentes familiares y factores de riesgo para desarrollar una enfermedad neurodegenerativa, consecutivamente se determino la necesidad de ínter consulta psiquiatrica.

Seguidamente se realizo una valoración neuropsicológica mediante la utilización de la batería estandarizada por el grupo de Neurociencias de Antioquia, la cual evalúa funciones cognitivas de memoria, atención y cálculo, fluidez verbal, funciones ejecutivas, habilidades construccionales; esta evaluación buscaba determinar el grado de afección de alguna de las funciones cognitivas así como el gradote deterioro cognitivo en el cual se encontraba el paciente se ubico a los pacientes en un lugar agradable y cómodo, con buena iluminación y ventilación, la prueba duró aproximadamente hora y media,

A continuación se realizo la prueba electrofisiológica de los potenciales evocados cognitivos P300 utilizando un paradigma de estimulación visual odd-ball. Los estímulos estuvieron representados por un arreglo de caracteres con la forma **XXXXXXXXXX** los cuales se mostraban en el centro del monitor. Se utilizaron 100 estímulos de los cuales el 70% fueron considerados estímulos frecuentes (Distractores - Caracteres en color azul) y el 30% fueron considerados estímulos infrecuentes (Blanco - Caracteres en color rojo). Lo sujetos debían responder presionado un botón ante la aparición de estímulos blanco con el objetivo de que mantuvieran su atención en este evento.

Para la aplicación del protocolo de estimulación visual se utilizó el Sistema Automatizado para la Evaluación Neuropsicológica NEUROPSY (Rodríguez, M.A., 2003) utilizando el módulo P300- odd-ball, el cual se define con los siguientes parámetros:

Color Target:	ROJO
Color Distractor:	AZUL
Número de Estímulos:	100
Porcentaje de Estímulos Infrecuentes:	30
Sincronía Para Estimulo Frecuente:	SI
Sincronía Para Estimulo Infrecuente:	SI
Intervalo Entre Estímulos:	1000 milisegundo
Duración del Estimulo:	1000 milisegundo

Los equipos de estimulación y registro fueron sincronizados a 0 ms de diferencia para garantizar una correspondencia temporal total entre estos eventos.

La señal de P300 fue registrada utilizando el Sistema de Registro de Señales Neurofisiológicas Key-Point de DANTEC Versión 6.22 para DOS. De este se utilizó el módulo P300 definiendo los parámetros técnicos de la siguiente forma: Barrido: 100 ms/div, Sensibilidad 10 μ V/div, filtro pasabanda entre 0.02 Hz y 30 Hz (banda del EEG). Para la recolección de la señal se utilizaron electrodos de disco clorurados colocados siguiendo el Sistema Internacional 10/20 para la colocación de los electrodos. Se utilizaron las derivaciones Fz y Pz referenciadas contra las orejas cortocircuitadas (A1A2). Se obtuvieron impedancias de contacto de los electrodos por debajo de 5 k Ω .

Los sujetos fueron cómodamente sentados en una habitación climatizada (23°) en semipenumbra, con bajo nivel de ruido ambiente. Se colocaron frente al monitor de estimulación, se les indicó que no debían moverse, parpadear, tragar, y que debían mantener su atención en la tarea. Se indicó además el uso de lentes correctores en caso de tenerlos prescritos. Cada sesión de registro electrofisiológico demoró 30 minutos aproximadamente.

13.7. METODOS DE ANALISIS

Los datos previamente almacenados en la base de datos diseñada acorde el modelo experimental utilizado fueron analizados utilizando el paquete estadístico STATISTICA para Windows versión 5.0. De este se utilizaron los módulos de Estadística Descriptiva, Análisis de Varianza no Paramétrico por el método de Kruskal-Wallis y la T-Student para Variables Dependientes.

Se fijó el nivel de significación estadística para una probabilidad de 0.05 para aceptar o rechazar la hipótesis nula para todos los métodos utilizados. Las medias y desviaciones estándar de las variables fueron calculadas para un intervalo de confianza del 95% lo que presenta ± 2 Desviaciones Estándar. Los límites de estos intervalos fueron utilizados para calcular la Sensibilidad y Especificidad de las variables analizadas a través de las ecuaciones que se señalan más adelante.

El reducido tamaño muestral no permitió hacer ajustes de la función de distribución de los datos por lo que se empleó el método no paramétrico Kruskal-Wallis para la comparación de la mediana de los datos de muestras independientes. La T-Student fue utilizada para determinar las diferencias entre las Escalas de Funcionamiento entre los grupos evaluados.

La Sensibilidad se determinó a través de la ecuación:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{No. Casos Positivos Detectados por el Método}}{\text{Número de Real de Casos Positivos}}$$

La Especificidad se determinó a través de la ecuación:

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{No. Casos Normales Detectados por el Método}}{\text{No. Real de Casos Normales}}$$

Las salidas de los módulos estadísticos fueron representadas en tablas y gráficos los cuales se muestran en los resultados del trabajo.

14. ASPECTOS ETICOS

La presente investigación ha sido diseñada atendiendo a la Resolución No. 008430 de 1993, proveniente del código de Nuremberg y la declaración de Helsinki de 1964 y sus subsecuentes modificaciones, las cuales establecen criterios éticos para la experimentación con sujetos humanos, así como el manejo seguro, confidencial y privado de los datos provenientes de estos, en investigaciones que buscan la comprobación o contribución al conocimiento.

Por medio de los procedimientos y técnicas utilizados en esta investigación se espera cumplir con los principios básicos de beneficencia, justicia, autonomía y no maleficencia estipulados en el consentimiento informado, actuando en la práctica experimental con respeto, responsabilidad y calidad de las intervenciones diagnosticas.

Las consideraciones de orden ético propias de la investigación en humanos están implícitas en este estudio y garantizaran el trato considerado y digno hacia los pacientes que integran la muestra, entre estas se encuentran:

- Ψ El participante tendrá claro conocimiento de los objetivos y resultados de la investigación.
- Ψ La investigación se realizará en pacientes que ostentan los diagnósticos pertinentes y que voluntariamente quieran participar.
- Ψ Se respetará la privacidad de los participantes.
- Ψ La información a recoger se utilizara solo con fines investigativos.

- Ψ Se solicitará la autorización escrita por parte de los pacientes para el procesamiento y utilización de los datos referentes a la investigación.

- Ψ Libertad de retirar su consentimiento y dejar de participar en el estudio sin que por ello se cree prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento.

- Ψ La buena fé del investigador para asegurar que el grado de riesgo no debe ser mayor al beneficio esperado.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRAFICAS

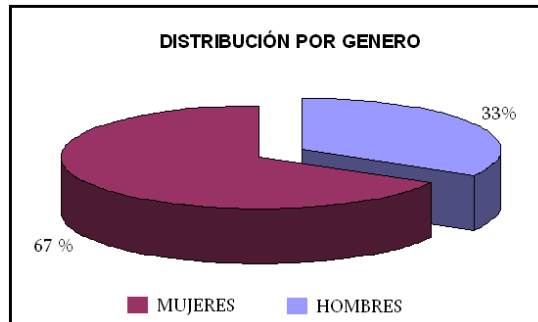


Gráfico No.8

Como se observa en la grafica No.8 la muestra en estudio esta conformada por 30 individuos distribuidos entre CN, DCL. Y DTA, de los cuales el mayor porcentaje 67% corresponde a mujeres y un 33% a los hombres.

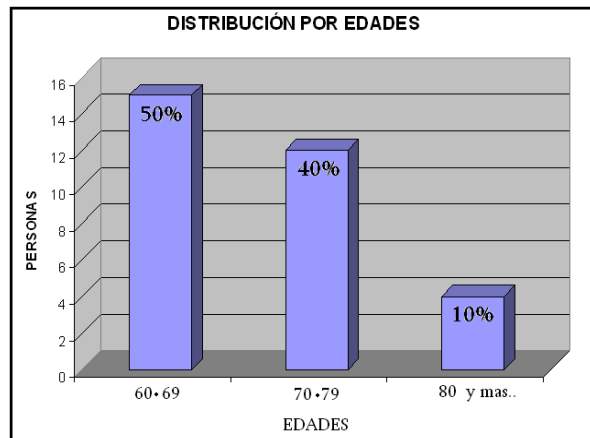


Gráfico No 9

De la muestra seleccionada el 50% oscila entre los 60 a 69 años de edad, siendo el grupo etáreo más significativo, seguido por el grupo inscrito dentro del lapso de los 70 a 79 años representando un 40% de la muestra total, y por ultimo solo 4 pacientes con una edad superior a los 80 años correspondiente al 10% restante.

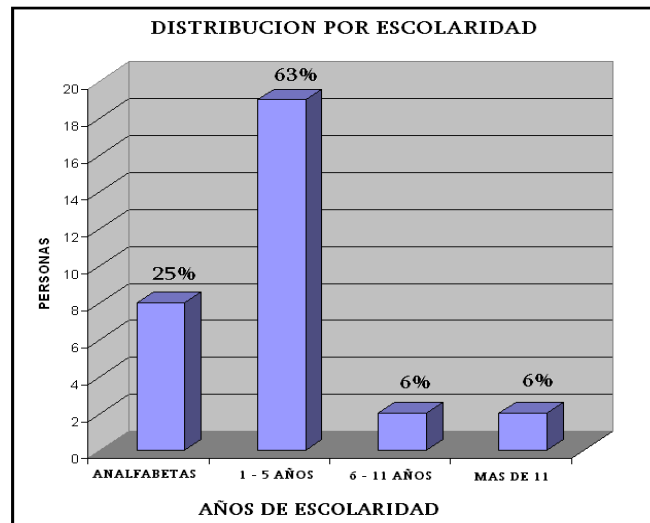


Grafico No. 10

Un porcentaje significativo del 63% de los adultos mayores presentaron de 1 a 5 años de escolaridad, un 25% eran analfabetas y un 6% presentaron mas de 6 años de escolaridad.

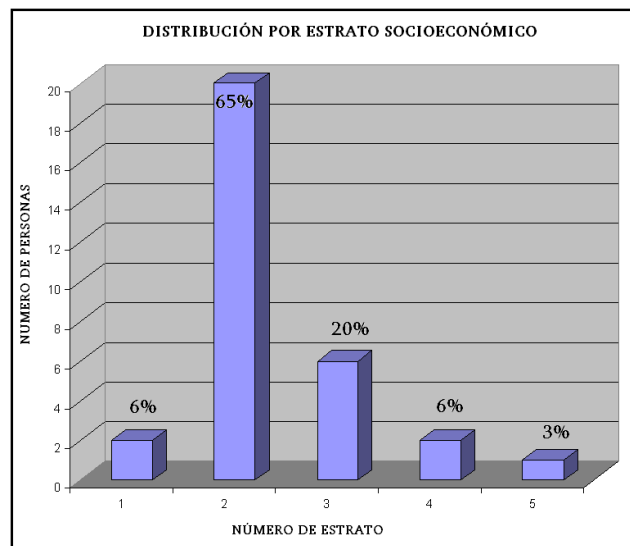


Grafico No. 11

En cuanto al estrato socioeconómico el 65% de la población pertenece al Numero 2, un 20% al numero 3, un 6% al estrato 1 y 4 respectivamente y tan solo un 3% pertenecían al estrato numero 5.

Valores de Edad, Escolaridad y Resultados de las Escalas de Evaluación por Grupos de Estudio

GRUPO	N	EDAD	ESCOLARIDAD	MMSE	YESAVAGE	LAWTON	GDS
CN	10	64.70± 4.24	5.00± 4.16	27.20± 2.82	0.90± 0.99	14.0 ±0.0	1.20± 0.42
DLC	11	72.60±8.11	3.75±4.42	26.20±2.30	3.20±1.81	9.40± 2.88	2.10±0.32
DTA	11	74.10± 5.72	1.30± 1.83	20.80± 4.37	3.40± 2.41	12.00±4.90	2.80± 0.13

Tabla No. 5

La tabla 5 muestra los resultados de las Escalas de Evaluación para demencia en los tres grupos de estudio. Como puede observarse, un rango muy estrecho en el espectro del envejecimiento normal al patológico caracterizó la muestra estudiada. Una discreta tendencia a la depresión (sin alcanzar los valores para los criterios de la misma) caracterizó a los sujetos con diagnóstico de DCL y DTA en comparación con los CN. Así como mayor pérdida funcional en las AVD mostraron los sujetos con DTA en comparación con los DCL y CN.

Resultados del Análisis T para muestras independientes para medir las diferencias entre los grupos en estudio a través de las Escalas de Evaluación para demencia

		Grupo Control vs. DCL			Grupo Control vs. DTA			Grupo DCL Vs. DTA		
		t	Gl	Sig. (bilateral)	t	gl	Sig. (bilateral)	t	gl	Sig. (bilateral)
MMSE/30	varianzas iguales	.869	18	.396	3.893	18	.001	3.460	18	.003
	varianzas Desiguales	.869	17.299	.397	3.893	15.397	.001	3.460	13.636	.004
ESCOLARID AD	varianzas iguales	.651	18	.523	2.573	18	.019	1.620	18	.123
	varianzas Desiguales	.651	17.937	.523	2.573	12.348	.024	1.620	11.997	.131
YESAVAGE/ 15 B	varianzas iguales	-3.517	18	.002	-3.029	18	.007	-.210	18	.836
	varianzas Desiguales	-3.517	13.963	.003	-3.029	11.972	.011	-.210	16.708	.837
LAWTON/1 4	varianzas iguales	-1.540	18	.141	-2.582	18	.019	-1.447	18	.165
	varianzas Desiguales	-1.540	9.000	.158	-2.582	9.000	.030	-1.447	14.542	.169
GDS /7	varianzas iguales	-5.400	18	.000	-8.485	18	.000	-4.200	18	.001
	varianzas Desiguales	-5.400	16.691	.000	-8.485	18.000	.000	-4.200	16.691	.001

Tabla No. 6

La tabla 6 muestra los resultados de las comparaciones estadísticas entre los tres grupos a través de las Escalas de Evaluación para demencia. Las mayores diferencias fueron encontradas al comparar los CN con DTA para la totalidad de las escalas, difiriendo los DCL de los CN solo en la Escalas de Yesavage y la del GDS. Los sujetos con DCL difirieron de los DTA en el MMSE y el GDS. Estos resultados perfectamente ubican a los sujetos de grupo DCL en un punto medio entre el envejecimiento normal y el patológico, lo cual señala una buena sensibilidad del método de escogencia de la muestra a estudiar

Resultados de la Estadística descriptiva y del Análisis de Varianza no Paramétrico

Kruskal-Wallis de las variables Neuropsicológicas en CN, CDL y DTA

			N	CONTROLES				DCL		DTA	
				Media	-95.000%	+ 95.000%	DE	Media	DE	Media	DE
ATENCION	TMT ACIERTOS	§ ¤	10	23.91	23.71	24.11	0.30	22.70	2.50	12.20	9.55
	ERRORES		10	1.91	1.91	5.73	5.68	1.30	2.50	4.60	5.52
	TIEMPO		10	159.91	121.56	198.26	57.09	205.10	93.54	241.20	203.13
	CANCELACION DE A		10	15.82	15.55	16.09	0.40	15.10	1.10	11.50	4.60
	TIEMPO	§	10	75.91	52.58	99.24	34.73	71.90	26.81	76.10	61.61
MEMORIA	MEMORIA_ 3 FRASES	* ¤	10	2.55	2.08	3.01	0.69	2.30	0.82	2.30	0.82
	MEMORA DE LISTA		10	19.36	17.30	21.43	3.07	14.80	2.66	12.00	4.83
	INTRUSIONES	* § ¤	10	0.64	0.09	1.18	0.81	1.40	1.65	1.80	2.57
	EVOCACIO LISTA		10	7.00	5.66	8.34	2.00	5.10	1.10	2.70	2.67
	INTRUSIONES	¤	10	0.55	0.08	1.01	0.69	0.30	0.48	0.80	1.03
	RECONOCL. LISTA	¤	10	19.45	18.76	20.15	1.04	19.00	1.33	17.00	3.09
	EVOC. FIG. GEOMETRI	§ ¤	10	7.55	5.73	9.36	2.70	5.10	2.60	1.40	1.58
	EVOCACION FIG. REY		10	10.82	6.91	14.72	5.81	13.45	7.45	4.65	4.26
	QUEJAS FAMILIAR	*	10	10.82	5.02	16.61	8.62	18.50	12.35	16.00	8.77
	QUEJAS PACIENTE	* ¤	10	9.64	7.46	11.81	3.23	24.30	8.00	18.20	7.51
LENGUAJE	FLUIDEZ SEMANTICA	¤	10	19.00	16.20	21.80	4.17	15.20	3.36	11.50	3.92
	FLUIDEZ FONOLOGICA	* § ¤	10	8.64	5.15	12.12	5.18	5.10	3.67	3.10	3.75
	DENOMINACION	§ ¤	10	13.36	12.23	14.50	1.69	12.10	1.60	10.30	1.57
PRAXIA	COPIA FIGURA GEOMETRICA	§ ¤	10	9.55	8.29	10.80	1.86	9.20	2.20	5.70	2.00
	COPIA FIGURA REY		10	24.50	18.06	30.94	9.59	27.60	7.75	12.45	6.55
FRONTALES WIST	ACIERTOS		10	19.64	12.85	26.42	10.10	14.40	4.97	13.20	7.79
	CATEGORIAS		10	2.45	1.36	3.55	1.63	1.30	0.67	1.20	0.92
	ERRORES		10	15.55	7.51	23.58	11.96	23.60	14.74	22.00	17.98
	PERSEVER	§	10	19.36	11.45	27.27	11.78	22.90	8.18	25.70	13.32
	ICI	§ ¤	10	11.18	4.10	18.26	10.54	16.90	13.14	6.10	4.91

p < 0.05 * CN vs. DCL § DCL vs. DTA ¤ CN vs. DTA

Tabla No. 7

La tabla 7 muestra el resultado del análisis descriptivo de las variables neuropsicológicas así como del análisis de varianza no paramétrico utilizando el método de Kruskal-Wallis. Como puede observarse, las diferencias significativas entre CN y DCL solo fueron encontradas al comparar las funciones de memoria y la fluidez fonológica, no apareciendo diferencias entre estos grupos en el resto de las variables analizadas.

Diferencias importantes fueron encontradas al comparar los sujetos con DCL y DTA en más de una variable en las 5 esferas cognitivas exploradas. De igual forma ocurrió al comparar los CN con los DTA, mostrando esta las mayores diferencias en el análisis estadístico. Estos hallazgos de igual forma se relacionan positivamente con los resultados de las Escalas de Evaluación (tabla 6) evidenciando el DCL una posición intermedia los CN y los DTA. El gráfico No. 12 ilustra lo reflejado en la Tabla 7.

Comportamiento de las Variables Neuropsicológicas y de las Escalas de Funcionamiento en los tres grupos estudiados (media de las variables)

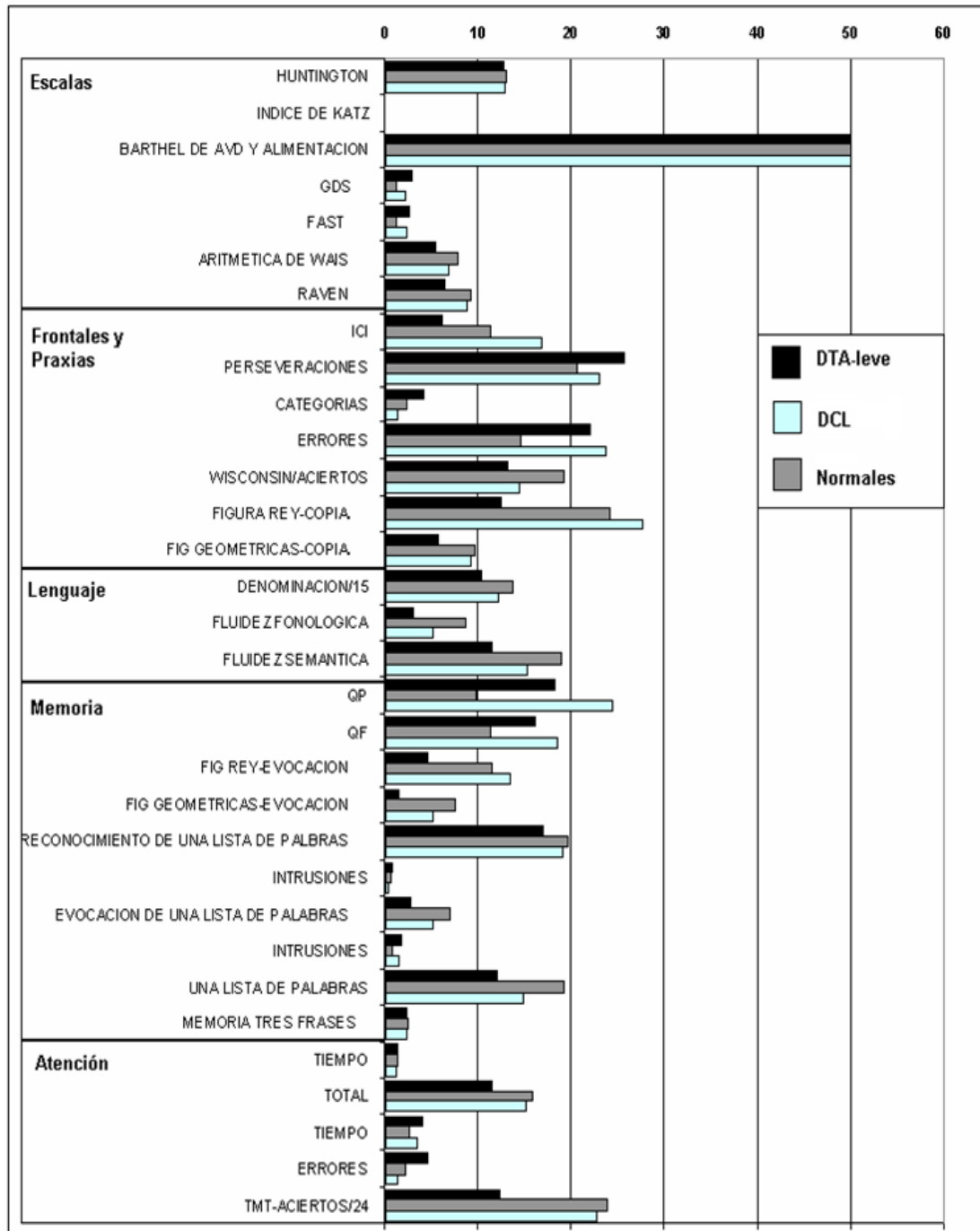


Grafico No. 12

Resultados de la Estadística descriptiva y del Análisis de Varianza no Paramétrico

Kruskal-Wallis de las variables de la P300 en CN, DCL y DTA

			N	CONTROLES				DCL		DTA	
				Media	IC		DE	Media	DE	Media	DE
					-95.000%	+ 95.000%					
P300	Latencia Fz	⌘	10	317.45	298.07	336.84	28.85	347.30	43.51	388.80	56.37
	Amplitud Fz		10	7.91	5.00	10.81	4.32	5.59	3.16	7.31	4.19
	Latencia Pz	⌘	10	321.55	301.51	341.58	29.82	347.20	44.33	388.50	58.06
	Amplitud Pz		10	8.56	5.09	12.03	5.17	7.55	3.48	8.45	5.22

p < 0.05 * CN vs. DCL § DCL vs. DTA ⌘ CN vs. DTA

Tabla No. 8

La tabla 8 muestra los resultados del análisis descriptivo de las variables de la P300 así como del análisis de varianza no paramétrico en CN, DCL y DTA. Solo las Latencias tanto en el dipolo frontal como Parietal mostraron diferencias significativas desde el punto de vista estadístico, no apareciendo diferencias significativas al comparar las amplitudes de ambos dipolos en los tres grupos.

A pesar de esto, como puede observarse en el Grafico No. 13, la tendencia de las latencias en los tres grupos muestra un comportamiento escalonado desde los CN al DTA lo cual sugiere que, a pesar de no existir significación estadística entre CN y DCL y DCL y DTA, si se produce un incremento de la latencia del componente P300 en el transito del envejecimiento normal al patológico. Como puede observarse en la tabla 8 y Grafico No. 14 las amplitudes fueron muy similares entre grupos, mostrando los DCL valores discretamente inferiores a los CN y DTA.

Latencia del Dipolo Frontal y Parietal de Componente P300 en Sujetos Controles, DCL y Pacientes con Probable DTA Leve

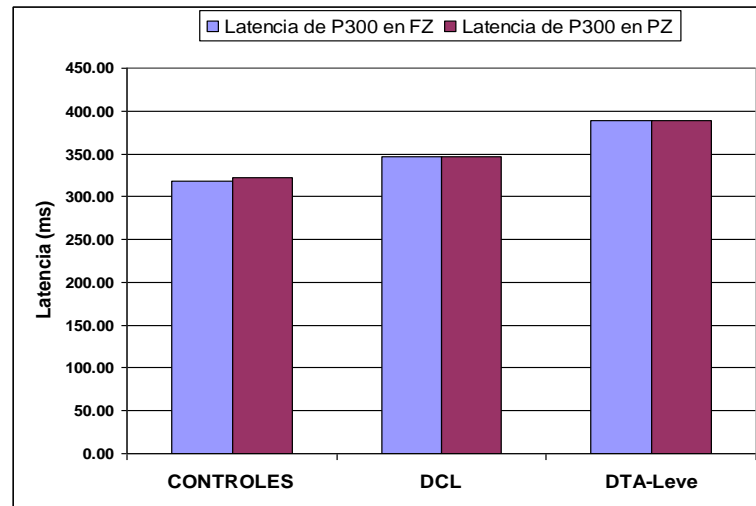


Grafico No. 13

Amplitud del Dipolo Frontal y Parietal de Componente P300 en Sujetos Controles, con Déficit Cognitivo Leve y Pacientes con Probable Demencia Tipo Alzheimer Leve

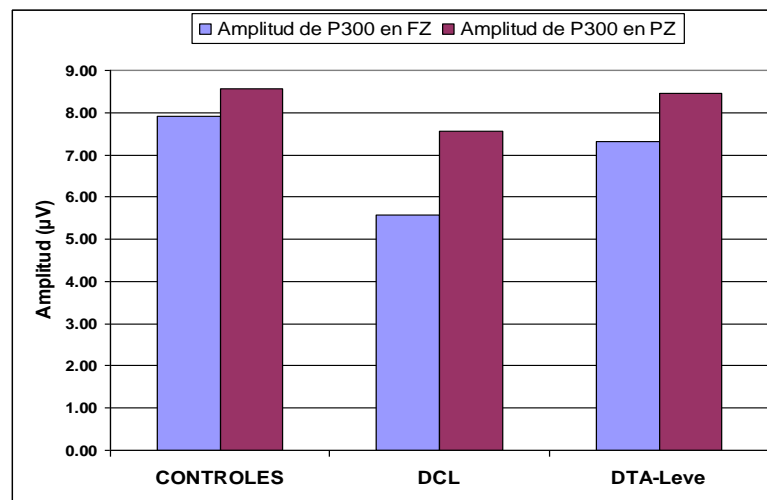


Grafico No. 14

Del grafico 20 al 23 se muestran la distribución de las latencias y las amplitudes de los dipolos frontales y parietales del componente P300 en los tres grupos en estudio. Para las latencias (Graficó 20 y 22) se observó un corrimiento hacia la derecha tanto para los DCL como los DTA, encontrándose estos últimos más lejanos de los CN.

No se observó igual comportamiento para las amplitudes. Nótese en los Gráficos No. 21 y 23 como el intervalo de confianza es muy amplio, lo cual denota una pobre normalidad en la distribución de los datos de esta variable en el grupo control. De esta forma, las medias de DCL y DTA caen dentro de dicho intervalo por lo que no se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre grupos atendiendo a estas variables.

Un análisis de varianza de medidas repetidas mostró que no existen diferencias entre las Latencias de los dipolos Fz y Pz en CN ($F(1, 9) = 43.34$; $p = 0.17$), en DLC ($F(1, 9) = 107.82$; $p = 0.98$), y para DTA ($F(1, 9) = 34.34$; $p = 0.911$). Para las amplitudes se encontró que los CN no presentaban diferencias entre los dipolos Fz y Pz ($F(1,9) = 2.61$; $p = 0.90$) al igual que los DTA ($F(1,9) = 3.01$; $p = 0.18$). Para los DCL si se encontró diferencia entre estos dipolos ($F(1, 9) = 2.83$; $p = 0.028$), mostrando el dipolo frontal menores amplitudes que el dipolo parietal.

Componente P300 registrado en los Dipolos Frontal y Parietal en Sujeto Control

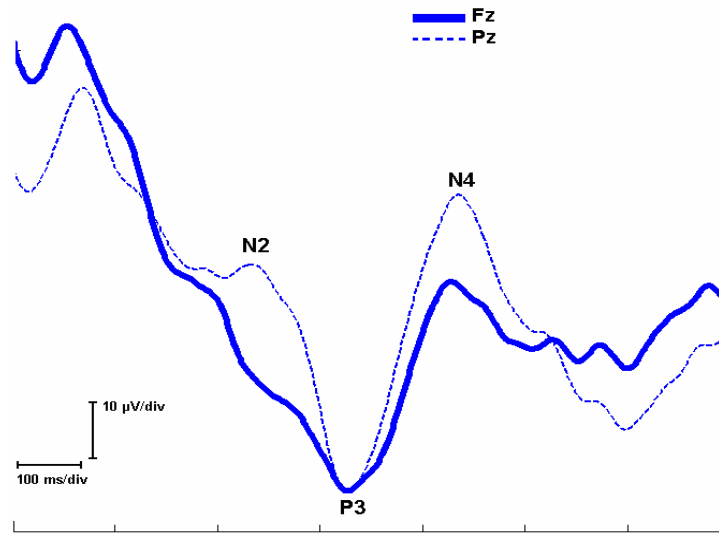


Grafico No. 15

Nótese la estabilidad y simetría en latencia y amplitud de los dipolos frontal y parietal así como el valor de latencia.

Componente P300 registrado en los Dipolos Frontal y Parietal en Sujeto DCL

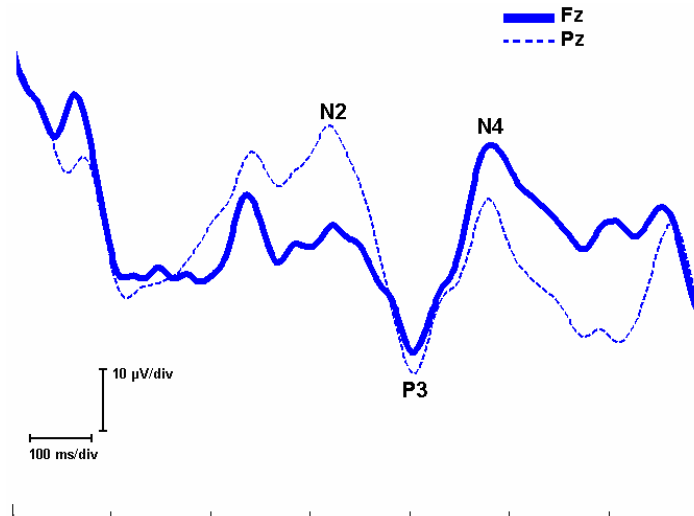


Grafico No. 16

Se produce un deterioro leve en la estabilidad de la señal a pesar que las latencias y las amplitudes muestran comportamiento estable en los dipolos frontal y parietal

Componente P300 registrado en los Dipolos Frontal y Parietal en
Sujetos con Probable DTA Leve

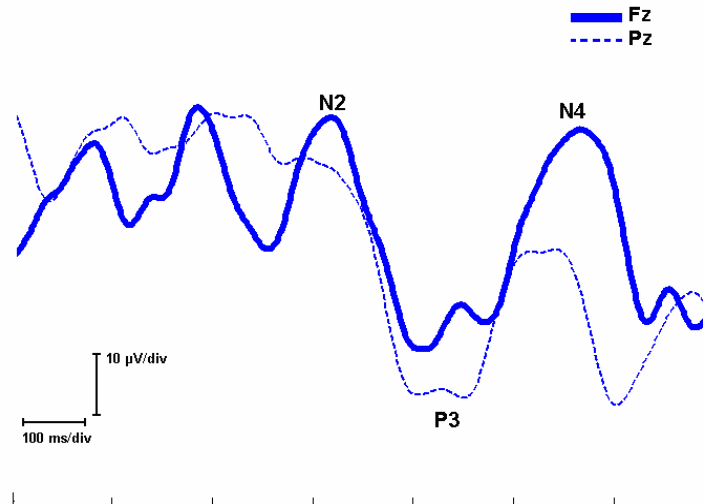


Grafico No. 17

Se produce un deterioro leve en la estabilidad de la señal a pesar que las latencias y las amplitudes muestran comportamiento estable en los dipolos frontal y parietal

Componente P300 registrado en el Dipolo Parietal en Sujeto Control, con Déficit Cognitivo Leve y Probable Demencia Tipo Alzheimer Leve

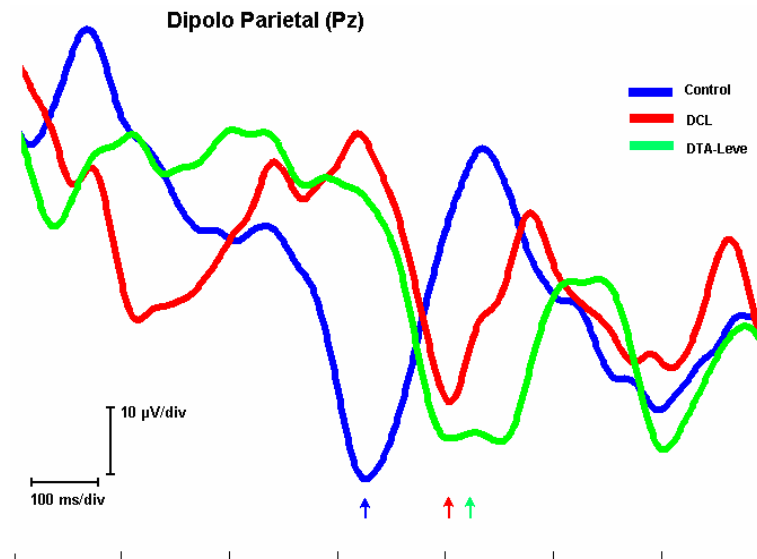


Grafico No. 18

Existe un corrimiento hacia la derecha de las latencias (flechas) gradualmente desde el CN al DTA. De igual forma se observa la menor amplitud del componente P300 en DCL en comparación con DTA y CN.

Componente P300 registrado en el Dipolo Frontal en Sujeto Control, con Déficit Cognitivo Leve y Probable Demencia Tipo Alzheimer Leve

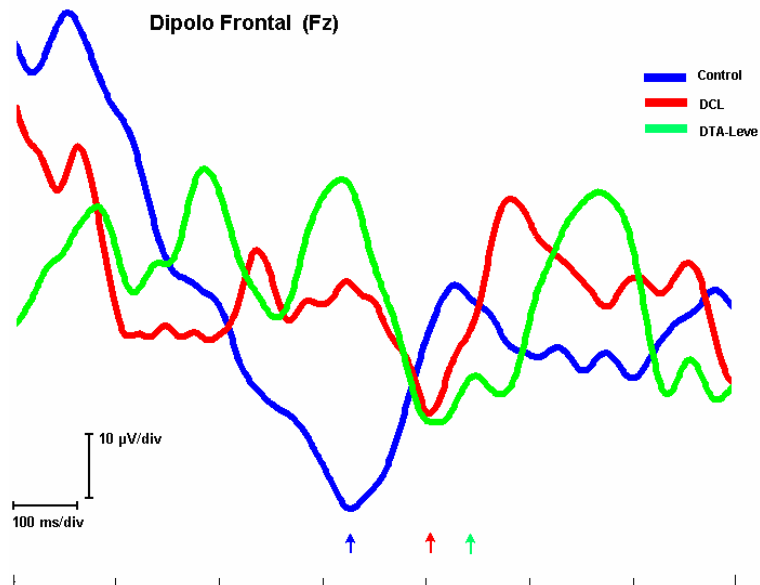


Grafico No. 19

Se evidencia el corrimiento hacia la derecha de las latencias (flechas) gradualmente desde el CN al DTA. Se reducen las diferencias en amplitud del componente P300 entre DCL y DTA, persistiendo entre estos y los CN.

Distribución de las latencias del componente P300 registrado en Fz en los grupos DCL y DTA en relación al área de normalidad definida por el grupo control.

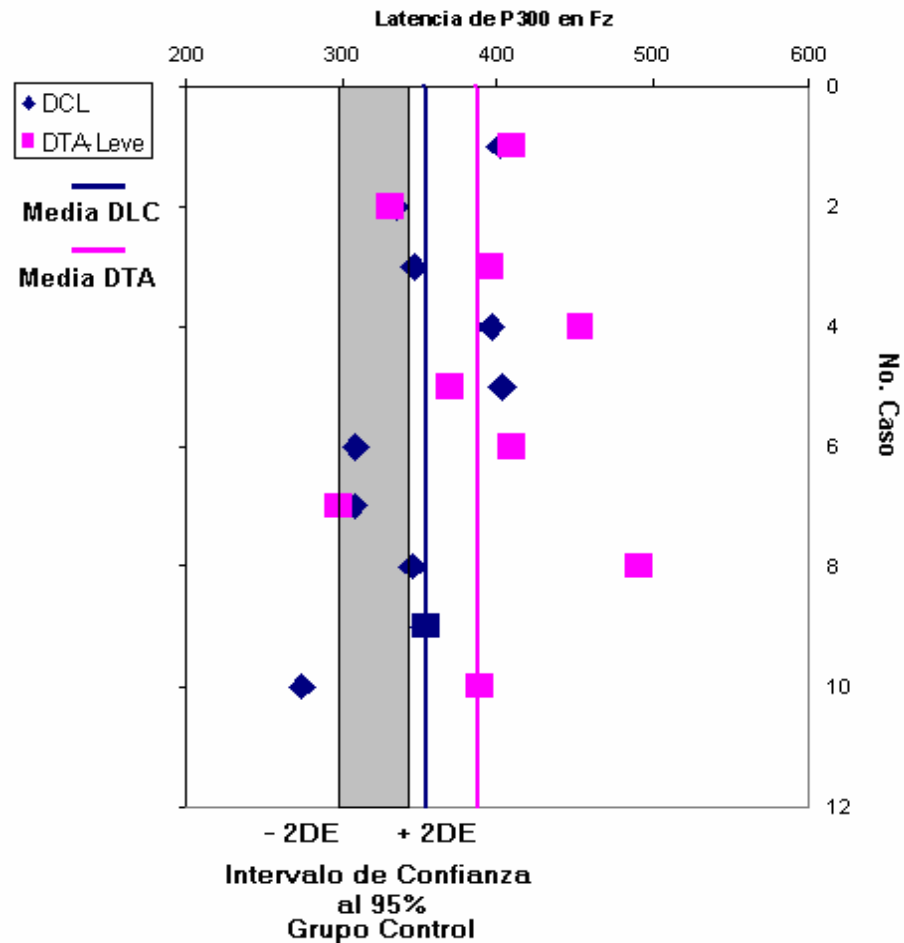


Grafico No. 20

Las medidas de tendencia central muestran la exclusión de las medias de las latencias de P300 en DCL y DTA del intervalo de confianza de la normalidad. Una mayor dispersión a la derecha se observa para los DTA en comparación con los DCL.

Distribución de las Amplitudes del componente P300 registrado en Pz en los grupos DCL y DTA en relación al área de normalidad definida por el grupo control.

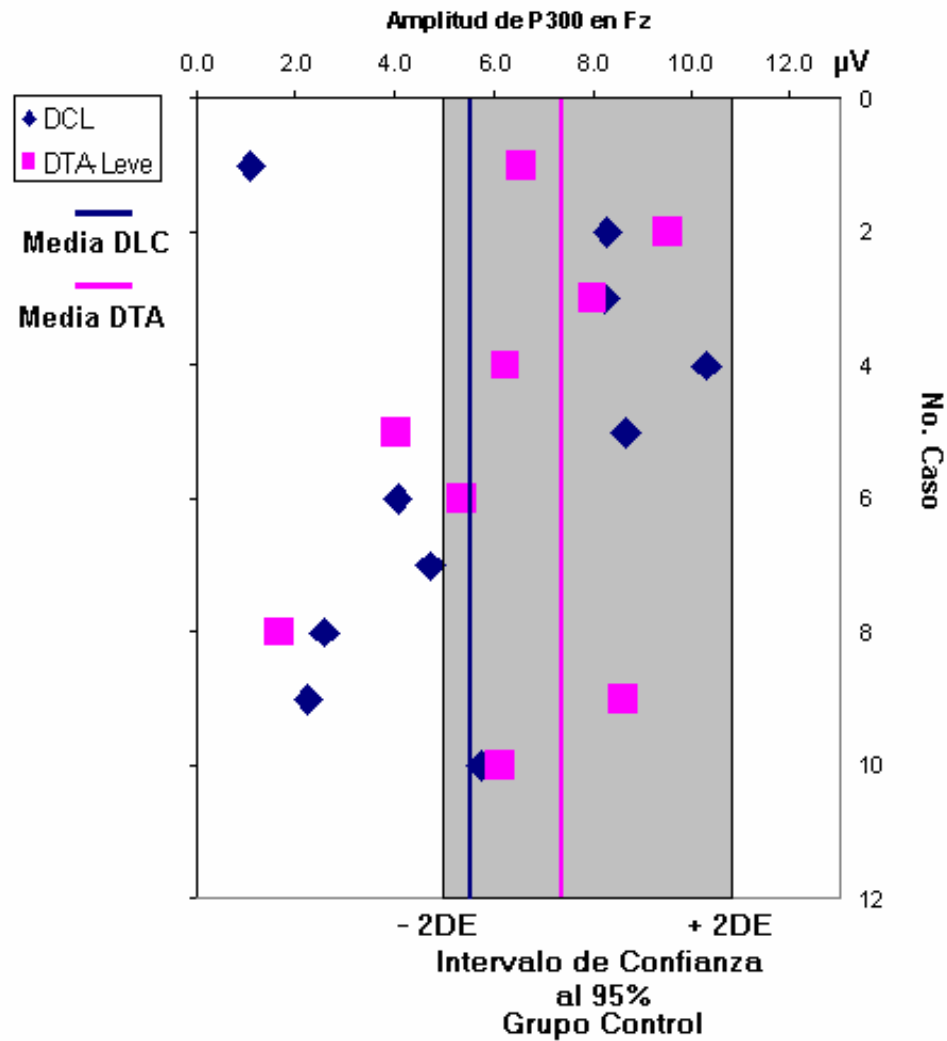


Grafico No. 21

Las medias tanto de los DCL como de los DTA caen dentro del intervalo de confianza de normalidad. Una mayor dispersión en el eje X aparece tanto para normales como controles para esta variable.

Distribución de las latencias del componente P300 registrado en Pz en los grupos DCL y DTA en relación al área de normalidad definida por el grupo control.

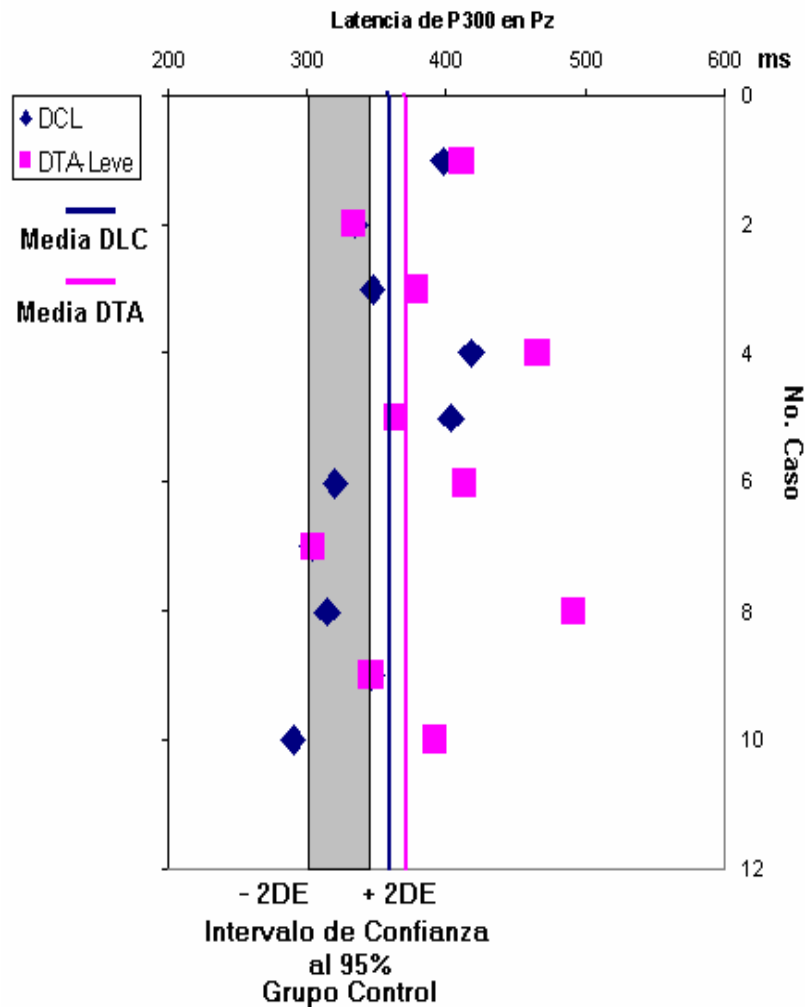


Grafico No. 22

Las medidas de tendencia central muestran la exclusión de las medias de las latencias de P300 en DCL y DTA del intervalo de confianza de la normalidad. Una mayor dispersión a la derecha se observa para los DTA en comparación con los DCL.

Distribución de las Amplitudes del componente P300 registrado en Pz en los grupos DCL y DTA en relación al área de normalidad definida por el grupo control.

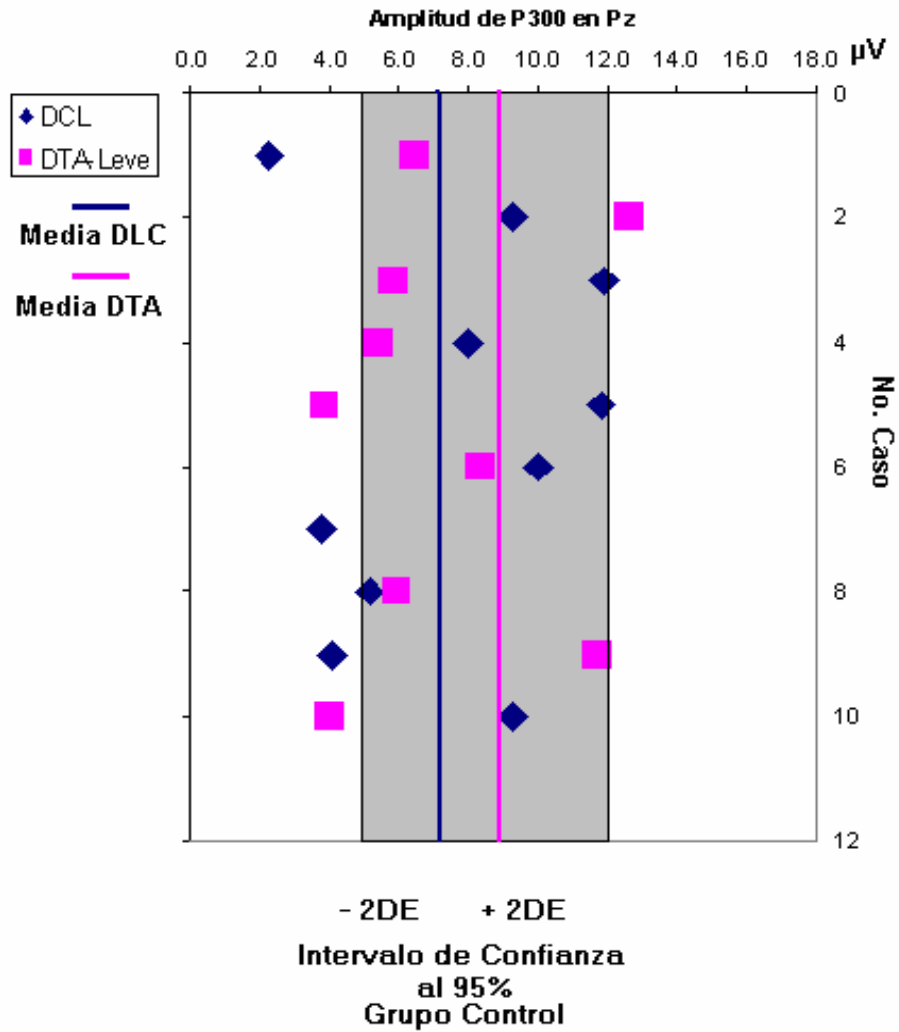


Grafico No. 23

Las medias tanto de los DCL como de los DTA caen dentro del intervalo de confianza de normalidad. Una mayor dispersión en el eje X aparece tanto para normales como controles para esta variable.

Especificidad y Sensibilidad de las variables de la P300

P300	LATENCIA FZ	AMPLITUD FZ	LATENCIA PZ	AMPLITUD PZ
Especificidad	0.82	0.73	0.73	0.64
Sensibilidad DCL	0.30	0.50	0.50	0.30
Sensibilidad DTA	0.50	0.20	0.80	0.20
Sensibilidad Total	0.40	0.35	0.65	0.25

Tabla No. 9

La tabla 9 muestra los resultados del análisis de la Especificidad y Sensibilidad de las variables de la P300. Las variables de la P300 mostraron ser más específicas que sensibles. Las latencias de P300 en Pz mostraron mayor sensibilidad en la detección del DTA y DLC que en Fz. En esta derivación la latencia demuestra incluso ser mas sensible para la detección del DTA que del DCL. Bajos valores de sensibilidad mostró la amplitud de la P300 en ambos dipolos.

Sensibilidad y Especificidad de las Variables que Analizan la Esfera de la Atención

ATENCION	TMT ACIERTOS	ERRORES	TIEMPO	CANCELACION DE LA A	TIEMPO
Especificidad	0.91	0.91	0.91	0.82	0.73
Sensibilidad DCL	0.30	0.20	0.40	0.50	0.20
Sensibilidad DTA	0.80	0.40	0.60	0.80	0.30
Sensibilidad Total	0.50	0.30	0.40	0.60	0.25

Tabla No. 10

La tabla 10 muestra los resultados del análisis de la Especificidad y Sensibilidad de las variables de la esfera de la Atención en el Evaluación Neuropsicológica. Altos valores de Especificidad mostraron las variables analizadas. Las sensibilidades fueron mayores para la detección de DTA que de DCL especialmente los aciertos del TMT y la Cancelación de la A Correctas.

Sensibilidad y Especificidad de las Variables que Analizan la Esfera de la Memoria

MEMORIA	MEMORIA TRES FRASES/3	RECUEDO INMEDIATO DE UNA LISTA DE PALABRAS	INTRUSIONES	RECUERDO DEMORADO DE UNA LISTA DE PALABRAS	INTRUSIONES
Especificidad	0.64	0.82	0.55	0.82	0.55
Sensibilidad DCL	0.50	0.80	0.60	0.80	0.30
Sensibilidad DTA	0.50	0.90	0.60	0.80	0.40
Sensibilidad Total	0.40	0.70	0.55	0.65	0.35

RECONOCIMIENTO DE UNA LISTA DE PALBRAS/20	FIG GEOMETRICAS- EVOCACION/11	FIG REY-EVOCACION	QF	QP
Especificidad	0.82	0.82	0.27	0.27
Sensibilidad DCL	0.30	0.50	1.00	1.00
Sensibilidad DTA	0.50	1.00	0.70	1.00
Sensibilidad Total	0.30	0.70	0.70	0.85

Tabla No. 11

De las variables que midieron la esfera de la memoria durante la valoración Neuropsicológica fueron el recuerdo inmediato de una lista de palabras, el recuerdo demorado de la lista, y la evocación de las figuras geométricas y de rey, las que mostraron mayor especificidad. Las variables más sensibles para detectar DCL fueron el recuerdo inmediato y demorado de una lista de palabras, y los cuestionarios de memoria al paciente y al familiar. De igual forma estas variables fueron las más sensibles para detectar DTA. La evocación de la Figura de Rey demuestra ser más sensible para detectar DTA que DCL. La memoria de listas de palabras muestra ser más sensible que el recuerdo de 3 frases para detectar tanto DCL como DTA.

Sensibilidad y Especificidad de las Variables que Analizan la Esfera del Lenguaje

LENGUAJE	FLUIDEZ SEMANTICA	FLUIDEZ FONOLOGICA	DENOMINACION/15
Especificidad	0.64	0.64	0.64
Sensibilidad DCL	0.70	0.50	0.50
Sensibilidad DTA	0.90	0.80	0.90
Sensibilidad Total	0.65	0.55	0.65

Tabla No. 12

Como puede observarse en la tabla 12, las variables que miden la esfera del lenguaje son más sensibles que específicas excepto la fluidez fonológica. Mayores valores de sensibilidad aparecen en DTA que en DCL.

**Sensibilidad y Especificidad de las Variables que Analizan la Esfera de las Praxias
Construccionales**

PRAXIAS	FIG GEOMETRICAS COPIA/11	FIGURA REY-COPIA/36
Especificidad	0.73	0.82
Sensibilidad DCL	0.30	0.20
Sensibilidad DTA	0.90	0.70
Sensibilidad Total	0.55	0.40

Tabla No. 13

La tabla 13 muestra similares resultados para la esfera de las praxias construccionales. Las variables que midieron el desempeño en estas tareas, mostraron ser más sensibles para la detección del DTA que de DCL, siendo además bien específicas.

Sensibilidad y Especificidad de las Variables que Analizan la Esfera de las Funciones Frontales

FRONTALES	WISCONSIN ACIERTOS	ERRORES	CATEGORIAS	PERSEVERACIONES	ICI
Especificidad	0.82	0.64	0.73	0.82	0.73
Sensibilidad DCL	0.40	0.20	0.60	0.30	0.40
Sensibilidad DTA	0.50	0.40	0.70	0.50	0.00
Sensibilidad Total	0.30	0.25	0.50	0.35	0.10

Tabla No. 14

Para las funciones frontales (Ver tabla No. 14), se encontró altos valores de Especificidad. De igual forma estas variables fueron más sensibles para la detección de la DTA que del DCL. El número de categorías alcanzadas demuestra ser la variable más sensible para detectar tanto DCL como DTA, siendo el ICI la menos sensible de las variables del Wisconsin.

Sensibilidad y Especificidad de las distintas Esferas de la Evaluación Neuropsicológica

	ATENCION	MEMORIA	LENGUAJE	PRAXIAS	FRONTALES
Especificidad	0.86	0.62	0.64	0.78	0.75
Sensibilidad DCL	0.32	0.64	0.57	0.25	0.38
Sensibilidad DTA	0.58	0.71	0.87	0.80	0.42
Sensibilidad Total	0.41	0.58	0.62	0.48	0.30

Tabla No. 15

Las sensibilidades y especificidades de las distintas esferas neuropsicológicas examinadas se muestran en la tabla 15. La atención, praxias y funciones frontales mostraron ser específicas. Para la detección del DCL fueron las funciones de memoria las que lograron mayores valores de sensibilidad. Para la DTA excepto las atención y las funciones frontales, el resto fue muy sensible para su detección (esto puede estar relacionado con el estadio clínico)

Sensibilidad y Especificidad de la P300 y las Pruebas Neuropsicológica analizadas a través de las esferas cognitivas y los parámetros del componente electrofisiológico

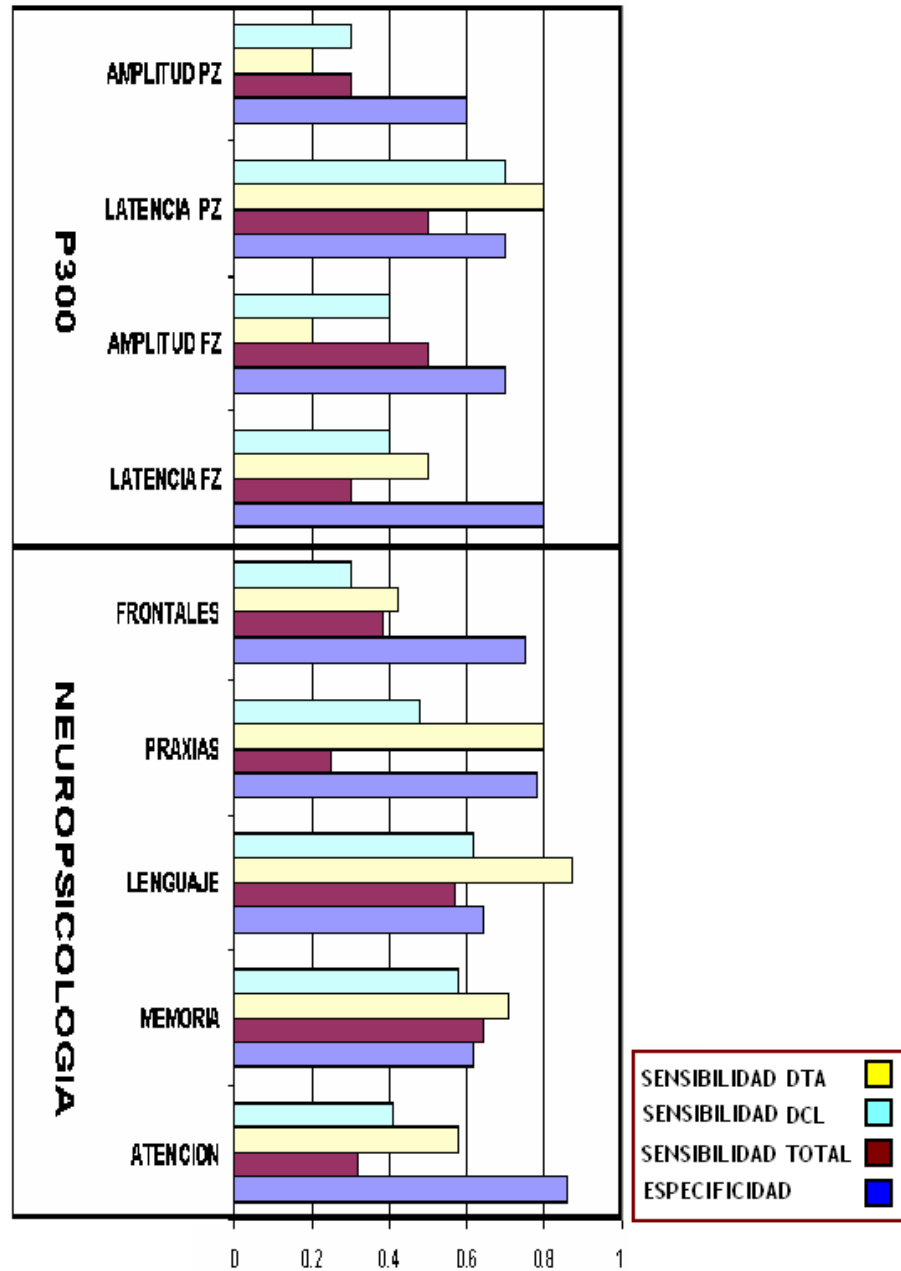


GRAFICO No. 24

Sensibilidad y Especificidad Global de la P300 y las Pruebas Neuropsicológica

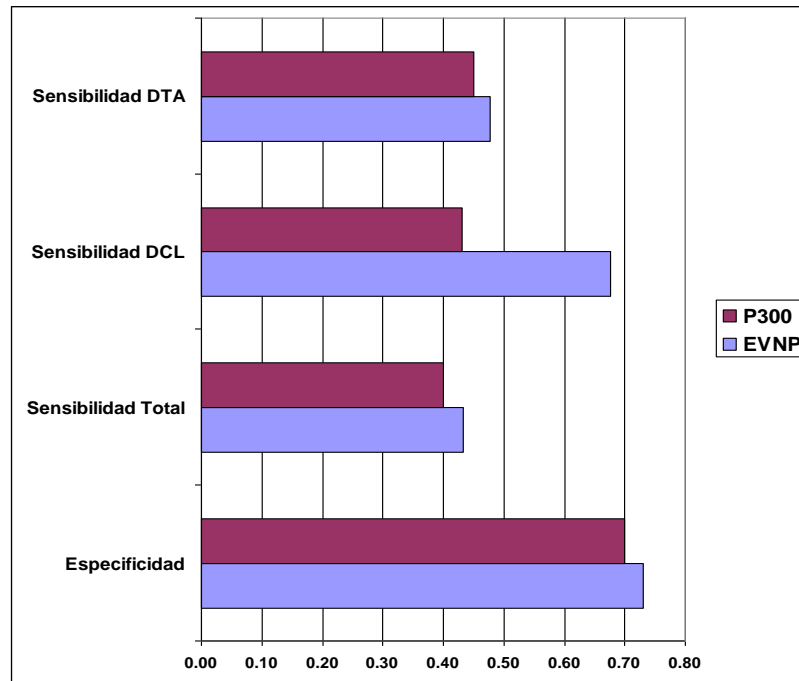


Grafico No. 25

Los gráficos 24 y 25 ilustran la comparación de las sensibilidades y especificidad de las variables de la P300 con las esferas neuropsicológicas (Grafico No. 24) así como un análisis general de P300 y evaluación neuropsicológica (Grafico No. 25). Como puede observarse en el Grafico 25, las pruebas neuropsicológicas y el potencial cognitivo P300 muestran altos y muy próximos valores de especificidad. La Evaluación Neuropsicológica evidencia ser más sensible para la detección del DTA y el DCL que los parámetros de la P300. Especialmente para el DCL estas diferencias son mayores que para el DTA.

16. DISCUSION DE RESULTADOS

Múltiples trabajos han evaluado las Pruebas Neuropsicológicas y la onda cognitiva P300 en la detección temprana de la EA (Frodl et al., 2002; Ball, Marsh, Schubarth, Brown, & Strandburg, 1989; Boller et al., 2002; Chayasirisobhon et al., 1985; deToledo-Morrell et al., 1991; Gordon et al., 1989; Gordon et al., 1989; Hanafusa, Motomura, & Fukai, 1991; Holt et al., 1995; Kraiuhin et al., 1990). Existen muchas diferencias aun en los reportes encontrados en la literatura en cuanto a cual de las variables de la P300 (latencia o amplitud) es más sensible en la detección de la DTA y en cual de los dos dipolos analizados (Frontal o Parietal) muestra mejores resultados. Quizás una de las posibles causas de estas diferencias radica en los diseños experimentales desarrollados, en el estadio clínico en el que el paciente demente es evaluado, en el tipo de prueba usada, entre otros factores que pudieran ser mencionados.

En el presente trabajo la Evaluación Neuropsicológica demostró ser una herramienta de utilidad en la evaluación de los sujetos en riesgo de padecer la EA así como de aquellos ya diagnosticados. El diseño utilizado en el presente trabajo fue muy básico partiendo de los objetivos del mismo, los cuales pretendían medir y comparar la sensibilidad y especificidad de la Evaluación Neuropsicológica y el Componente P300 en la detección temprana de la DTA. Estos objetivos partían de la hipótesis de que si estas herramientas eran igualmente sensibles para detectar DCL que DTA, o al menos mostraban altos valores para su detección, podrían ser consideradas con tales propósitos.

Como puede observarse en los resultados, las pruebas de memoria se mantienen como las más sensibles para la detección del DCL. En sus trabajos pioneros Petersen define los criterios para el diagnóstico de DCL los cuales incluyen los defectos en esta esfera cognitiva y excluyen la concomitancia del defecto de otras esferas como criterios para el diagnóstico (Petersen, 2004;

Petersen, 2003; Petersen et al., 2001; Petersen, 2000a; Petersen, 2000b). El hecho de que la fluidez fonológica mostrara diferencias entre DCL y CN, sumado a la no consideración de las distintas forma clínicas del DCL en la presente investigación, sugiere la posible inclusión en este grupo de alguna forma de DCL de dominio específico diferente a la memoria atendiendo a la clasificación propuesta por Petersen (Petersen, 2004). Para el caso de la EA, la evaluación neuropsicológica continua mostrando gran utilidad como técnica para el diagnóstico. Compromiso en la memoria, atención, lenguaje, praxias, así como en las funciones frontales fueron detectados en este grupo de pacientes por medio de esta técnica (Adams, Craig, & Parsons, 1986; Adams et al., 1986; Almkvist & Winblad, 1999; Almkvist, 1996; Almkvist, 1994; Almkvist, Backman, Basun, & Wahlund, 1993; Arango Lasprilla, Iglesias, & Lopera, 2003; Arnaiz & Almkvist, 2003; Baillon et al., 2003; Becker, Huff, Nebes, Holland, & Boller, 1988; Boller & Barba, 2001; Bondi et al., 2003). Al comparar los resultados del análisis estadístico de los datos neuropsicológicos, claramente se observa como estos discriminan bien entre los CN, DCL y DTA. Nótese que los DCL se ubican en un nivel intermedio entre CN y DTA atendiendo a estos resultados, hecho que coincide con lo descrito para el espectro de disfunción en el transito del envejecimiento normal hacia el envejecimiento patológico (Arnaiz et al., 2003; Asada, 2004; Collie & Maruff, 2000; de Mendonca, Guerreiro, Ribeiro, Mendes, & Garcia, 2004).

El análisis de componente electrofisiológico P300 mostró mayor utilidad para diferenciar entre CN y DTA. Como puede observarse en la Tabla 8, solo las latencias mostraron diferencias significativas al comparar los grupos de CN y DTA, mas no al comparar CN y DCL ni DCL con DTA. Las amplitudes por otro lado no mostraron diferencias en ninguna de las comparaciones realizadas entre grupos. En este punto existen múltiples discordancias en relación a cual de estas variables mejor discrimina entre CN, con DCL y con DTA.

Algunos autores plantean que son las Latencias del Componente P300 las variables más sensibles al ser comparadas con las amplitudes, otros encuentran diferencias al comparar las amplitudes, otros reportan diferencias para ambas variables mostrando un comportamiento diferente en los dipolos frontal y parietal, mientras que otros no encuentran diferencias entre DTA y CN atendiendo al componente P300 (Frodl et al., 2002; Golob, Johnson, & Starr, 2002; Ball et al., 1989; Boutros, Torello, Burns, Wu, & Nasrallah, 1995; Boutros et al., 1995; Holt et al., 1995; Kraiuhin et al., 1990).

El hecho de no haber encontrado diferencias significativas al comparar las amplitudes de la P300 en los dipolos examinados puede sugerir que para estos estadios clínicos del envejecimiento patológico, los mecanismos cerebrales generadores de P300 conservan al menos parte de su integridad funcional.

En nuestro trabajo encontramos que son las latencias las variables que mejor discriminan entre sujetos CN y DTA mostrando diferencias tanto el dipolo frontal como el Parietal.

El análisis de la Sensibilidad y Especificidad de ambos métodos de igual forma mostró resultados interesantes. Para las pruebas neuropsicológicas, fueron la esfera de la atención, praxia y las funciones frontales las que mostraron mayor especificidad, siendo mas sensible para la detección del DTA las funciones de memoria, lenguaje y praxias, mientras que para el DCL la memoria mostró la mayor sensibilidad. Arbizu comparó el desempeño en un conjunto de variables neuropsicológica con los resultados del SPECT en sujetos normales y con DTA leve encontrando relación directa entre los bajos rendimientos en las funciones de memoria (recuerdo demorado, aprendizaje de palabras) con la perfusión fronto-temporo-parietal y de las praxias constructivas con la perfusión temporal (Arbizu et al., 1999). Por otro lado Artero y colaboradores desarrollaron una batería neuropsicológica y midieron su especificidad y

sensibilidad para predecir la conversión a DTA. El modelo incluía recuerdo verbal demorado, Test constructivos y fluidez verbal. Para esta batería, ellos encontraron un especificidad de un 99% y una sensibilidad del 73% estimando la transición a demencia en casos individuales. La Tabla 16 muestra algunos reportes de valores de sensibilidad y especificidad para las pruebas neuropsicológicas y la P300 en la detección de la DTA.

Reportes de estudios de Sensibilidad y Especificidad de las Pruebas Neuropsicológicas y la P300 en la detección de la DTA

AUTOR	AÑOS	N	SENSIBILIDAD %	ESPECIFICIDAD %	TEST
Artero, S	2003	-	73	99	Memoria Praxias Frontales
Cahn, D	1995	360	82 (tamizaje) 89 (consulta)	98 100	Fluidez Verbal Memoria Flexibilidad Mental
De Deyn,	2005	400	88.7	89	Test Frontal
Kalman, J	2003	339	86	91	Screening Test
Leopold,NA	1997	97	88	85	MMSE-WORLD
Lipton, RB	2003	27	78	93 78	Memoria Fluidez
Robert, PH	2003	123	96	63	SECB
Serrano,C	2001	246	85	94	Boston
Tierney,MC	1996	123	76	94	Batería
Wei, J	2004	183	72	94	Memoria
Xu, G	2002	341	61 74 83	80	MMES CCSE CME
Lastra, A	2001	33	83	77	P300
Swanwick,GR	1996	52		78	P300

Tabla No. 16

Contrastando los resultados obtenidos en el presente trabajo con los reportes sobre este tema podemos comprobar como las pruebas neuropsicológicas al igual que la P300 son técnicas más específicas que sensibles, lo cual aun le confiere utilidad limitada en la detección de la DTA (Artero, Tierney, Touchon, & Ritchie, 2003; Cahn et al., 1995; De Deyn et al., 2005; Kalman, Boda, Bende, & Janka, 2003; Lastra, Morales-Rodriguez, & Penzol-Diaz, 2001; Leopold & Borson, 1997; Lipton et al., 2003; Robert et al., 2003; Serrano et al., 2001; Swanwick et al., 1996; Tierney et al., 1996; Wei et al., 2004; Xu, Meyer, Thornby, Chowdhury, & Quach, 2002).

De todas las variables analizadas en el presente trabajo, las pruebas de memoria, las de lenguaje especialmente la fluidez fonológica, y la latencia de la P300 en Pz fueron las que mostraron mayor sensibilidad para detectar el DCL. Para el caso de la DTA las pruebas de memoria, del lenguaje, las praxias constructivas y la latencia de la P300 en Pz fueron las más sensibles, mostrando toda más de un 60% de sensibilidad.

Para concluir, como muestra el Grafico No. 25, tanto la Evaluación Neuropsicológica como la P300 son técnicas muy específicas. De acuerdo a los resultados obtenidos, la Evaluación Neuropsicológica se mantiene como herramienta más sensible para detectar tanto el DCL como la DTA. Aun así la proximidad entre los valores de la sensibilidad de la onda P300 a los de la Neuropsicología sugieren que esta última puede de igual forma ser utilizada como técnica complementaria en la detección temprana de DTA.

17. CONCLUSIONES

Dada las importantes limitaciones que aun existen en la detección temprana de la DTA debido a la carencia de herramientas altamente sensibles para su detección, la Evaluación Neuropsicológica y el Potencial Evocado Cognitivo P300 pueden ser consideradas instrumentos útiles para complementar tales propósitos. Tal como se ha reportado en la literatura internacional, el DCL es una entidad que compromete primariamente la memoria, y son precisamente las técnicas neuropsicológicas las mas sensibles para explorar esta esfera, lo que sugiere que deben ser incluidas en todas las herramientas diseñadas para su diagnostico.

A estos puede sumarse el alto valor de sensibilidad obtenido para la Latencia de la P300 en Pz lo cual adiciona un nuevo instrumento de medición objetiva a tener en consideración durante el diagnostico temprano de esta entidad. Para el caso de la DTA, las esferas encontradas como sensibles coinciden con las que tradicionalmente se han reportado en los instrumentos de diagnóstico y rastreo de esta condición patológica. De igual forma se puede adicionar la Latencia de la P300 en Pz como una nueva medida en los protocolos de evaluación de esta entidad nosológica.

La robustez de los resultados obtenidos en la presente investigación radica en el estrecho y difuso espectro ubicado entre el envejecimiento normal y el patológico de la muestra estudiada. El hecho de haber encontrado estas diferencias en los grupos investigados le confiere a estas herramientas de medición un importante valor como complemento diagnóstico. Aun así estudios con mayores grupos muestrales puede ayudar a fortalecer la potencia de las mismas.

Los estudios longitudinales deberán convertirse en las estrategias investigativas futuras encaminadas a fortalecer el conocimiento sobre estas herramientas de medición. La correlación además de estos hallazgos neuropsicológicos y psicofisiológicos con los resultados de las imágenes cerebrales funcionales así como con otros marcadores biológicos, fortalecerá el papel diagnóstico de estas técnicas.

El presente trabajo deja abierta una pauta de investigación longitudinal la cual pretende realizar el seguimiento de los pacientes con DCL hacia su conversión hacia la DTA para de esta forma dar mayor fortaleza a los hallazgos aquí reportados. Con iguales objetivos se recomienda además aplicar este instrumento a poblaciones mayores de sujetos con DCL y DTA.

17. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Adams, R. L., Craig, P. L., & Parsons, O. A. (1986). Neuropsychology of dementia. *Neurol Clin*, 4, 387-404.
- Almkvist, O. & Winblad, B. (1999). Early diagnosis of Alzheimer dementia based on clinical and biological factors. *Eur.Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 249 Suppl 3, 3-9.
- Almkvist, O. (1994). Neuropsychological deficits in vascular dementia in relation to Alzheimer's disease: reviewing evidence for functional similarity or divergence. *Dementia*, 5, 203-209.
- Almkvist, O. (1996). Neuropsychological features of early Alzheimer's disease: preclinical and clinical stages. *Acta Neurol Scand Suppl*, 165, 63-71.
- Almkvist, O., Backman, L., Basun, H., & Wahlund, L. O. (1993). Patterns of neuropsychological performance in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cortex*, 29, 661-673.
- Anthony JC, Lereshe L, Niaz U, Von Korff MR, Folstein MF. 1982; Limits of the Mini Mental State Evaluation as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychological Medicine*, 12:397-408.
- Arango Lasprilla, J. C., Iglesias, J., & Lopera, F. (2003). Neuropsychological study of familial Alzheimer's disease caused by mutation E280A in the presenilin 1 gene. *Alzheimers.Dis.Other Demen.*, 18, 137-146.
- Arbizu, J., Larumbe, R., Gamez, C., Marti, J., Martinez-Lage, J., & Richter, J. (1999). [Correlations between brain SPECT and neuropsychology assessments in mild and moderate stages of Alzheimer's disease]. *Rev Esp.Med Nucl.*, 18, 252-260.
- Arnaiz, E. & Almkvist, O. (2003). Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl*, 179, 34-41.

Artero, S., Tierney, M. C., Touchon, J., & Ritchie, K. (2003). Prediction of transition from cognitive impairment to senile dementia: a prospective, longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand*, *107*, 390-393.

Asada, T. (2004). [Diagnosis of mild cognitive impairment]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, *106*, 88-92.

Baillon, S., Muhommad, S., Marudkar, M., Suribhatla, S., Dennis, M., Spreadbury, C. et al. (2003). Neuropsychological performance in Alzheimer's disease and vascular dementia: comparisons in a memory clinic population. *Int J Geriatr.Psychiatry*, *18*, 602-608.

Ball, S. S., Marsh, J. T., Schubarth, G., Brown, W. S., & Strandburg, R. (1989). Longitudinal P300 latency changes in Alzheimer's disease. *J Gerontol.*, *44*, M195-M200.

Becker, J. T., Huff, F. J., Nebes, R. D., Holland, A., & Boller, F. (1988). Neuropsychological function in Alzheimer's disease. Pattern of impairment and rates of progression. *Arch Neurol*, *45*, 263-268.

Berg L, McKee DW Jr, Miller JP, Bati J, et al. 1998. Neuropathological indexes of Alzheimer's Disease in demented and no demented pathology.

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

Boller, F. & Barba, G. 2001. Neuropsychological tests in Alzheimer's disease. *Aging (Milano)*, *13*, 210-220.

Boller, F., El Massioui, F., Devouche, E., Traykov, L., Pomati, S., & Starkstein, S. E. (2002). Processing emotional information in Alzheimer's disease: effects on memory performance and neurophysiological correlates. *Dement.Geriatr.Cogn Disord.*, *14*, 104-112.

Bondi, M. W. Houston, W. S. Salmon, D. P. Corey-Bloom, J. Katzman, R. Thal, L. J. et al. (2003). Neuropsychological deficits associated with Alzheimer's disease in the very-old: discrepancies in raw vs. standardized scores. *J Int Neuropsychol Soc.*, *9*, 783-795.

Boutros, N., Torello, M. W., Burns, E. M., Wu, S. S., & Nasrallah, H. A. (1995). Evoked potentials in subjects at risk for Alzheimer's disease. *Psychiatry Res*, *57*, 57-63.

Butler, R.N. (1997) : Living longer, contributing longer. *JAMA* 278 ; 16 :1372-1373.

Cabeza R. Niberg L. 2000; Neural bases of learning memory,: functional neuroimaging evidence. *Neurol* ; 13: 415 – 21

Cahn, D. A., Salmon, D. P., Butters, N., Wiederholt, W. C., Corey-Bloom, J., Edelstein, S. L. et al. (1995). Detection of dementia of the Alzheimer type in a population-based sample: neuropsychological test performance. *J Int Neuropsychol Soc.*, 1, 252-260.

Chayasirisobhon, S., Brinkman, S. D., Gerganoff, S., Gershon, S., Pomara, N., & Green, V. (1985). Event-related potential in Alzheimer disease. *Clin Electroencephalogr.*, 16, 48-53.

Chen P. Ratcliff G. Belle SH. Cauley JA. Dekosky ST. 2000; Cognitive test s that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology* 55: 1847 – 53.

Collie, A. & Maruff, P. (2000). The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurosci Biobehav.Rev.*, 24, 365-374.

Crook t, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse p, Cohen GD, Gershon S. 1986 Age associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change- Report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol*; 2:261-7

De Deyn, P. P., Engelborghs, S., Saerens, J., Goeman, J., Marien, P., Maertens, K. et al. (2005). The Middelheim Frontality Score: a behavioural assessment scale that discriminates frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Int J Geriatr.Psychiatry*, 20, 70-79.

De Mendonca, A., Guerreiro, M., Ribeiro, F., Mendes, T., & Garcia, C. (2004). Mild cognitive impairment: focus on diagnosis. *J Mol.Neurosci*, 23, 143-148.

De Toledo-Morrell, L., Evers, S., Hoeppepner, T. J., Morrell, F., Garron, D. C., & Fox, J. H. (1991). A 'stress' test for memory dysfunction. Electrophysiologic manifestations of early Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 48, 605-609.

Elias MF, Beiser A, Wolf PA, Au R,White RF, D'Agostino RB. 2000; The preclinical phase of Alzheimer disease: a 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Arch Neurol*57(6): 808-13.

FERNÁNDEZ A. Lastra, M. Molares Rodríguez, J. Penzol Díaz. 2001; Estudio neurofisiológico y potenciales evocados P300 en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 32 (6): 525-528

Fernández- Lastra A., Morales- Rodríguez M., Penzol Díaz J., 2001 Estudio neurofisiológico y potenciales evocados en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Revista De Neurología*

Flicker C, Ferris Sh, Reinsberg B: 1991; Mild Cognitive Impairment in the elderly: predictions of dementia. *Neurology* 41: 1006- 1009.

Folstein Mf, Folstein Se, Mchugh PR 1975; "Mini -mental-State" :a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 12:189-98.

Fracaro Maria Eugenia. Monografía: 2001 Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer *Universidad de Cataluña Barcelona*. España

Frod. T, Hampel.H, Juckel.G, Bürger.K, Padberg.F, Engel.R, Möller.J,H, Hegerl.U 2002 "Value of event-related P300 subcomponents in the clinical diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease" *Department of Psychiatry, Section of Clinical Neurophysiology Clinic, Ludwig-Maximilians University Munich, Germany*

Frodl, T., Hampel, H., Juckel, G., Burger, K., Padberg, F., Engel, R. R. et al. (2002). Value of event-related P300 subcomponents in the clinical diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease. *Psychophysiology*, 39, 175-181.

García Lozano L, et al. - 2000; *El Anciano Deprimido Y Su Vivencia Familiar* 2: 145-148.

Golob, E. J, Johnson, J. K., & Starr, A. (2002). Auditory event-related potentials during target detection are abnormal in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol.*, 113, 151-161.

Goodin DS, Squires KC, Starr A. 1978; Long latency event related components of the auditory evoked potentials in dementia. *Brain* 101:635-648.

Gordon, E., Kraiuhin, C., Zurynski, Y., Rennie, C., Landau, P. et al. (1989). The P300 event-related potential and regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. *Clin Exp Neurol*, 26, 73-80.

Gutiérrez L M , 1996. Grupo de Consenso sobre el Síndrome de Deterioro Intelectual. Funsalud, ciudad de Mexico ISBN 968 – 6186 – 71- 9

GUTIÉRREZ L M, 1996. Grupo de Consenso sobre el Síndrome de Deterioro Intelectual.FUNSALUD, Cd de México. ISBN 968-6186-71-9

Gutierrez, Hugo. 1991. Los elementos de la investigación. Santa fe de Bogota. p 258

Hanafusa, H., Motomura, N., & Fukai, M. (1991). Event-related potentials in senile dementia of Alzheimer's type, multiinfarct dementia and Parkinson's disease. *Jpn.J Psychiatry Neurol*, 45, 667-670.

- Hernandez Roberto et al. 1998, Metodología de la investigación. México: *Mc Graw Hill*. p.59
- Hillyard SA (1993), Electrical and magnetic brain recordings: contributions to cognitive neuroscience, en: *Current Opinion in Neurobiology*, 3:217-224.
- Holt, L. E., Raine, A., Pa, G., Schneider, L. S., Henderson, V. W., & Pollock, V. E. (1995). P300 topography in Alzheimer's disease. *Psychophysiology*, 32, 257-265.
- Huppert FA. Age-related changes in memory: 1991; learning and remembering new information. In: Handbook of *Neuropsychology* Vol5 (capítulo 7): 123-145
- Instituto Nacional de Estadística de Uruguay: 2002; socio-demograficos/proyecciones. [http://www.ine.gub.uy/ htm](http://www.ine.gub.uy/htm).
- Instituto Nacional De Salud - INS (1991): Encuesta Nacional sobre conocimientos, actitudes y practicas en salud: 1986-1989. La Ancianidad. Santa Fe de Bogotá: INS
- Kalman, J., Boda, K., Bende, Z., & Janka, Z. (2003). [Screening for dementia syndromes: the Hungarian experience with the 7-Minute-Test]. *Orv.Hetil.*, 144, 1929-1938.
- Katzman R. 1987: Alzheimer Disease N. Engl. J 964-73
- Kluger A, Ferris SH, Golomb J, Mittelman MS, Reisberg B. 1999; Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 12(4): 168-79.
- Krauhin, C., Gordon, E., Coyle, S., Sara, G., Rennie, C., Howson, A. et al. (1990). Normal latency of the P300 event-related potential in mild-to-moderate Alzheimer's disease and depression. *Biol Psychiatry*, 28, 372-386.
- Kral V, A. 1958, Neuropsychiatry observations in an old's people home J. Geronto. 13:169-176
- Kügler et al. 1996; Revisiones de (Gerontology, 1993;39:280-303) y Polich (Psychophysiology, 33:334-353)
- Lastra, A., Morales-Rodriguez, M., & Penzol-Diaz, J. (2001). [Neurophysiological study and use of P300 evoked potentials for investigation in the diagnosis and of follow-up of patients with Alzheimer s disease]. *Rev Neurol*, 32, 525-528.
- Lawton M.P., Rajagopal D., Brody E., Kleban M.H. 1992; *Journal of Gerontology*, 47; 4: 5156-64.

- Lawton MP, Brody EM (1969) Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* Autumn 9:3 179-86
- Leopold, N. A. & Borson, A. J. (1997). An alphabetical 'WORLD'. A new version of an old test. *Neurology*, 49, 1521-1524.
- Lipton, R. B., Katz, M. J., Kuslansky, G., Sliwinski, M. J., Stewart, W. F., Verghese, J. et al. (2003). Screening for dementia by telephone using the memory impairment screen. *J Am Geriatr.Soc.*, 51, 1382-1390.
- Lopera f. Duque a. – castaño m. Roldar i. Arango j. C –arcos d. - burgos, M. 1999. Hallazgos neuropatológicos de la EA inicio temprano (mutación E280A-PS1) Medellín Colombia. *Rev. Neurol.* 29 (1)
- Lopera f. Duque a. – castaño m. Roldar i. Arango j. C –arcos d. - burgos, m. 1999. Hallazgos neuropatológicos de la EA inicio temprano (mutación E280A-PS1) *Medellín Colombia. Rev. Neurol.* 29 (1)
- Lopera, F., Arcos, M., Kosik, K., Cornejo, W., Ossa, J. (1994); Demencia tipo Alzheimer con agregación familiar en Antioquia, Colombia. *Acta Neurológica Colombiana* 10: 173- 187.
- Mahieux F, Mouligner A, Michelet D, at al. 1994; Memoire et ses troubles. *Neurology* 17-024-A- 10:1-12 *Encyclopedic Medic Chir-Editions Techniques* (Paris, France)
- Mansur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal HA. 1994; Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Rev. Neurology* 44(8): 1427-32.
- Manubens JM. Martinez – LageLarumbe R. Maruzábal J. et al. 1998 ; Variacion de las puntuaciones en Mini Mental State con la edad y el nivel educativo. Datos normalizados en la población mayor de 70 años de Pamplona. *Neurologia* 13: 111 - 9
- Mc Kahn, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzaman, R., Price, D., Stadlan, E.M. 1984: Clínicl diangosis of Alzheimer's disease : Report of the NINCDS-ADRDA Workgroup on Alzheimer's disease. *Neurology* 24: 939-944.
- Mckhann. G., D. Drachman. M.Folstein. R. Katzman. D. Price and E.M Stadian. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer 's disease: report of the NINCDS- ADRDA Work grup under tha auspices of department of health and human services task force on Alzheimer 's disease. *Neurology* 34:939-944
- Ministerio De Salud Colombia - MS (1997): Programa: Salud del anciano. Santa Fe de Bogotá.
- Montañes P. Jacquier M. Suárez R. 2000Prevalencia de las demencias con énfasis en la Enfermedad de alzheimer en la población comunitaria De Santa fe De Bogotá: Estudio piloto.
- National Institute Of Aging. 2003 Woman's health institute.

Obrien Jt, Levy R. 1992; Age associated memory impairment: too broad an entity to justify drug treatment yet. *Br Med J.* 304:5-6

Organización Mundial De La Salud - OMS (1993) El envejecimiento y la capacidad de trabajo. *OMS, Serie de Informes Técnicos.* Ginebra: OMS.

Ostrosky-Solis F, Corte Franco G. Ortiz X. 2001 Detección de deterioro cognoscitivo y demencia leve en población mexicana utilizando la escala breve del estado mental, la escala de Blessed y Neuropsi. *Geragogia.net* –

Ostrosky-Solís F, Quintanar L, Canseco E, Meneses S, Navarro E, Ardila A. 1986. Actividad cognoscitiva y nivel sociocultural. *Revista de investigación Clínica,* 38:37-42.

Otero J 2003; Las fronteras entre el envejecimiento cognitivo normal y la enfermedad de Alzheimer. El concepto de deterioro cognitivo leve. *Rev Med Uruguay* 19: 4-13

Otero, j. Scheitler, L. 2003; Las fronteras entre el envejecimiento cognitivo normal y la enfermedad de Alzheimer. El concepto de deterioro cognitivo leve., *Rev Med Uruguay* 19: 4-13

Pantel J, Kratz B. Essig M, Schroder J. 2003: Parahippocampal volume deficits in subjects with aging-associated cognitive decline. *Amj psychiatry* pag. 379 - 382

Petersen R. C. 1995; Normal aging, mild cognitive impairment and Early Alzheimer disease. *The Neurologist* 326 - 334.

Petersen R. 2001 Update on mild cognitive impairment (Conference at the World Congress of Neurology. London,). *JNS* 187(Suppl 1): S117.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. 1999; Mild Cognitive impairment clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56(3): 303-8.

Petersen Ronald PhD, Md. Doody Rachelle DIC 2001 “Current concepts in mild cognitive impairment *arch neurol/ vol. 58*

Petersen, R. C. 2000. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurologia,* 15, 93-101.

Petersen, R. C. (2003). Mild cognitive impairment clinical trials. *Nat Rev Drug Discov.,* 2, 646-653.

Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern.Med,* 256, 183-194.

- Petersen, R. C. 2000. Aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Neurol Clin*, 18, 789-806.
- Petersen, R. C., Stevens, J. C., Ganguli, M., Tangalos, E. G., Cummings, J. L., & DeKosky, S. T. (2001). Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56, 1133-1142.
- Polich J. 1998; P300 clinical utility and control of variability. *J Clinic Neurophysiol*. 15(1):14-33
- Portnoy Liliana Noemí: Actualización clínica de la enfermedad de Alzheimer. Instituto nacional de desordenes neurológicos (NINCDS). 1998.
- Price RL, Smith DB. 1974: The P3 wave of the averaged evoked potential: *biblio. Physiol psychol* 2387 – 91
- Ritchie K, Artero S, Touchon J. 2001; Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology* 56(1): 37-42.
- Robert, P. H., Schuck, S., Dubois, B., Olie, J. P., Lepine, J. P., Gallarda, T. et al. (2003). Screening for Alzheimer's disease with the short cognitive evaluation battery. *Dement.Geriatr.Cogn Disord.*, 15, 92-98.
- Rodriguez, M.A. NEUROPSY, Sistema Automatizado para la Evaluación Neuropsicológica. 2003. registro oficina nacional de derecho de autor, libro 13, tomo 10, partida 190, del 15 de mayo de 2003.
- Roses AD. 1997 The predictive value of ApoE genotyping in the early diagnosis of dementia of the Alzheimer type: data from three indepent series. In: Iqbal K,
- Salzman C. 1998; Dementia and memory disorders. *Clinical Geriatric Psychopharmacology*, 419-542.
- Schwartz John, ER and ER (1978), The Neurophysiology of Information Processing and Cognition, *Ann. Rev. Psychol*, 29:1-29.
- Serrano, C., Allegri, R. F., Drake, M., Butman, J., Harris, P., Nagle, C. et al. (2001). [A shortened form of the Spanish Boston naming test: a useful tool for the diagnosis of Alzheimer's disease]. *Rev Neurol*, 33, 624-627.
- Sullivan & Sagar, 1991; Owen & Borstein, 1994; White et al., 1994; Sirnkins-Bullock et al., 1994
- Sutton S, Baren M, Zubin J, John ER. 1965; Evoked potentials correlates of stimulus uncertainty. *Science* 150: 1187-8.

Swanwick, G. R., Rowan, M., Coen, R. F., O'Mahony, D., Lee, H., Lawlor, B. A. et al. (1996). Clinical application of electrophysiological markers in the differential diagnosis of depression and very mild Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *60*, 82-86.

Tierney, M. C., Szalai, J. P., Snow, W. G., Fisher, R. H., Nores, A., Nadon, G. et al. (1996). Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology*, *46*, 661-665.

Wei, J., Hong, X., Wu, L. Y., Ni, J., Cao, Y. Z., Chen, X. et al. 2004. [Memory-assessing methods which help the clinical diagnosis of early Alzheimer's disease]. *Zhongguo Yi.Xue.Ke.Xue. Yuan Xue.Bao.*, *26*, 128-133.

Weiss R. 1997 Envejecer. Nuevas respuestas a viejas preguntas. *Rev. Nacional Geographic*. Vol. 1; 1: 2-31

Winblad B, Nishimura T, Takeda M, Wisniewski HM (eds.): Alzheimer's disease: biology, diagnosis and therapeutics. New York: John Wiley, 1997: 85- 91.

Xu, G., Meyer, J. S., Thornby, J., Chowdhury, M., & Quach, M. (2002). Screening for mild cognitive impairment (MCI) utilizing combined mini-mental-cognitive capacity examinations for identifying dementia prodromes. *Int J Geriatr.Psychiatry*, *17*, 1027-1033.

ANEXOS

CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN SOBRE LA
NORMALIZACIÓN DE PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS PARA EVALUAR DETERIORO COGNITIVO EN
PERSONAS MAYORES DE 60 AÑOS EN EL MUNICIPIO DE NEIVA

PROYECTO ACOPLADO A LAS INVESTIGACIONES DE ALZHEIMER

GRUPO DE NEUROCIENCIAS DE ANTIOQUIA
GRUPO DE NEUROPSICOLOGÍA Y CONDUCTA
GRUPO DNEUROPSY UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Número del estudio:

Investigadores:

Título del proyecto:

1. INTRODUCCIÓN

A usted señor (a)

Participar en un estudio de investigación cooperativo entre en el Grupo de Neurociencias de Antioquia, el Grupo de Neuropsicología y conducta y el grupo Dneuropsy de la Universidad Surcolombiana.

Primero, nosotros queremos que usted conozca que:

- ◆ La participación en este estudio es absolutamente voluntaria
- ◆ Esto quiere decir que si usted lo desea puede negarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones
- ◆ Es posible que usted no reciba ningún beneficio directo del estudio actual. Los estudios de investigación como éste solo producen conocimientos que pueden ser aplicados para detectar tempranamente demencias tipo Alzheimer en pacientes mayores de 60 años.

Segundo, algunas personas tienen creencias personales, ideológicas o religiosas que pueden estar en contra de los procedimientos que se desarrollan dentro de las investigaciones psicológicas y psiquiátricas, como contestar preguntas sobre la conducta privada, hablar de sus emociones, aceptar un diagnóstico psiquiátrico etc. Si usted tiene creencias de este tipo, por favor hágaselo saber a alguno de los investigadores del Grupo antes de firmar acuerdos para participar en la investigación.

2. INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Ahora, nosotros describiremos en detalle en qué consiste el estudio de investigación. Antes de tomar cualquier decisión de participación, por favor tómese todo el tiempo que necesite para preguntar, averiguar y discutir todos los aspectos relacionados con este estudio con cualquiera de los investigadores del Grupo, con sus amigos, con sus familiares, con otros médicos, psicólogos o profesionales en quienes usted confíe.

1. Propósito

El propósito de este estudio es desarrollar e implementar herramientas y programas con criterios para la prevención, detección y la rehabilitación de pacientes basados en las características propias de cada población. Múltiples investigaciones han encontrado diferencias significativas entre factores como edad, escolaridad y en algunas ocasiones diferencias respecto al nivel socioeconómico y/o género. Estas diferencias plantean que en la práctica neuropsicológica sino se toman en consideración los factores sociales, culturales y ocupacionales, se

puede correr el riesgo de diagnosticar una patología cuando solo se están observando diferencias individuales en la estimulación y en el aprendizaje; o por el contrario considerar como normal un caso eventualmente patológico. Para este estudio es necesario evaluar adultos de la población general y compararlos con un grupo de adultos con Demencia tipo Alzheimer que se encuentren diagnosticados y estén en tratamiento. Esperamos que ésta información les permita una mejor comprensión de los beneficios de tener un diagnóstico y tratamiento temprano de la demencia tipo Alzheimer. Haremos preguntas a los familiares que viven con el adulto. Usted y sus familiares no tienen la obligación de responder algo que no deseen, pero queremos transmitirles la seguridad de que todas sus respuestas serán tratadas de manera absolutamente confidencial, es decir que ninguna persona por fuera del grupo de investigadores se enterará de lo que usted ha contestado. Si en el transcurso del estudio encontramos un hallazgo que sea muy importante para la salud mental del adulto participante, nosotros se lo haremos saber.

2. Procedimientos

Si usted y sus familias salen elegidas por sorteo al azar para ser incluidos en el estudio, serán citados para una reunión, en donde se les explicará en detalle los procedimientos del estudio, recibirán una serie de cuestionarios que deberán llenar de manera individual y honesta. La evaluación neuropsicológica consiste en una serie de pruebas para medir la capacidad de atención, concentración, memoria y percepción visual. La evaluación neuropsicológica detallada puede tomar entre 1 y 2 sesiones de 40 minutos cada una. Es posible que parte de esta evaluación ya se haya realizado en otros protocolos (conjunto de tests o pruebas neuropsicológicas utilizados en otras instituciones de salud o educativas) en ese caso se harán solo las pruebas que hagan falta. Si usted está tomando alguna medicación lo puede seguir haciendo mientras se somete a la evaluación pero debe informarnos sobre las medicinas y las dosis que recibe. Si está interesado en los resultados sobre las evaluaciones neuropsicológicas para hacerlas conocer de su médico o de su terapeuta puede solicitar un informe personal.

3. Inconvenientes, malestares y riesgos

El llenado de los cuestionarios y la evaluación neuropsicológica se consideran procedimientos sin riesgo a nivel médico. El único inconveniente son las preguntas sobre conductas privadas, que pudieran causar molestia o vergüenza. Garantizamos su derecho a la intimidad. Manejando esta información a un nivel confidencial absoluto. No se dará esta información personal a nadie por fuera del grupo familiar. Nunca se publicarán ni se divulgarán a través de ningún medio los nombres de los participantes. Los síntomas y diagnósticos que se detecten solo se informaran si con ellos se puede conseguir un tratamiento eficaz y a tiempo de algún problema.

4. Beneficios

Debe quedar claro que usted no recibirá ningún beneficio económico por participar en este estudio. Su participación es una contribución para el desarrollo de la ciencia y el conocimiento de algunos trastornos neurodegenerativos que pudieran estar afectándole a usted, o a algunos de sus familiares o a otras personas en la comunidad. Solo con la contribución solidaria de muchas personas como usted será posible para los científicos entender mejor las enfermedades, sus causas, la mejor manera de hacer pruebas diagnósticas y orientar mejor los tratamientos.

5. Reserva de la información y secreto

La información personal que usted dará a nuestros investigadores en el curso de este estudio permanecerá en secreto y no será proporcionada a ninguna persona diferente a usted bajo ninguna circunstancia. A los cuestionarios se les asignará un código de tal forma que el personal técnico diferente a los docentes investigadores no conocerá su identidad. Solo algunos de los investigadores (estrictamente los profesores responsables del estudio) tendrá acceso al código y a su identidad verdadera para poder localizarle en caso de que las evaluaciones detecten alguna enfermedad mental que deba tratarse rápidamente. Los investigadores y

psicólogos que le evalúen y que no pertenezcan al staff de investigadores tendrán acceso a su identidad en el momento en que se le estén realizando los exámenes, pero no conocerán el código de los resultados por razones de seriedad del diseño de investigación y para que usted pueda tener la certeza de que su identidad y sus datos personales no serán revelados.

3. INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

Hay varios puntos generales que queremos mencionar para ayudarle a comprender algunos temas que indirectamente se relacionan con su participación en este estudio de investigación:

1. Derecho a retirarse del estudio de investigación

Usted puede retirarse del estudio en cualquier momento. Sin embargo, los datos obtenidos hasta ese momento seguirán formando parte del estudio a menos que usted solicite expresamente que su identificación y su información sea borrada de nuestra base de datos. Al retirar su participación usted deberá informar al grupo investigador si desea que sus respuestas sean eliminadas, los cuestionarios que usted lleno serán incinerados.

2. información medica no prevista

Durante el desarrollo de esta investigación es posible (aunque no deseable) que se obtenga una información acerca de su salud mental no prevista. Si esta información se considera importante para el cuidado de su salud, nosotros le recomendaremos el especialista adecuado y en ese caso nuestra investigación no cubre los costos de dicha atención. Si nosotros tenemos información relevante acerca de la enfermedad encontrada se la daremos personalmente. Si usted obtiene información por parte de otros médicos de alguna enfermedad importante que no conocía antes de vincularse a este estudio, por favor contáctenos para incluirla en su historia clínica pues podría ser importante para nuestro estudio.

3. Solicitudes de la historia clínica

Si en el curso de la investigación Usted se inscribe o ya esta inscrito en alguna compañía de seguros médicos o en alguna EPS, es posible que eventualmente alguna de estas compañías solicite al grupo de investigación el envío de la historia clínica. En ese caso el grupo de neurociencias de Antioquia le solicitara una copia de autorización firmada por usted a la compañía de seguros de salud o a la EPS para proporcionar la historia clínica. Solo con su consentimiento escrito se dará información a compañías de seguros y EPS. Usted tiene que saber antes de dar esta información que es posible que la información consignada en la historia clínica perjudique o favorezca las condiciones de afiliación a la compañía de seguros o a la EPS.

4. Relaciones familiares

En el curso de este estudio es posible que nosotros conozcamos información acerca de las relaciones de los miembros de la familia. Es posible que se obtenga información secreta como ejemplo una relación parental mantenida en secreto, o conductas vergonzosas como uso clandestino de sustancias psicoactivos, etc. Nosotros no tenemos programado revelar o confrontar este tipo de secretos, tampoco la daremos a otros médicos en caso de ser necesaria la remisión de su historia clínica. Sin embargo, hay excepciones extraordinarias en donde las decisiones medicas acerca de la salud mental de usted dependa de esta información, en ese caso nosotros le daremos esa información de la manera mas reservada a los médicos encargados de su tratamiento.

Al estar de acuerdo con la participación en esta investigación usted no esta cediendo ningún derecho a cerca del acceso o conocimiento que usted tiene de su historia clínica. Para ampliar información acerca de sus derechos por favor contactarse con el doctor David A. Pineda o Francisco Lopera en el grupo de neurociencias de Antioquia.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Después de haber leído comprensivamente toda la información contenida en este documento en relación con el “Comportamiento Sociodemográfico y Clínico de las demencias en la población mayor de 60 años del municipio de Neiva 2003-2005” y de haber recibido del doctor _____ explicaciones verbales sobre ella y satisfactorias respuestas a mis inquietudes habiendo dispuesto de tiempo suficiente para reflexionar sobre las implicaciones de mi decisión, libre, consciente y voluntariamente manifiesto que he resuelto participar. Además, expresamente autorizo al equipo de investigación para utilizar la información codificada en otras futuras investigaciones.

En constancia, firmo este documento de consentimiento informado en presencia del doctor _____ y dos testigos, en la ciudad de _____ el día _____ del mes de _____ del año _____.

Nombre, firma y documento de identidad del investigador

Nombre _____ Firma _____

Cédula de ciudadanía Número: _____ de:

Nombre, firma y documento de identidad del testigo número 1

Nombre _____ Firma _____

Cédula de ciudadanía Número: _____ de:

Nombre, firma y documento de identidad del testigo número 2

Nombre _____ Firma _____

Cédula de ciudadanía Número: _____ de:

5. ANEXO

1. Estudios futuros

Nuestros planes de investigación aparecen resumidos en el formato de consentimiento. Los resultados de nuestra investigación serán gravados con un código numérico y estos no serán escritos en su historia clínica. Los resultados serán publicados en revistas de literatura médica científica garantizando que la identificación de los participantes no aparecerán en estas comunicaciones.

Es posible que en el futuro su historia clínica y las respuestas de los cuestionarios sean utilizadas para otras investigaciones cuyos objetivos y propósitos no aparecen especificados en el formato de consentimiento que usted firmara. Si esto llegara a suceder, toda su información será entregada de manera codificada para garantizar que no se revelará su nombre. De igual manera, si otro grupo de investigadores solicita información para hacer estudios cooperativos la información se enviará solo con el código. Es decir, su identificación no saldrá fuera de la base de datos codificada de nuestro grupo de investigación.

Yo estoy de acuerdo en autorizar que la información de la historia clínica y de los cuestionarios, sea utilizada en otras investigaciones en el futuro

Nombre, firma y documento de identidad del adulto participante:

Nombre _____ Firma _____

Cédula de ciudadanía Número: _____ de: