ANALISIS DE LA MEDICIÓN DE LA RESERVA COGNITIVA EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO LEVE AMNESICO Y NO AMNÉSICO EN EL INSTITUTO COLOMBIANO DE NEUROPEDAGOGÍA EN LA CIUDAD DE BARRANQUILLA

FERNANDO ANTONIO QUIRÓS JULIAO

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO MÉDICO
ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2016

ANALISIS DE LA MEDICIÓN DE LA RESERVA COGNITIVA EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO LEVE AMNESICO Y NO AMNÉSICO EN EL INSTITUTO COLOMBIANO DE NEUROPEDAGOGÍA EN LA CIUDAD DE BARRANQUILLA

TUTORES:

FRANCISCO BARRIOS AYOLA
Médico especialista en Psiquiatría
(Asesor disciplinar)

ISMAEL YEPES BARRETO
Médico-Doctor en Ciencias Biomédicas
(Asesor metodológico)

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO MÉDICO
ESPECIALIDAD EN PSIQUIATRÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2016

Nota de aceptación

_____

_____

_____

_____

_____
Presidente del jurado

_____
Jurado

_____
Jurado

_____
Jefe Dpto. Médico

Cartagena, D. T y C., Septiembre de 2016

Cartagena, Septiembre 27 de 2016

Doctora
VIRNA CARABALLO OSORIO
Jefe Departamento de Postgrado y Educación Continua
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena

Cordial saludo.

La presente tiene como fin el dar a conocer la nota cuantitativa del proyecto de investigación a cargo del residente de Psiquiatría FERNANDO ANTONIO QUIRÓS JULIAO, bajo mi asesoría; el trabajo se titula: **"ANALISIS DE LA MEDICIÓN DE LA RESERVA COGNITIVA EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO LEVE AMNESICO Y NO AMNÉSICO EN EL INSTITUTO COLOMBIANO DE NEUROPEDAGOGÍA EN LA CIUDAD DE BARRANQUILLA".**

Calificación obtenida: _____

Atentamente,

FRANCISCO BARRIOS AYOLA
Docente de Psiquiatría
Universidad de Cartagena

ISMAEL YEPES BARRETO
Docente de Investigación
Universidad de Cartagena

Cartagena, Septiembre 27 de 2016

Doctor
ZENEN CARMONA
Jefe Departamento de Investigaciones
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena

Cordial saludo.

Por medio de la presente, autorizo que nuestro trabajo de investigación titulado: **"ANALISIS DE LA MEDICIÓN DE LA RESERVA COGNITIVA EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO LEVE AMNESICO Y NO AMNÉSICO EN EL INSTITUTO COLOMBIANO DE NEUROPEDAGOGÍA EN LA CIUDAD DE BARRANQUILLA"**, realizado por FERNANDO ANTONIO QUIRÓS JULIAO **,** bajo la tutoría de **ISMAEL YEPES BARRETO y FRANCISCO BARRIOS AYOLA,** sea digitalizado y colocado en la web en formato PDF, para la consulta de toda la comunidad científica.

Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la Vicerrectoría Académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012.

Atentamente,

FRANCISCO BARRIOS AYOLA
Docente de Psiquiatría
Universidad de Cartagena

ISMAEL YEPES BARRETO
Docente del Departamento de Investigaciones
Universidad de Cartagena

Cartagena, Septiembre 27 de 2016

Doctor
ZENEN CARMONA MESA
Jefe Departamento de Investigaciones
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena

Cordial saludo.

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual del trabajo de investigación de nuestra autoría titulado: **"ANALISIS DE LA MEDICIÓN DE LA RESERVA COGNITIVA EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO LEVE AMNESICO Y NO AMNÉSICO EN EL INSTITUTO COLOMBIANO DE NEUROPEDAGOGÍA EN LA CIUDAD DE BARRANQUILLA"** a la Universidad de Cartagena para la consulta y préstamos a la biblioteca únicamente con fines académicos y/o investigativos descartándose cualquier fin comercial, permitiendo de esta manera su acceso al público.

Hago énfasis de que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

FERNANDO ANTONIO QUIRÓS JULIAO
Residente de Psiquiatría III año
C.C. 72.263.522

FRANCISCO BARRIOS AYOLA
Docente de Psiquiatría
Universidad de Cartagena

ISMAEL YEPES BARRETO
Docente del Departamento de Investigaciones
Universidad de Cartagena

Cartagena, Septiembre 27 de 2016

Doctor
ZENEN CARMONA MESA
Jefe Departamento de Investigaciones
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena

Cordial saludo.

Con el fin de optar por el título de: **ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA**, he presentado a la Universidad de Cartagena el trabajo de grado titulado: **"ANALISIS DE LA MEDICIÓN DE LA RESERVA COGNITIVA EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO LEVE AMNESICO Y NO AMNÉSICO EN EL INSTITUTO COLOMBIANO DE NEUROPEDAGOGÍA EN LA CIUDAD DE BARRANQUILLA".** Por medio de este escrito autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a la Universidad de Cartagena para situar en la biblioteca un ejemplar del trabajo de grado, con el fin de que sea consultado por el público. Igualmente autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a publicar en forma electrónica o divulgar por medio electrónico el texto del trabajo en formato PDF con el fin de que pueda ser consultado por el público.

Toda persona que consulte ya sea en la biblioteca o en medio electrónico podrá copiar apartes del texto citando siempre la fuente, es decir el título y el autor del trabajo. Esta autorización no implica renuncia a la facultad que tengo de publicar total o parcialmente la obra. La Universidad no será responsable de ninguna reclamación que pudiera surgir de terceros que reclamen autoría del trabajo que presento. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012.

Atentamente,

FERNANDO ANTONIO QUIRÓS JULIAO
Residente de Psiquiatría III año
C.C. 72.263.522

FRANCISCO BARRIOS AYOLA
Docente de Psiquiatría
Universidad de Cartagena

ISMAEL YEPES BARRETO
Docente del Departamento de Investigaciones
Universidad de Cartagena

Cartagena, Septiembre 27 de 2016

Señores
REVISTA CIENCIAS BIOMÉDICAS
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena

Estimados señores:

Es mi deseo que el informe final del trabajo de grado: **"ANALISIS DE LA MEDICIÓN DE LA RESERVA COGNITIVA EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO LEVE AMNESICO Y NO AMNÉSICO EN EL INSTITUTO COLOMBIANO DE NEUROPEDAGOGÍA EN LA CIUDAD DE BARRANQUILLA",** que he realizado en conjunto con mis asesores y del cual los abajo firmantes somos autores:

☐ SI, sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de MEDICINA DE LA Universidad de Cartagena.

☐ **NO,** sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de MEDICINA DE LA Universidad de Cartagena.

Atentamente,

FERNANDO ANTONIO QUIRÓS JULIAO
Residente de Psiquiatría III año
C.C. 72.263.522

FRANCISCO BARRIOS AYOLA
Docente de Psiquiatría
Universidad de Cartagena

ISMAEL YEPES BARRETO
Docente del Departamento de Investigaciones
Universidad de Cartagena

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme fuerzas día a día
A mi esposa Mónica por su entrega y paciencia
A mis padres por todo su permanente apoyo
Finalmente, a mis asesores por su invaluable ayuda

CONFLICTO DE INTERESES: NINGUNO QUE DECLARAR

FINANCIACIÓN: RECURSOS PROPIOS DE LOS AUTORES

“ANALISIS DE LA MEDICIÓN DE LA RESERVA COGNITIVA EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO LEVE AMNESICO Y NO AMNÉSICO EN EL INSTITUTO COLOMBIANO DE NEUROPEDAGOGÍA EN LA CIUDAD DE BARRANQUILLA.”

ANALYSIS OF THE MEASUREMENT OF THE COGNITIVE RESERVE IN PATIENTS WITH AMNESTIC AND NON-AMNESTIC MILD COGNITIVE DISORDER AT THE INSTITUTO COLOMBIANO DE NEUROPEDAGOGÍA IN BARRANQUILLA CITY.

Quirós-Juliao Fernando Antonio (1). Barrios-Ayola Francisco (2). Yepes-Barreto Ismael (3).

(1) Médico. Residente III año de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.
(2) Médico especialista en Psiquiatría. Asesor disciplinar. Docente facultad de medicina. Universidad de Cartagena.
(3) Médico. Doctor en Ciencias Biomédicas. Asesor metodológico. Docente facultad de medicina. Universidad de Cartagena

RESUMEN:

Introducción: Existe una fase intermedia entre el proceso de envejecimiento normal y la demencia, la cual se denomina deterioro cognitivo leve (DCL), etapa en la cual se presenta un declive sutil a nivel cognitivo sin llegar a ser lo suficientemente severo como para cumplir los criterios clínicos diagnósticos de una demencia. Es en esta etapa en donde se deben volcar todos los esfuerzos terapéuticos con el fin de evitar la progresión hacia un cuadro demencial.

Objetivo: Analizar la medición de la reserva cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo leve amnésico y no amnésico en el Instituto Colombiano de Neuropedagogía en la ciudad de Barranquilla mediante la aplicación del Cuestionario del Índice de Reserva Cognitiva.

Métodos: Se realizó un estudio transversal, analítico para caracterizar la reserva cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo leve amnésico y no amnésico y sus factores determinantes. Se identificaron a los sujetos en la base de datos de historias clínicas del Instituto Colombiano de Neuropedagogía (ICN). Los criterios diagnósticos de DCL que se utilizaron son los propuestos por Peterson y cols. Posteriormente se realizó una revisión individual de cada historia y se seleccionaron a aquellos pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión del estudio. Seguidamente, los pacientes fueron contactados telefónicamente con el fin de citarlos al instituto para la aplicación de la escala. Un médico entrenado aplicó el Cuestionario del Indice de Reserva Cognitiva a cada paciente; en los casos en los que la información suministrada por el individuo no fuera confiable, el familiar o cuidador la aportaba.

Resultados: La cohorte estuvo constituida en su mayor parte por mujeres, sujetos en los estratos 2, 3 y 4, casados o que vivían en unión libre. Los años de escolaridad de la cohorte fue de 12,23 años. La mayor concentración de pacientes se encuentra en la categoría de Artesano u Obrero especializado con un 42,4%, con un promedio de 28 años de labor desempeñada. El análisis de los factores determinantes observó que la reserva cognitiva escuela se asoció con el tipo de trabajo (P-Valor=0,000) y el estrato socioeconómico (P-Valor=0,018). La reserva cognitiva tiempo libre con el estrato socioeconómico (P-Valor = 0,011), el tipo de trabajo y la clase de DCL (P-valor=0,003 y P-Valor=0,004, respectivamente) y la reserva cognitiva trabajo con el tipo de trabajo (P-Valor=0,000). Finalmente, la reserva cognitiva total se relacionó con el tipo de trabajo (P-Valor=0,000), la clase de DCL (P-Valor=0,009) y el estrato socioeconómico (P-Valor=0,005). El análisis de la reserva cognitiva con enfermedades crónicas, el uso de ciertos medicamentos y la exposición a ciertos elementos tóxicos, no encontró ninguna asociación significativa con la reserva cognitiva total. A partir del coeficiente de correlación de Spearman, se tiene que las variables que más se relacionan con la reserva cognitiva son los años de escolaridad y los cursos. El modelo de regresión logística binaria, solamente dejó el índice de reserva cognitiva para las actividades de tiempo libre con una Razón ODDS de 0,921 (P-Valor=0,001), la cual implica

que una variación positiva de este índice genera una disminución en la probabilidad de que el deterioro cognitivo sea amnésico.

Conclusiones: La reserva cognitiva, como constructo neuropsicológico formado por indicadores relacionados con el nivel educativo y el estilo de vida, tiene una relación negativa con el deterioro cognitivo. Esto se traduce en que una persona con mayor reserva cognitiva tendría menor probabilidad de desarrollar un deterioro cognitivo y, por ende, un cuadro demencial. También, el nivel educativo y los indicadores asociados a él (los años de escolarización, la complejidad laboral) contribuyen de forma significativa al aumento de la reserva cognitiva de los individuos y, probablemente, tengan un efecto indirecto en el estilo de vida, promoviendo así la participación en actividades sociales y culturales, las cuales al tiempo también contribuyen al aumento de la reserva cognitiva.

Palabras clave: Reserva cognitiva, deterioro cognitivo leve, enfermedad de alzheimer, complejidad laboral, escolaridad.

SUMMARY

Introduction: There is an intermediate phase between normal aging and dementia named mild cognitive impairment (MCI) during which there is a subtle cognitive decline not severe enough as to meet the clinical diagnostic criteria for a dementia. This is the phase where all therapeutic efforts must be done in order to avoid the progression toward a dementia.

Objective: To analyze the measurement of the cognitive reserve in patients with amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment at the Instituto Colombiano de Neuropedagogía in Barranquilla city through the use of the Cognitive Reserve Index questionnaire.

Methods: A cross-sectional, analytic study was performed to characterize the cognitive reserve in patients with amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment and its determinant factors. Subjects were identified using the database from the Instituto Colombiano de Neuropedagogía (ICN). The diagnostic criteria for MCI were those proposed by Peterson and cols. Later, each individual clinical history was checked and patients meeting the inclusion criteria of the study. Then, patients were contacted via phone call in order to be given an appointment for the application of the scale. A trained physician applied the Cognitive Reserve Index questionnaire to each patient. In those cases where the information provided by the subject was not reliable, the family or caregiver provided it.

Results: The cohort was mainly formed by women, subjects in stratum 2, 3 and 4, married or in union. Years of schooling of the cohort were 12,23. The vast majority of patients belonged to the category of craftsman / specialized worker with a 42.4%, and an average of working time of 28 years. The analysis of the determinant factors showed that cognitive reserve-school was associated with the type of job (P-Value=0,000) and the socio-economic stratum (P-Value=0,018).

Cognitive reserve-free time with the socio-economic stratum (P-Value = 0,011), the type of job and the type of MCI (P-Value=0,003 and P-Value=0,004, respectively) and the cognitive reserve-job with the type of job (P-Value=0,000). Finally, the total cognitive reserve was associated with the type of job (P-Value=0,000), the type of MCI (P-Value=0,009) and the socioeconomic stratum (P-Value=0,005). The analysis of the cognitive reserve with chronic diseases, the use of certain medications and the exposure to certain toxic elements did not find any significant association with the total cognitive reserve. Based on Spearman correlation coefficient, the variables most associated with the cognitive reserve are years of schooling and courses. The binary logistic regression model only left the cognitive reserve index for free time activities, with an odds ratio of 0,921 (P-Value=0,001), which implies that a positive variation of this index generates a decrease in the likelihood that the cognitive impairment be amnestic.

Conclusions: Cognitive reserve, as a neuropsychological construct formed by indicators related to education level and lifestyle, is negatively related to cognitive impairment. This means a person with a greater cognitive reserve is less likely to develop a cognitive impairment and thus a dementia. Also, education level and factors related to it (years of schooling, work complexity) significantly contribute to the increase of the cognitive reserve, and probably has and indirect effect on lifestyle, promoting the participation in social and cultural activities, which at the same time also contribute in increasing the cognitive reserve.

Keywords: Cognitive reserve, mild cognitive impairment, Alzheimer’s disease, work complexity, scholarship.

INTRODUCCION

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por sutiles cambios de personalidad y olvidos frecuentes, que con el transcurrir del tiempo llevan al sujeto que la padece a una total incapacidad para cuidar de sí mismo y lograr tomar decisiones (1). Estos individuos presentan cambios de humor, pérdida de interés por sus actividades diarias y deterioro progresivo de memoria. De manera típica, en las etapas iniciales de la enfermedad, la memoria es la función cognitiva que más se compromete, con pérdidas progresiva de ésta a lo largo de la enfermedad (2).

La pérdida de memoria dificulta el funcionamiento correcto de las demás esferas cognitivas relacionadas con la misma, tales como orientación, lenguaje, atención, cálculo, funciones visuoespaciales y ejecutivas, y razonamiento verbal; compromete las relaciones sociales con los demás y genera respuestas de ansiedad y depresión. De esta forma presentan dificultades en la resolución de problemas en su diario vivir, hecho que les limita en su entorno y les ocasiona dificultades en su independencia funcional (3)

Existe una fase intermedia entre el proceso de envejecimiento normal y la demencia, la cual se denomina deterioro cognitivo leve (DCL), etapa en la cual se presenta un declive sutil a nivel cognitivo sin llegar a ser lo suficientemente severo como para cumplir los criterios clínicos diagnósticos de una demencia (4-9). Es en esta etapa en donde se deben volcar todos los esfuerzos terapéuticos con el fin de evitar la progresión hacia un cuadro demencial. Aquí se encuentra una de las grandes aristas que compone la pertinencia clínica y social de la presente investigación.

En la actualidad, se ha venido adelantando una amplia corriente investigadora en torno a un constructo hipotético llamado reserva cognitiva, el cual señala la existencia de factores protectores frente a la demencia resultado del desarrollo de determinadas actividades (educación, trabajo, actividades de ocio) a lo largo de la vida (10-17). Por otro lado, ciertas enfermedades vasculares y metabólicas (ej: hipertensión arterial, diabetes mellitus) (18-23) al igual que el uso prolongado de determinados medicamentos (ej: corticoides, AINES) y la exposición sostenida a agentes tóxicos (ej: cigarrillo, CO) (24,25) pueden tener efectos deletéreos a nivel cognitivo, con la consecuente aparición a largo plazo de cuadros demenciales. Sin embargo, no se ha estudiado ampliamente el efecto que estos factores puedan tener directamente en la reserva cognitiva (RC).

Actualmente, en nuestro medio no contamos con estudios sobre RC y DCL, por lo que no existen datos sobre las diferencias en la RC entre pacientes con DCL amnésico y no amnésico ni acerca de los factores relacionados a ésta. Por tanto, el presente trabajo constituye una primera aproximación al estudio de este fenómeno en nuestro contexto, lo cual indudablemente tendrá un gran impacto académico porque nos permitirá tener un mejor entendimiento de la RC de nuestros pacientes.

La caracterización de la reserva cognitiva y la identificación de los factores relacionados en una población de riesgo, tales como los pacientes con deterioro cognitivo leve en los que ya se han empezado a desarrollar cambios sutiles en las funciones mentales superiores, sería tremendamente útil en el desarrollo de estrategias y tratamientos preventivos adaptados a nuestro medio y a nuestra población que permitan ralentizar o prevenir el desarrollo de una demencia clínicamente manifiesta de forma más eficiente al estar basadas en datos locales. A nivel institucional, el presente estudio permitirá implementar programas de rehabilitación neurocognitiva, permitiendo que la evolución a los cuadros demenciales sea menos frecuente o incluso que nunca se desarrolle la enfermedad. Finalmente, todo esto se traduce en un impacto a largo plazo a nivel social y económico.

Por último, con el desarrollo de esta investigación se pretende contestar las siguientes preguntas: 1. ¿Cuáles son aquellos factores de la reserva cognitiva que más afectan en la presentación clínica de los pacientes con DCL de tipo amnésico y no amnésico? 2. ¿Cuál es la influencia de aspectos socio-demográficos, uso de medicamentos, exposición a agentes tóxicos y ciertas enfermedades vasculares y metabólicas en la reserva cognitiva de pacientes con DCL amnésico y no amnésico?

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Transversal, analítico para caracterizar la reserva cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo leve amnésico y no amnésico y sus factores determinantes.

Población y muestra:

La muestra para el presente estudio fue de 60 sujetos, 30 con DCL-a y 30 con DCL-na. El método de muestreo fue no probabilístico al azar. Los criterios de inclusión de individuos en el estudio fueron los siguientes: 1. Edad mínima de 50 años y máxima de 75 años. 2. Diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve Amnésico o No Amnésico. 3. Tener un nivel mínimo de educación básica. 4. Haber leído y firmado el consentimiento informado.

Se identificaron a los pacientes con diagnóstico de deterioro cognitivo leve amnésico y no amnésico (DCL-a y DCL-na) en la base de datos de historias clínicas del Instituto Colombiano de Neuropedagogía (ICN). Los criterios diagnósticos de DCL que se utilizaron son los propuestos por Peterson y cols.: (a) quejas de deterioro de memoria, (b) actividades normales de la vida diaria preservadas, (c) función cognitiva general normal, (d) función de memoria anormal para su edad y (e) ausencia de demencia (6). Posteriormente se realizó una revisión individual de cada historia y se seleccionaron a aquellos pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión del estudio. Seguidamente, los pacientes

fueron contactados telefónicamente con el fin de citarlos al instituto para la aplicación de la escala. Los sujetos que accedieron a participar en el estudio acudieron al ICN acompañados de un familiar o cuidador que conociera al paciente por lo menos durante los últimos 15 años. Todos los pacientes y acompañantes firmaron un consentimiento informado previo a su inclusión en el estudio. Un médico entrenado aplicó el Cuestionario del Índice de Reserva Cognitiva (26) a cada paciente en un ambiente cerrado y tranquilo, sin ruidos, con buena iluminación; en los casos en los que la información suministrada por el individuo no fuera confiable, el familiar o cuidador la aportaba. Esta escala incluye algunos datos sociodemográficos (fecha y lugar de nacimiento, sexo, lugar de residencia, nacionalidad, estado civil) y 20 ítems agrupados en 3 secciones: educación, actividad laboral y tiempo libre; cada uno de los cuales arroja un puntaje parcial.

Índice de Reserva Cognitiva – Educación: Comprende años de educación más cursos de entrenamiento que hayan tenido una duración mínima de 6 meses. El puntaje bruto de esta sección es la suma de estos dos valores.

Índice de Reserva Cognitiva – Actividad Laboral: Incluye profesiones realizadas en la adultez. Cinco niveles diferentes de actividades laborales están disponibles, los cuales se relacionan con el grado de dificultad intelectual y responsabilidad personal:

- Nivel 1: Trabajo manual no calificado
- Nivel 2: Trabajo manual calificado
- Nivel 3: Trabajo técnico o no manual calificado
- Nivel 4: Ocupación profesional.
- Nivel 5: Ocupación de alto grado intelectual

La actividad laboral se registra como el número de años en cada ocupación a lo largo de toda la vida. El puntaje bruto de esta sección es el resultado de multiplicar los años de trabajo por el nivel cognitivo de este (de 1 a 5).

Índice de Reserva Cognitiva – Tiempo Libre: Comprende todas las actividades cognitivamente estimulantes desarrolladas durante el tiempo libre (fuera del tiempo de trabajo o estudios). Se incluyen 16 ítems relacionados a varias actividades intelectuales (leer periódicos o libros, hacer música, etc.), actividades sociales (participación en eventos de caridad, visitar museos, viajar, etc.) y actividades físicas (deportes, baile, etc.). Se registra la frecuencia (Nunca/Rara vez o A menudo/Siempre) y el número de años que se ha realizado cada una de las actividades. El puntaje bruto de esta sección es el número total de años de las actividades para las cuales se reporta una frecuencia de A menudo/Siempre. También se incluye un puntaje relacionado al número de hijos.

Para el cálculo del Índice de Reserva Cognitiva (IRC) de cada sección y el IRC total se utiliza una hoja de Excel diseñada por los autores de la escala, en la cual se introducen los valores recolectados y esta arroja de manera automática los diferentes puntajes. La escala fue traducida al español en la ciudad de Barcelona

por un estudiante del programa Erasmus. Hasta el momento ha sido validada en población italiana y griega. En el presente estudio se validó utilizando el test de Kuder & Richardson.

El tiempo promedio de duración de cada entrevista fue de 25 minutos, durante el cual se recopiló toda la información clínica considerada relevante para el análisis, a saber: edad, sexo, estado civil, estrato socioeconómico, presencia de enfermedades crónicas (hipertensión, diabetes, disfunción tiroidea, hipercolesterolemia), uso de medicamentos (anticolinérgicos, corticoides, AINES, antagonistas H2, antihipertensivos) y exposición a tóxicos (cigarrillo, tolueno, CO, metales pesados). Este protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética del departamento de investigaciones del ICN.

Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS (paquete estadístico para ciencias sociales, por sus siglas en inglés) versión 20 y el R-Project versión 3.2.3.

Análisis estadístico: La escala utilizada se validó con test de Kuder & Richardson, el cual permitió evaluar su validez interna. Se utilizaron los estadísticos descriptivos en forma de medidas de tendencia central, dispersión y posicionamiento para el caso de las variables numéricas y en términos de frecuencias relativas para las categóricas. También se usaron las pruebas de comparación bajo el enfoque de las pruebas no paramétricas de medianas entre categorías de grupo de referencia, sexo, estrato socioeconómico, estado civil y tipo de trabajo. Se realizaron correlaciones bivariadas de Sperman para observar la medida de asociación que se tienen entre las variables estudiadas. Por último se hizo un modelo de regresión logística, con el fin de establecer cuál es el componente que más influye en la reserva cognitiva.

Consideraciones éticas: Esta investigación se clasifica dentro de la categoría de “Sin Riesgo” según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993. Se requerirá consentimiento informado por parte de los pacientes o, en su defecto según sea el caso, de un familiar que esté a cargo del cuidado de ellos.

RESULTADOS

Participó un total de 60 pacientes, de los cuales ninguno fue descartado, por lo cual todos estuvieron disponibles para el análisis final de los datos. La escala utilizada se validó con 0,71 para el test de Kuder & Richardson. A partir de los datos recopilados, se encuentra que la edad promedio de los individuos incluidos en la muestra de forma general es de 65,11 años con una desviación de 6,4 años. El promedio de edad de los amnésicos es mayor que el de los no amnésicos.

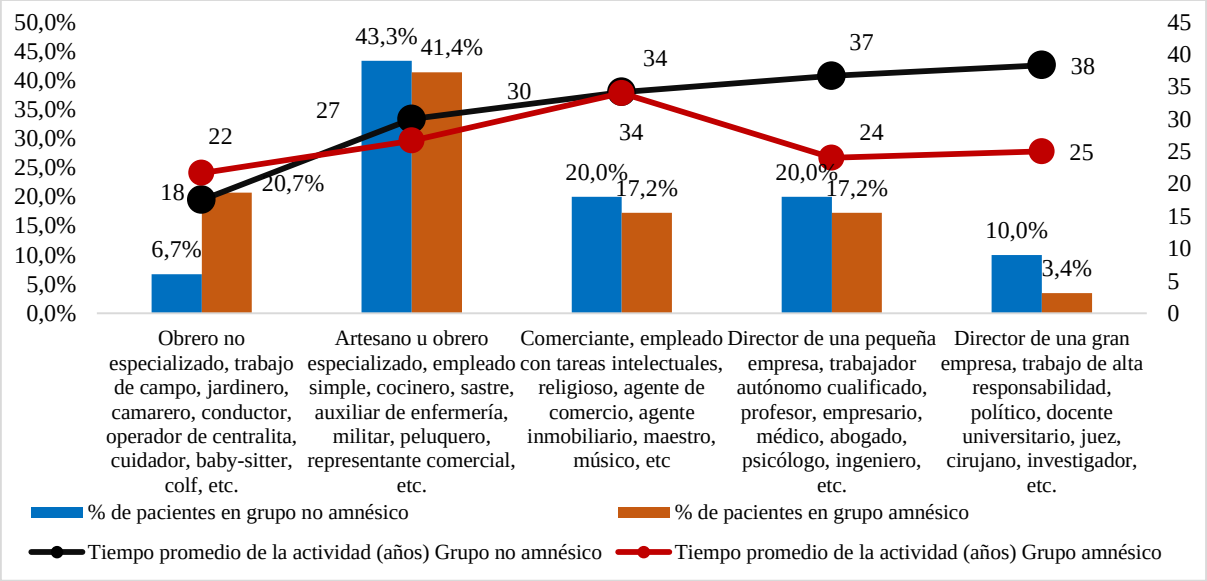
La cohorte estuvo constituida en su mayor parte por mujeres, sujetos en los estratos 2, 3 y 4, casados o que vivían en unión libre. El sexo femenino, los sujetos pertenecientes a los estratos 1 y 5 fueron más frecuentes en el DCL

amnésico, de forma contraria el número de sujetos casados disminuyó en este grupo.

Los años de escolaridad de la cohorte fue de 12,23 años (DE 5,63 años), sin embargo se observó una incremento de aproximadamente 7 años de estudio al comparar a los sujetos con DCL no amnésico frente a los amnésicos (P-Valor=0,007).

Al analizar el componente de la reserva cognitiva de Trabajo, de forma agregada, se tiene que la mayor concentración de pacientes se encuentra en la categoría de Artesano u Obrero especializado con un 42,4%, con un promedio de 28 años de labor desempeñada. Pero cuando se analiza la información por grupos de referencia (ver Figura 1), se tiene que en términos de frecuencia relativa para ambos grupos se conserva la tendencia a que la categoría de mayor preferencia es la misma que se presenta de forma agregada, sin embargo existe una gran variación en la categoría de obrero no especializado, donde en el grupo no amnésico es de 6,7% y pasa a un 20,7% en los amnésicos, aunque existe diferencia significativa entre los grupos (P-valor=0,000).

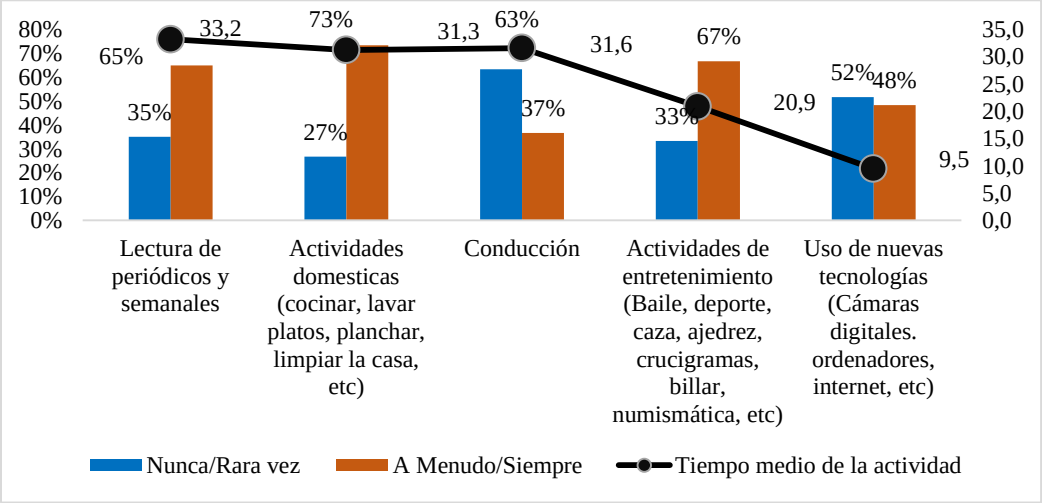
Figura 1. Frecuencias relativas para Trabajo y años promedio por actividad por grupos



En cuanto al componente de Tiempo libre, en las actividades de frecuencia semanal, de forma global (ver Figura 2), se puede observar que al menos un 65% de los pacientes realizan a menudo actividades como lectura de periódicos, actividades domésticas y de entretenimiento, sin embargo, muestran una tendencia bastante parecida en uso de nuevas tecnologías (52% nunca/rara vez y 48% a menudo/siempre) y en conducción se evidencia que la mayoría no conduce con un 63% en la opción nunca/rara vez. Ahora cuando se observa por grupos, la frecuencia en la intensidad de las actividades semanales en los amnésicos es menor a la de los no amnésicos (al comparar las dos muestras los porcentajes de la opción nunca/rara vez aumentan cuando se pasa de observar de los no

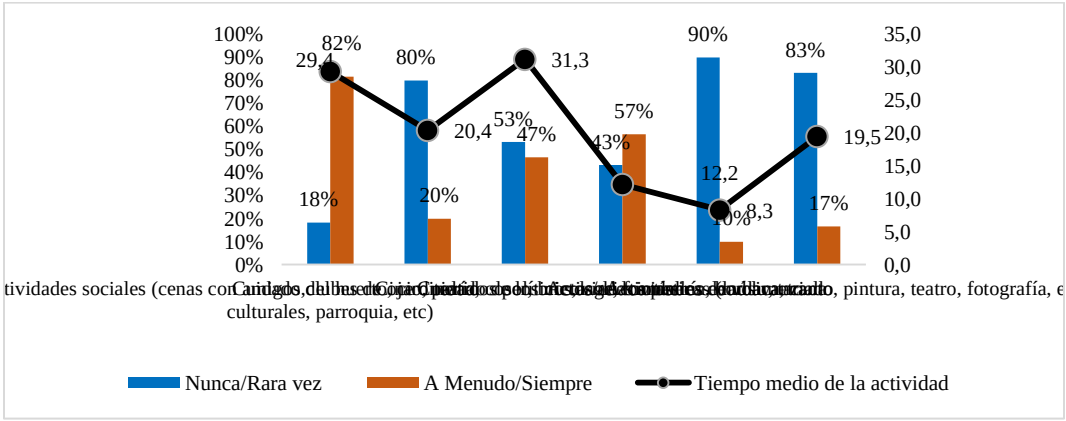
amnésicos a los amnésicos), excepto en los quehaceres domésticos donde se mantienen los mismos porcentajes en ambas opciones (P-Valor=0,999 para las comparaciones de los quehaceres domésticos).

Figura 2. Actividades de frecuencia semanal y tiempo medio de la actividad-agregado



Las actividades sociales y el cuidado de los nietos fueron las actividades mensuales que realizaron con más frecuencia los sujetos de la muestra, seguido del cuidado del huerto u otras actividades manuales como el bricolaje, la fontanería y el bordado. Sin embargo, rara vez asistieron al cine o al teatro, realizaban actividades de voluntariado o artísticas (ver Figura 3). Por otra parte, en el grupo de no amnésicos fueron más frecuentes la asistencia al teatro (53% vs 13%, P-Valor=0,200), el cuidado del huerto, bricolaje y bordado (60% vs 40%, P-Valor=0,305) y las actividades artísticas (83% vs 7%, P-Valor=0,039). El tiempo promedio de dedicación de forma global a estas actividades fue de 20,18 años (DE 9,1 años), y se realizaron de forma más prolongada en los sujetos con DCL no amnésico (22,6 años vs 14,9 años, P-Valor=0,281).

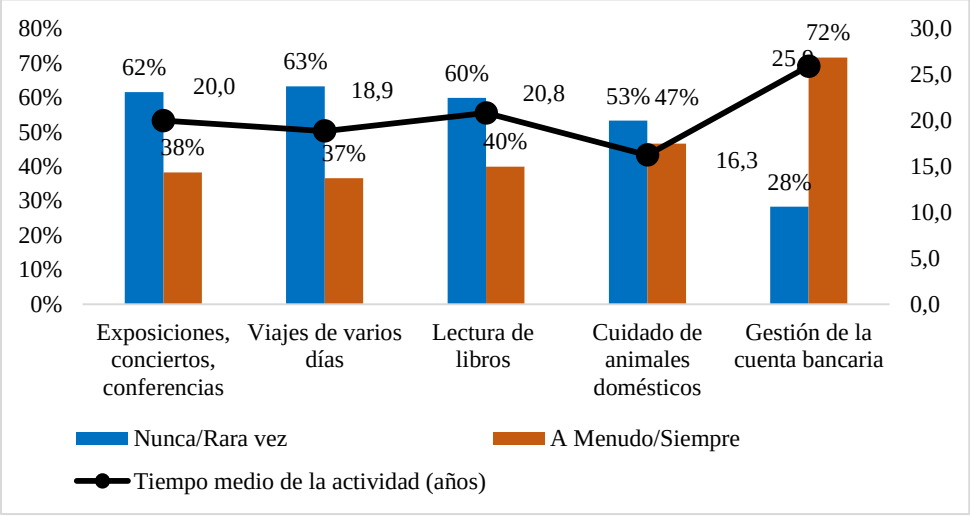
Figura 3. Actividades de frecuencia mensual y tiempo medio de la actividad agregado



Las actividades con frecuencia anual que los pacientes realizaron de forma asidua fueron la administración de su cuenta bancaria (72%) y el cuidado de los animales (47%). Sin embargo la realización de viajes de varios días, la lectura de libros y la asistencia a conciertos y exposiciones las realizaron nunca o rara vez (ver Figura 4). La intensidad de las actividades anuales y fijas fue mayor en los pacientes con DCL no amnésico (21,3 años vs 18,82 años, P-Valor=0,081).

El 90% de los pacientes tuvieron hijos. El 93,3% de los sujetos con DCL no amnésico tuvieron descendencia frente a un 86,7% en los amnésico, y la media del número de hijos fue también superior en este grupo (3,5 hijos vs 2,5 hijos, p =0,09).

Figura 4. Actividades con frecuencia anual y fija con tiempos promedio por actividad



Factores determinantes del Indice de Reserva Cognitiva

El análisis de los factores determinantes observó que la reserva cognitiva escuela se asoció con el tipo de trabajo (P-Valor=0,000) y el estrato socioeconómico (P-Valor=0,018). La reserva cognitiva tiempo libre con el estrato socioeconómico (P-Valor = 0,011), el tipo de trabajo y la clase de DCL (P-valor=0,003 y P-Valor=0,004, respectivamente) y la reserva cognitiva trabajo con el tipo de trabajo (P-Valor=0,000); aunque se observó también una tendencia de asociación entre el sexo (P-Valor=0,06) y el estrato socioeconómico (P-Valor=0,07) con este último tipo de reserva, no alcanzaron la significación estadística (ver Tabla 1).

Finalmente, la reserva cognitiva total se relacionó con el tipo de trabajo (P-Valor=0,000), la clase de DCL (P-Valor=0,009) y el estrato socioeconómico (P-Valor=0,005).

Tabla 1. Pruebas de comparación de la reserva cognitiva

Variable	Categoría	Índice de reserva cognitiva Escuela			Índice de reserva cognitiva Trabajo			Índice de reserva cognitiva Tiempo libre			Índice de reserva cognitiva Total		
		Media	DE	P-Valor*	Media	DE	P-Valor*	Media	DE	P-Valor	Media	DE	P-Valor*
Sexo	Masculino	113,59	17,41	0,567	115,59	24,14	0,06	91,41	19,42	0,616	108,88	22,47	0,624
	Femenino	105,28	16,93		98,26	16,47		92,07	16,23		98,05	16,56	
Estrato SE	Estrato 1	84,83	5,67	0,018	85,67	14,25	0,07	80	6,03	0,011	78,17	7,71	0,005
	Estrato 2	99,5	15,59		92,6	13,22		81,4	8,72		88,2	11,92	
	Estrato 3	112,67	18,84		105,42	19,2		89,25	15,48		103,08	14,15	
	Estrato 4	108,07	14,59		97,47	15,16		96,6	18,53		101	14,59	
	Estrato 5	112,33	9,14		108,67	14,22		97,89	15,39		108,33	13,41	
	Estrato 6	121,25	17,14		130,63	21,01		102,25	21,89		123,63	22,16	
Estado Civil	Soltero	108	13,48	0,641	108,17	16,92	0,462	98,67	22,05	0,352	106,67	22,14	0,726
	Casado	110,42	15,97		106,48	23,13		92,36	16,52		103,94	20,82	
	Divorciado	112	31,12		88	14,63		91,5	18,43		96,25	18,28	
	Viudo	100,33	16,39		100,22	19,1		92,67	20,65		97,11	15,22	
	Unión libre	103,6	18,72		98,6	13,49		85,8	12,43		94,6	13,46	
Tipo de Trabajo	I	91,13	10,6	0,000	81,38	6,09	0,000	78,13	9,58	0,003	78,13	6,27	0,000
	II	104,32	12,71		94,24	9,9		89,12	16		94,48	10,58	
	III	107,55	21,08		112,27	14,1		94,73	11,58		106,36	10,94	
	IV	122,46	6,76		119,91	18,06		99,55	20,91		118,55	15,41	
	V	128,75	12,97		138,75	16,44		110,25	15,46		134	8,76	
Grupo	No amnésicos	112,93	14,67	0,071	109,8	21,71	0,301	100,03	17,2	0,004	109,9	18,04	0,009
	Amnésico	102,33	18,38		96,53	16,68		83,73	12,52		92,33	15,5	

* Prueba no paramétrica de medianas.

Convenciones:

I) Obrero no especializado, trabajo de campo, jardinero, camarero, conductor, operador de centralita, cuidador, baby-sitter, colf, etc.
II) Artesano u obrero especializado, empleado simple, cocinero, sastre, auxiliar de enfermería, militar, peluquero, representante comercial, etc.
III) Comerciante, empleado con tareas intelectuales, religioso, agente de comercio, agente inmobiliario, maestro, músico, etc.
IV) Director de una pequeña empresa, trabajador autónomo cualificado, profesor, empresario, médico, abogado, psicólogo, ingeniero, etc.
V) Director de una gran empresa, trabajo de alta responsabilidad, político, docente universitario, juez, cirujano, investigador, etc.

Por último, el análisis de la reserva cognitiva con enfermedades crónicas, el uso de ciertos medicamentos y la exposición a ciertos elementos tóxicos, no encontró ninguna asociación significativa con la reserva cognitiva total aunque aquellos pacientes que no estuvieron expuestos a estos factores tuvieron puntuaciones más altas que sus contrapartes con excepción del caso de la hipercolesterolemia.

Al analizar las relaciones existentes entre la reserva cognitiva con las demás variables estudiadas en la escala usada, a partir del coeficiente de correlación de Spearman, se tiene que las variables que más se relacionan con la reserva cognitiva son los años de escolaridad y los cursos (ver Tabla 2).

Tabla 2. Matriz de correlaciones de Spearman

	Años de escolaridad	Cursos
Índice de reserva cognitiva Escuela	,953**	,853**
Índice de reserva cognitiva Trabajo	,649**	,786**
Índice de reserva cognitiva Tiempo libre	,310*	,081
Índice de reserva cognitiva Total	,820**	,879**

**Correlación significativa a 0,05 Bilateral.

Por otro lado, es vital conocer cuál es la variable o grupo de variables que más influyen en que un paciente tenga un deterioro cognitivo leve amnésico o no

amnésico. Para esto, se tiene un modelo de regresión logística binaria, el cual solamente deja el índice de reserva cognitiva para las actividades de tiempo libre con una Razón ODDS de 0,921 (P-Valor=0,001), la cual implica que una variación positiva de este índice genera una disminución en la probabilidad de que el deterioro cognitivo sea amnésico.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se puede observar que la proporción de mujeres con DCL es mayor que la de los hombres, siendo estas las que más probablemente evolucionen a una demencia de Alzheimer. En este sentido, esto es concordante con los datos epidemiológicos reportados en la literatura para la Enfermedad de Alzheimer, los cuales indican una mayor proporción de mujeres que de hombres que la padecen (27). Por otro lado, también se encontró que hay una mayor proporción de pacientes en estrato 1 en el grupo de DCL amnésico, lo cual podría estar indicando que por las mismas condiciones socioeconómicas poco favorables (que incluirían muy seguramente, entre otras cosas, pocas oportunidades de estudio o trabajos de poca complejidad cognitiva), es este grupo el que está presentando el tipo de DCL que lo pone en mayor riesgo de desarrollar una demencia, es decir, el de tipo amnésico. Por último, vemos también que hay mayor proporción de divorciados y menor de casados en el grupo de DCL amnésico, lo cual podría interpretarse como un posible efecto que tenga el estado civil en el desarrollo de cuadros cognitivos.

En lo referente a los años de escolaridad, encontramos que son mayores en los pacientes con DCL no amnésico, lo cual es un claro indicio que el nivel de escolaridad si podría constituir un factor protector contra el desarrollo de cuadros demenciales, debido a que el grupo con DCL no amnésico tiene menor riesgo de padecerlos en comparación con los de DCL amnésico. En la literatura, son varios los autores que han demostrado el efecto positivo que los indicadores relacionados con el nivel educativo tienen sobre el rendimiento cognitivo. Los años de escolarización es el indicador que más se ha estudiado relacionándolo con el retraso del DCL y, por ende, de la demencia (28,29). De todas las variables que se han asociado a la reserva cognitiva, la educación es la más estudiada (10, 28, 30-39).

Los estudios sobre la influencia del nivel educativo en el rendimiento cognitivo concluyen que la educación es un factor que protege contra el desarrollo de cuadros demenciales, ya que las personas con un nivel educativo alto demoran más tiempo en manifestarla clínicamente (31-35, 37,38).

Por otro lado, con respecto al trabajo desempeñado, en este estudio la mayoría de los individuos se encuentra en la categoría de Artesano u Obrero especializado. Sin embargo, existe una diferencia en la categoría de obrero no especializado, donde en el grupo de pacientes con DCL amnésico fue mayor la proporción en comparación al grupo con DCL no amnésico. También se encontró

que los pacientes con DCL no amnésico desarrollaron cargos directivos y profesionales durante muchos más años que aquellos con DCL amnésico, lo cual muestra que además de la complejidad de este tipo de actividades, el tiempo durante el cual se llevaron a cabo podría ejercer también un rol importante para la formación de la reserva cognitiva. Son varias las investigaciones que han estudiado la influencia que tiene la complejidad de distintos trabajos en el riesgo de desarrollar cuadros cognitivos (33,40), relacionado esto al grado de reserva cognitiva.

La realización de actividades de ocio o tiempo libre fue menor en los individuos con DCL amnésico, lo cual nos estaría indicando una menor estimulación cognitiva en estos pacientes, poniéndolos en mayor riesgo para el desarrollo de una demencia. Las actividades relacionadas con el estilo de vida, en las que se encuentran las de tiempo libre constituirían otro factor de la reserva cognitiva. Varios autores han obtenido un efecto positivo de este factor (41,42). En sus resultados, se evidencia una relación entre la participación en este tipo de actividades y el retraso en el deterioro cognitivo de personas mayores sanas. El grupo de Wilson (43,44) estudian la influencia que tienen las actividades de pasatiempo mediante la valoración de la participación en diversas actividades cognitivas demostrando su influencia positiva en el retraso del deterioro cognitivo.

Por otro lado, hubo una asociación significativa entre el índice de reserva cognitiva Escuela y el tipo de trabajo, al igual que con el estrato socioeconómico, mostrando que a mayor nivel de escolaridad (reflejado en un mayor índice de reserva Escuela) la complejidad laboral aumenta, lo que indicaría que tener más años de preparación a nivel educativo se traduciría, eventualmente, en la adquisición de actividades laborales más complejas, otorgando al individuo mayor protección contra el desarrollo de demencias. Sin embargo, esto contrasta con los resultados de otros autores que mostraron que tanto el nivel educativo alto como la ocupación se asocian con un declive cognitivo más rápido (45). También hubo asociación significativa entre el índice de reserva cognitiva Trabajo con el tipo de trabajo, mostrando que entre mayor sea la complejidad de la actividad laboral más alto será el índice de reserva Trabajo, algo que sería totalmente esperado. El índice de reserva cognitiva Tiempo libre presentó una asociación significativa con las categorías de trabajo, lo cual muestra que aquellas personas con ocupaciones laborales más complejas tienen un mayor grado de participación en actividades de tiempo libre, lo cual produce un aumento en el índice de reserva Tiempo Libre; y con los grupos de estudio (amnésicos y no amnésicos), mostrando que los pacientes con DCL amnésico presentan menor participación en actividades de pasatiempo reflejado en un menor índice de reserva Tiempo Libre.

Por último, el índice de reserva cognitiva total fue significativo para los tipos de trabajo, para los grupos de referencia (amnésicos y no amnésicos) y el estrato socioeconómico. Por tanto, se acepta nuestra primera hipótesis de estudio porque se comprueba que la reserva cognitiva es menor en los pacientes con deterioro cognitivo leve amnésico.

Con respecto a la segunda hipótesis de investigación que plantea que las enfermedades crónicas y prevalentes, la exposición a agentes tóxicos y la ingesta de medicamentos influyen en la reserva cognitiva de los pacientes con DCL amnésico y no amnésico, encontramos que no existe diferencia significativa entre los que padecen alguna enfermedad crónica, reciben ciertos fármacos o han estado expuestos a tóxicos con respecto a la reserva cognitiva total. Esto contrasta con los resultados de Giordano y cols. (23), que mostraron en un estudio una disminución del 6% en el Indice de Reserva Cognitiva en pacientes con hipertensión, sin embargo, eran pacientes sanos desde el punto de vista cognitivo. A pesar de esto, hay que tener en cuenta que sí existe una clara asociación entre la hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, el uso de cierto medicamentos y la exposición a ciertos elementos tóxicos (especialmente el cigarrillo) con el desarrollo de demencias, especialmente del tipo Alzheimer y vascular (18-22,24,25). En este estudio, sin embargo, cabe resaltar que aunque no hubo significancia estadística en relación con estas variables, se presentan valores medios de reserva cognitiva más altos en los pacientes con ausencia de estas enfermedades (exceptuando la hipercolesterolemia), el no uso de medicamentos y la no exposición a tóxicos. Con respecto a la correlación de las variables, las que más se relacionan con la reserva cognitiva son los años de escolaridad y los cursos. Esto es concordante con otros trabajos que ya han mostrado esta asociación (10,28,30-39).

El modelo de regresión logística mostró que una variación positiva del índice de reserva cognitiva para las actividades de tiempo libre genera una disminución en la probabilidad de que el deterioro cognitivo sea amnésico. Esto apoya el concepto que las actividades de pasatiempo contribuyen de manera significativa en la reserva cognitiva, otorgando mayor protección contra el desarrollo de deterioro cognitivo amnésico que es el que tiene mayor probabilidad de evolución hacia una demencia de Alzheimer (43,44,46).

A pesar de ser este el primer trabajo en este contexto relacionado con la reserva cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo leve amnésico y no amnésico, hay que anotar que la investigación tiene diferentes limitaciones. A pesar de que se utilizó una escala, el concepto de reserva cognitiva acarrea ciertas dificultades en su medición, debido a que no existen medidas directas de ésta sino que trabajamos con indicadores, los cuales pueden ser más o menos fiables (47). Sin embargo, la limitación más importante de este trabajo es que se trata de un estudio de corte transversal, lo cual no nos permite observar la influencia de la reserva cognitiva a través de la variable tiempo. Esto impide comprobar la evolución de los participantes con DCL hacia cuadros demenciales. De los estudios que relacionan DCL con reserva cognitiva, varias investigaciones transversales han enfocado su atención en estudiar la influencia que tiene la reserva cognitiva en el rendimiento, a través de sus indicadores, comparando distintos grupos de deterioro cognitivo y controles (48,49). En estos estudios se defiende el concepto que la reserva cognitiva y sus indicadores constituyen factores protectores frente a la conversión de DCL hacia demencia (33,42,44,50).

Por lo tanto, para futuras investigaciones se pretende adicionar más evidencia y profundizar en este modelo desde un punto de vista longitudinal, observando los efectos que tienen cada uno de los indicadores de reserva cognitiva a través del tiempo. Considerando los resultados encontrados en la literatura se esperará que los sujetos que participaron en este estudio con diagnóstico de DCL progresen a demencia, especialmente los de tipo amnésico. Así mismo, este riesgo de progresión hacia demencia, según las observaciones hechas por Allegri y cols. (50), será mayor en individuos con una baja reserva cognitiva presentándose a una edad más temprana que en los sujetos con una mayor reserva cognitiva (11,13,14,32,45,48,51-53). También, será relevante tener una información más profunda y mejor caracterizada sobre el efecto que tiene la reserva cognitiva en el desarrollo de deterioro cognitivo leve y demencia, lo cual permitirá guiar el proceso de toma de decisiones a nivel asistencial y, de manera complementaria, dará directrices para la toma de decisiones sobre políticas públicas en esta área (50).

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio en relación a los objetivos planteados permiten extraer una serie de conclusiones. Entre estas, es la confirmación de que la reserva cognitiva, como constructo neuropsicológico formado por indicadores relacionados con el nivel educativo y el estilo de vida, tiene una relación negativa con el deterioro cognitivo. Esto se traduce en que una persona con mayor reserva cognitiva tendría menor probabilidad de desarrollar un deterioro cognitivo y, por ende, un cuadro demencial. También, el nivel educativo y los indicadores asociados a él (los años de escolarización, la complejidad laboral) contribuyen de forma significativa al aumento de la reserva cognitiva de los individuos y, probablemente, tengan un efecto indirecto en el estilo de vida, promoviendo así la participación en actividades sociales y culturales, las cuales al tiempo también contribuyen al aumento de la reserva cognitiva.

A pesar de no haberse encontrado una asociación significativa entre la reserva cognitiva y la presencia de ciertas patologías crónicas, el uso de medicamentos y la exposición a tóxicos, se debe tener en cuenta que enfermedades como la hipertensión, diabetes y el uso de cigarrillo son factores de riesgo bien establecidos para el desarrollo de un declive cognitivo, que podría evolucionar hacia cuadros demenciales. Aunque a modo general, los pacientes con deterioro cognitivo leve amnésico presentan una reserva cognitiva menor en comparación a los no amnésico, lo cual confirma el hecho que estos pacientes son más vulnerables para el desarrollo de una demencia en el futuro, especialmente tipo Alzheimer.

Por lo tanto, este trabajo aporta un mayor conocimiento de la reserva cognitiva y de sus indicadores, lo cual se convertiría en un primer paso para establecer estrategias de intervención que estén dirigidas al desarrollo de la reserva cognitiva, las cuales cumplan un papel preventivo ante un posible deterioro cognitivo. Adicionalmente, también implica un primer paso para el mejor entendimiento de la evolución del deterioro cognitivo leve. En este sentido, resulta

fundamental llevar a cabo un abordaje longitudinal que permita establecer el efecto de la reserva cognitiva a través del tiempo y confirmar si existe un efecto protector.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Peña-Casanova, J. (2007). Principales causas de demencia. En J. Peña- Casanova (Ed.), *Neurología de la conducta y neuropsicología.* Barcelona: Hospital del Mar.
2. Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger- Gateau, P., Cummings, J. Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer`s disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology, 6*(8), 734-746. doi:10.1016/S1474-4422(07)70178-3
3. Fratiglioni, L., Grut, M., Forsell, Y., Viitanen, M., Grafstrom, M., Holmkn, K. Winblad, B. (1991). Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population: Relationship with age, sex, and education. *Neurology, 41*(12), 1886-1892. doi:10.1212/WNL.41.12.1886
4. Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., &Kokmmen,E. (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives ofNeurology, 56* (3), 303-308. doi:10.1001/archneur.56.3.30
5. Petersen, R. C. (2003). *Mild cognitive impairment. Aging to Alzheimer`s disease*. New York: Oxford University Press.
6. Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine, 256*(3), 183-194. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x
7. Petersen, R. C., Doody, R., Kuzz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., Winblad, B. (2001).Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology,58*(12), 1985-1992. doi:10.1001/archneur.58.12.1985
8. Petersen, R. C., & Morris, J. C. (2005). Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment forget. *Archives of Neurology, 62*(7), 1160-1173. doi:10.1001/archneur.62.7.1160
9. Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Geda, Y. E., Cha, R. H., Pankratz, V. S., Rocca,W.A. (2010). Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men: The mayo clinic study of aging. *Neurology, 75*(10), 889-897. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f11d85
10. Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T. K., Tang, M. X., Wilder, W., &Mayeux, R. (1994). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA,271*(13), 1004-1010. doi:10.1001/jama.1994.03510370056032
11. Stern, Y., Tang, M. X., Denaro, J., &Mayeux, R. (1995). Increased risk of mortality in Alzheimer’s disease patients with more advanced educational and occupational attainment. Annals of Neurology, 37(5), 590-595. doi:10.1002/ana.410370508
12. Stern, R. A., Silva, S. G., Chaisson, N., & Evans, D. L. (1996). Influence of cognitive reserve on neuropsychological functioning in asymptomatic human immunodeficiency virus-1 infection. *Archives of Neurology, 53*(2), 148-153. doi:10.1017/S1355617702813248
13. Stern, Y., Albert, S., Tang, M. X., & Tsai, W. Y. (1999). Rate of memory decline in AD is related to education and occupation. Cognitive reserve? Neurology, 53(9), 1942-1947. doi:10.1212/WNL.53.9.1942
14. Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve hypothesis. *Journal of the International Neuropsychological Society, 8*, 448-460.
15. Stern, Y. (2003). The concept of cognitive reserve: A catalyst for research. *Journal ofClinical and Experimental Neuropsychology, 25*(5), 589-593. doi:10.1076/jcen.25.5.589.1457
16. Stern, Y. (2007). *Cognitive reserve*. *Theory and applications.* New York: Taylor & Francis.

17. Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia, 47*(10), 2015-2028. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004
18. Talley, M., Pryor, E., Wadley, V. (2015). The Physiological Mechanisms of Diabetes and Aging on Brain Health and Cognition: Implications for Nursing Practice and Research. Journal of Neuroscience Nursing, 47 (5), 12-22. doi: 10.1097/JNN.0000000000000156.
19. Vance, D., Fazeli, P., Dodson, J. (2014). The Synergistic Effects of HIV, Diabetes, and Aging on Cognition: Implications for Practice and Research. Journal of Neuroscience Nursing, 46 (5), 292-305. doi: 10.1097/JNN.0000000000000074.
20. Matsuzaki, T., Sasaki, K., Hata, J. (2011). Association of Alzheimer disease pathology with abnormal lipid metabolism. The Hisayama Study. *Neurology*, 77, 1068–1075.
21. Olabode, T. (2009). Hypertension and Cognitive Function. Clinics in Geriatric Medicine, 25(2), 259–288. doi:10.1016/j.cger.2009.03.002.
22. Wysocki, M., Luo, X., Schmeidler, J., Dahlman, K. (2012). Hypertension is Associated With Cognitive Decline in Elderly People at High Risk for Dementia. Am J Geriatr Psychiatry, 20(2), 179–187. doi:10.1097/JGP.0b013e31820ee833.
23. Giordano, N., Tikhonoff, V., Palatini, P., Bascelli, A. (2012). Cognitive Functions and Cognitive Reserve in Relation to Blood Pressure Components in a Population-Based Cohort Aged 53 to 94 Years. International Journal of Hypertension, *4, 1-8.* doi:10.1155/2012/274851
24. Peters, R., Poulter, R., Warner, J. (2008). Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC Geriatrics,* **8**:36 doi:10.1186/1471-2318-8-36
25. Anstey, K., Von Sanden, C., Salim, A., O'Kearney, R. (2007). Smoking as a Risk Factor for Dementia and Cognitive Decline: A Meta-Analysis of Prospective Studies. Am J Epidemiol 2007;166 (4), 367–378. doi: 10.1093/aje/kwm116
26. Nucci, M., Mapelli, D., Mondini, S. (2012). Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. Aging clinical and experimental research, 24(3), 218-226. doi: 10.3275/7800.
27. Fratiglioni, L., Grut, M., Forsell, Y., Viitanen, M., Grafstrom, M., Holmkn, K. Winblad, B. (1991). Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population: Relationship with age, sex, and education. *Neurology*, *41*(12), 1886-1892. doi:10.1212/WNL.41.12.1886
28. Rolstad, S., Nordlund, A., Eckerström, C., Gustavsson, M. H., Blennow, K., Olesen, P. J., Wallin, A. (2010). High education may offer protection against tauopathy in patients with mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease, 21*(1), 221-228.
29. Fritsch, T., McCledon, M. J., Smyth, K. A., &Ogrocki, P. K. (2002). Effects of educational attainment and occupational status on cognitive and functional decline in persons with Alzheimer-type dementia. International Psychogeriatrics, 14(4), 347-363. doi:10.1017/S1041610202008554
30. Ardila, A., Bertolucci, P. H., Braga, L. W., Castro-Caldas, A., Judd, T., Kosmidis, M. H., Rosselli, M. (2010). Illiteracy: The neuropsychology of cognition without reading. *Archives of Clinical Neuropsychology, 25*(8), 689-712. doi:10.1093/arclin/acq079
31. Carnero-Pardo, C. (2000). Educación, demencia y reserva cerebral. *Revista de Neurología, 31*(6), 584-592.
32. Carnero-Pardo, C., & Del Ser, T. (2007). La educación proporciona reserva cognitiva en el deterioro cognitivo y la demencia. *Neurología, 22*(2), 78-85.
33. Garibotto, V., Borroni, B., Kalbe, E., Herholz, K., Salmon, E., Holtoff, V. …Perani, D. (2008). Education and occupation as proxies for reserve in aMCI converters and AD FDG-PET evidence. *Neurology, 71*(17), 1342-1349. doi:10.1212/01.wnl.0000327670.62378.c0

34. Gatz, M. (2005). Educating the brain to avoid dementia: Can mental exercise prevent Alzheimer disease? *PLoS Medicine, 2*(1), 38-40. doi:10.1371/journal.pmed.0020007
35. Le Carret, N., Auriacombe, S., Letenneur, L., Bergua, V., Dartigues, J. F., &Fabrigoule, C. (2005). Influence of education on the pattern of cognitive deterioration in AD patients: The cognitive reserve hypothesis. *Brain and Cognition, 57*(2), 120-126. doi:10.1016/j.bandc.2004.08.031
36. Letenneur, L., Gilleron, V. Commenges, D Helmer, C., Orgogozo, J. M., &Dartigues, J. F. (1999). Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *NeurologyNeurosurgery and Psychiatry, 66*, 177-186. doi:10.1136/jnnp.66.2.177
37. Roe, C. M., Xiong, C., Miller, J. P., & Morris, J. C. (2007). Education and Alzheimer disease without dementia: Support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology, 68*(3), 223-228. doi:10.1212/01.wnl.0000251303.50459.8ª
38. Scarmeas, N., Albert, S.M., Manly, J.J., & Stern, Y. (2006). Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery andPsychiatry, 77*(3), 308-316. doi:10.1136/jnnp.2005.072306
39. Snowdon, D. A., Kemper, S. J., Mortimer, J. A., Greiner, L. H., Wekstein, D. R., &Markesbery, W. R. (1996). Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life. *JAMA, 275*(7), 528-532. doi:10.1001/jama.1996.03530310034029
40. Potter, G. G., Helms, M. J., Burke, J. R., Steffens, D. C., &Plassman, B. L. (2007). Job demands and dementia risk among male twin pairs. Alzheimer's & Dementia, 3 (3), 192-199. doi:10.1016/j.jalz.2007.04.377
41. Scarmeas, N., & Stern, Y. (2003). Cognitive reserve and lifestyle. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section A, Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 25*(5), 625-633. doi:10.1076/jcen.25.5.625.14576
42. Wilson, R. S., Aggarwal, N. T., Barnes, L. L., Mendes de Leon, C. F., Hebert, L. E., & Evans, D. A. (2010). Cognitive decline in incident Alzheimer disease in a community population. Neurology, 74(12), 951-955. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d64786
43. Wilson, R. S., Bennett, D. A., Bienias, J. L., Aggarwal, N. T., Mendes de Leon, C. F., Morris,M. C.,Evans, D. A. (2002). Cognitive activity and incident AD in a population based sample of older persons. Neurology, 59(12), 1910-1914. doi:10.1212/01.WNL.0000036905.59156.A1
44. Wilson, R. S., Scherr, P. A., Schneider, J. A., Tang, Y., & Bennett, D. A. (2007). Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. Neurology, 69(20), 1911 1920. doi:10.1212/01.wnl.0000271087.67782.cb
45. Andel, R., Vigen, C., Mack, W. J., Clark, L. J., &Gatz, M. (2006). The effect of education and occupational complexity on rate of cognitive decline in Alzheimer's patients. Journal of the International Neuropsychological Society, 2(1), 147-152. doi:10.1017/S1355617706060206
46. Wilson, R. S., Barnes, L. L., Krueger, K. R., Hoganson, G., Bienias, J. L., & Bennett, D. A. (2005). Early and late life cognitive activity and cognitive systems in old age. Journal of the International Neuropsychological Society, 11(4), 400-407.
47. Jones, R. H., Manly, J., Glymour, M. M., Rentz, D. M., Jefferson, A. L., & Stern, Y. (2011). Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society, 17*(4), 1-9. doi:10.1017/S1355617710001748
48. Solé-Padullés, C., Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I. C., Molinuevo, J. L. (2009). Brain structure and function related to cognitive reserve variables

in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging, 30*(7), 1114-1124. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.008

49. Verghese, J., LeValley, A., Derby, C., Kuslansky, G., Katz, M., Hall, C.,Lipton, R.B. (2006). Leisure activities and the risk of amnestic mild cognitive impairment in the elderly. Neurology, 66(6), 821-827. doi:10.1212/01.wnl.0000202520.68987.48
50. Allegri, R. F., Taragano, F. E., Krupitzki, H., Serrano, C. M., Dillon, C., Sarasola, D., Sánchez, V. (2010). Role of cognitive reserve in progression from mild cognitive impairment to dementia. *Dementia*
51. Amieva, H., Jacqmin-Gadda, H., Orgogozo, J. M., Le Carret, N., Helmer, C., Letenneur, L., Dartigues, J.F. (2005). The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: A prospective population-based study. Brain, 128(5), 1093-1101. doi:10.1093/brain/awh451
52. Rodríguez, M., & Sánchez, J. L. (2004). Reserva cognitiva y demencia/Cognitive reserve and dementia. *Anales de Psicología. SpecialIssue: CurrentResearchLinesinNeuropsychology, 20*(2), 175-186.
53. Wilson, R. S., Li, Y., Aggarwal, N. T., Barnes, L. L., McCann, J. J., Gilley, D. W., & Evans, D.A. (2004). Education and the course of cognitive decline in Alzheimer disease. Neurology, 63(7), 1198-1202. doi:10.1212/01.WNL.0000140488.65299.53