

Deterioro Cognitivo: Prevalencia y Correlatos en una Comunidad Rural Ecuatoriana. Lecciones del Proyecto Atahualpa.

Cognitive Decline: Prevalence And Correlates In A Rural Ecuadorian Community. Lessons From The Atahualpa Project.

Oscar H. Del Brutto,¹ Robertino M. Mera,² Mauricio Zambrano,³ Victor J. Del Brutto⁴

Resumen

La evaluación del deterioro cognitivo en zonas rurales de los países en desarrollo se complica por el analfabetismo y factores transculturales. La prueba cognitiva de Montreal (MoCA) se utilizó para estimar el desempeño cognitivo en participantes del Proyecto Atahualpa. Se observaron problemas con el uso de esta prueba, incluyendo aquellos relacionados con el nombre de los animales, así como la necesidad de ajustar un punto de corte diferente para el diagnóstico del deterioro cognitivo leve, que la utilizada en personas educadas que viven en los países desarrollados. Después de correlacionar las puntuaciones de MoCA con los estudios de neuroimagen, encontramos que un punto de corte de 19-20 puntos sería mejor definir el deterioro cognitivo en zonas rurales. También observamos que el edentulismo severo, así como la angustia psicológica, se asociaron con un pobre rendimiento cognitivo en adultos mayores. En contraste, nuestro estudio mostró una relación lineal dependiente de dosis, entre la ingesta de pescado oleoso y el rendimiento cognitivo. También se evaluó la contribución independiente y la interacción de la edad, los eventos cerebrovasculares y el daño subcortical difuso en la pobre función cognitiva observada en pacientes con accidente cerebrovascular y se notó que la interacción de la edad y el daño subcortical difuso son determinantes. La puntuación total de la enfermedad cerebral de pequeños vasos se puede utilizar como un predictor fiable de rendimiento cognitivo deficiente, aunque su poder predictivo no es mejor que el de los marcadores individuales de neuroimagen observados en esta entidad. Por último, se observó una relación inversa entre el contenido de calcio en el sifón carotídeo - utilizado como un sustituto de aterosclerosis intracraneal - y el rendimiento cognitivo en nuestra población.

Palabras Clave: Atahualpa, estudio poblacional, epidemiología, deterioro cognitivo, prueba de evaluación cognitiva de Montreal, Test de Leganés, Ecuador.

Abstract

Assessment of cognitive impairment in rural areas of developing countries is complicated by illiteracy and cross-cultural factors. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) was used to estimate cognitive performance in individuals enrolled in the Atahualpa Project. Some problems were noticed with the use of this test, including issues related to naming animals, as well as the need to adjust a different cutoff for diagnosing mild cognitive decline than that used in highly educated individuals living in developed countries. After correlating MoCA scores with neuroimaging signatures of cortical and subcortical atrophy, a cutoff of 19-20 points would better define cognitive impaired individuals in rural areas. We also noticed that severe edentulism as well as psychological distress were associated with poor cognitive performance in older adults living in Atahualpa. In contrast, our study showed a linear, and dose-dependent, direct relationship between dietary oily fish intake and cognitive performance. We also aimed to assess the independent contribution and the interaction of age, the stroke itself and diffuse subcortical damage in the poor cognitive performance observed in patients with stroke, and noticed that interaction of age and diffuse subcortical damage are major determinants for poor cognitive performance among stroke patients. The total cerebral small vessel disease score can be used as a reliable predictor of poor cognitive performance, although its predictive power is not better than that of isolated neuroimaging signatures of cerebral small vessel disease. Finally, we noticed an inverse relationship between calcium content in the carotid siphon – used as a surrogate of intracranial atherosclerosis – and cognitive performance in our population.

Keywords: Atahualpa, population-based study, epidemiology, cardiovascular health, cerebrovascular disease, ischemic heart disease, Ecuador.

Soporte Económico

Universidad Espíritu Santo – Ecuador.

Conflictos de interés

Ninguno que declarar

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 26, N° 2, 2017

¹Facultad de Medicina, Universidad Espíritu Santo – Ecuador

²Vanderbilt University, Medical Center, Nashville, TN, USA

³Centro de Apoyo Comunitario, Atahualpa, Ecuador

⁴Department of Neurology, University of Chicago, Chicago, Illinois, USA.

Correspondencia

Oscar H. Del Brutto, MD.

Air Center 3542, PO Box 522970. Miami, FL 33152-2970

Email: oscaridelbrutto@hotmail.com

Introducción

La prevalencia de deterioro cognitivo leve y demencia está aumentando entre los adultos mayores que viven en áreas rurales de países en vías de desarrollo.^{1,2} Por ejemplo, en América Latina, la contribución de los trastornos psiquiátricos y neurológicos a la prevalencia total del deterioro cognitivo casi se triplicó durante los últimos años.³ Los factores de riesgo modificables tradicionales y no tradicionales deben ser adecuadamente reconocidos en estas áreas para desarrollar estrategias costo-efectivas dirigidas a reducir el impacto de estas nuevas epidemias. De igual manera, es importante identificar instrumentos de tamizaje confiables que ayuden a identificar a las personas afectadas. Sin embargo, la evaluación cognitiva en dichas regiones se complica por problemas relacionados con el analfabetismo y otros factores interculturales que hacen que algunos de los instrumentos de valoración cognitiva más utilizados en el resto del mundo sean poco confiables.⁴ Por otra parte, la mayoría de las personas que habitan en estas áreas no se encuentran sometidas a desafíos intelectuales importantes, por lo que tienen una vida funcional aceptable a pesar de limitaciones intelectuales importantes. Como parte del Proyecto Atahualpa, hemos realizado una serie de estudios con la finalidad de valorar las mejores opciones de instrumentos de campo que permiten detectar individuos con deterioro cognitivo, así como determinar los correlatos clínicos y de neuroimagen de dichos trastornos del intelecto.

Prueba Cognitiva de Montreal

La prueba de evaluación cognitiva de Montreal (MoCA por sus siglas en inglés, de "*Montreal Cognitive Assessment*"), es un instrumento de detección ampliamente utilizado que ha demostrado ser más confiable que el Examen Mínimo de Estado Mental (MMSE) para el reconocimiento de individuos con deterioro cognitivo leve.⁵ El MoCA se ha traducido a más de 40 idiomas diferentes y se ha utilizado tanto en países de ingresos altos como bajos y medianos (<http://www.mocatest.org/> © Z. Nasreddine MD).

El MoCA evalúa los principales dominios cognitivos: Visuo-especial-ejecutivo (prueba de rastreo tipo B, copia de cubo tridimensional y dibujo de reloj) para un máximo de 5 puntos; Nombrar animales desconocidos para un máximo de 3 puntos; Idioma (repetición de oraciones y tarea de fluencia fonética) para un máximo de 3 puntos; Memoria de corto plazo (recordar palabras previamente mencionadas) para un máximo de 5 puntos; Abstracción verbal para un máximo de 2 puntos; Atención y cálculo (dígitos hacia delante y hacia atrás, detección de letras dictadas utilizando golpeteo en la mesa, substracción de series de números de 7 en 7, para un máximo de 6 puntos; Y orientación en tiempo y espacio para un máximo de 6 puntos.⁶ El puntaje máximo del MoCA es de 30 puntos, con un punto adicional dado a personas con ≤ 12 años de educación. Vale recalcar que el MoCA no es capaz de

diagnosticar demencia. Su valor de corte fue establecido para diferenciar sujetos con cognición normal, de aquellos con deterioro cognitivo leve.⁶

Uso del MoCA en Atahualpa

Todos los individuos ≥ 40 años enrolados en el Proyecto Atahualpa han sido sometidos al MoCA, exceptuando aquellos severamente discapacitados, afásicos, o con severos problemas auditivos o visuales. Hasta el momento, se han realizado MoCA en 756 de 863 participantes (88%) y todos los exámenes se han realizado por un investigador certificado, en condiciones similares (en el Centro de Apoyo Comunitario, sin presión externa ni ruidos que puedan distraer la atención del participante). El tiempo empleado en cada examen ha sido de aproximadamente 20 minutos. Con la práctica del MoCA en estos sujetos de bajo nivel educacional, hemos notado ciertas peculiaridades, que se describen a continuación.

Reconocimiento de animales desconocidos: El concepto de esta parte del MoCA es que el individuo sea capaz de reconocer las imágenes de 3 animales que no son comunes de encontrar en su medio ambiente. Como el test fue desarrollado en Canadá, los animales escogidos inicialmente fueron el león, el rinoceronte y el camello (Figura 1). Estos mismos animales fueron incluidos en la versión oficial del MoCA traducida al idioma Español, la cual fue utilizada en los residentes de Atahualpa.

En un estudio inicial, que incluyó 280 personas ≥ 60 años, con 81% de participantes con educación primaria, las puntuaciones medias totales fueron $18,5 \pm 4,6$ para el MoCA y $1,8 \pm 1$ para la denominación de los animales, con una correlación positiva moderada entre ellos (coeficiente de correlación de Pearson = 0,6).⁷ El león y el camello fueron correctamente nombrados por 75% y 68% de las personas, respectivamente; Sin embargo, el rinoceronte fue reconocido por sólo el 32% de las personas. En este estudio encontramos algunos resultados contradictorios las puntuaciones de nombres de animales. La edad y el sexo (pero no la educación) influyeron en las puntuaciones medias obtenidas para la denominación de los animales. Cuando se evaluaron los porcentajes de respuestas correctas para animales individuales, se encontró que el nombre del león y el rinoceronte estaban influenciados por la edad, el sexo y la educación. Para el camello, ninguna de estas covariables influyó en su identificación.

Durante una entrevista posterior a la prueba, la mayoría de las personas dijo que fácilmente reconocieron al león como "rey de la selva" y el camello se asoció con una conocida marca de cigarrillos que fue comercializado en la región durante la década de los 70s. En contraste, más del 70% de las personas que no reconocieron al rinoceronte, lo confundieron con una vaca (un animal muy común en su entorno rural). Aunque el león y el camello fueron en su mayoría "familiares" a nuestra muestra pobla-

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) (EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

NOMBRE:
Nivel de
estudios:
Sexo:

Fecha de nacimiento:
FECHA:

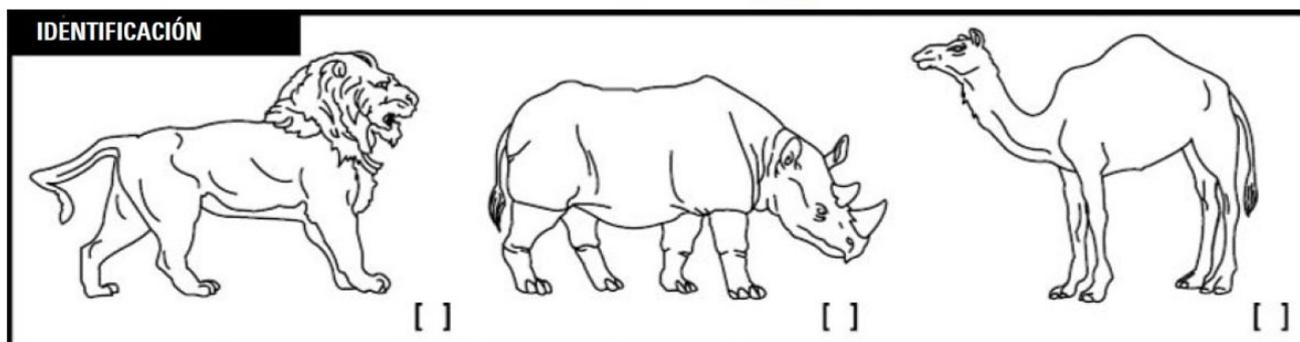


Figura 1. Animales utilizados en la prueba cognitiva de Montreal (MoCA), incluyendo león, rinoceronte y camello. El reconocimiento erróneo de estos animales ha traído problemas en la práctica de este examen en habitantes de áreas rurales, donde el rinoceronte es fácilmente confundido con una vaca, y el león y el camello son fácilmente reconocidos por motivos no relacionados al desempeño cognitivo del sujeto

cional, la identificación del camello no estuvo relacionada con la edad y la educación. Por otro lado, el rinoceronte fue confundido con un animal más familiar por muchos participantes. Por lo tanto, es factible concluir que el uso de un animal desconocido que se asemeja a uno que es común en la región (rinoceronte), o el de un animal que es familiar a la mayoría por otras razones (león, camello), puede tener efectos no intencionados en las puntuaciones totales que, a su vez, influyen en la clasificación basada en puntos de corte específicos. Cabe mencionar que en versiones más recientes del MoCA, publicadas luego de nuestro estudio, el grupo de animales utilizados ha cambiado y ahora existen varias opciones para esta prueba.

Estimación de un nuevo valor de corte en el MoCA para definir deterioro cognitivo en áreas rurales: Como se mencionó previamente, la valoración del puntaje obtenido en el MoCA puede ser complicada por el analfabetismo y factores interculturales. En este contexto, se ha sugerido que el MoCA podría sobrestimar la prevalencia de deterioro cognitivo en sujetos que viven en áreas rurales de países en desarrollo si es que se utiliza el valor de corte (≤ 25 puntos) propuesto inicialmente por Nasreddine y colaboradores.⁶ Algunos estudios realizados en países en vías de desarrollo (Colombia, China) han propuesto puntuaciones de corte más bajas o ajustes para los factores de riesgo específicos de la región que pueden influir en la cognición cuando se usa el MoCA en estas poblaciones.^{8,9} Sin embargo, no ha habido ningún intento de correlacionar el desempeño cognitivo con estudios de neuroimagen para evaluar si las puntuaciones del MoCA realmente reflejan la gravedad del daño cerebral estructural en habitantes de áreas rurales. Sin embargo, estudios recientes realizados en centros urbanos de países industrializados han demostrado una sólida relación entre la puntuación del MoCA y los volúmenes totales del cerebro, así como de la sustancia gris y blanca.¹⁰ La evaluación de alteraciones estructurales

en estudios de neuroimagen y su correlación con la puntuación del MoCA en personas con baja educación, que viven en zonas rurales, podría confirmar la fiabilidad del MoCA para identificar individuos con deterioro cognitivo leve en estas regiones. El MoCA evalúa múltiples dominios cognitivos anatómicamente vinculados a diferentes áreas corticales.¹¹ Si bien se ha prestado más atención al peor desempeño cognitivo en el MoCA en personas con lesiones de sustancia blanca subcortical, estudios recientes sugieren que el deterioro cognitivo asociado con dichas lesiones está mediado por atrofia cortical.¹²

En este sentido, hemos realizado dos estudios como parte del Proyecto Atahualpa, para estimar el valor de corte del MoCA que se relaciona con alteraciones estructurales. En uno de ellos, correlacionamos el MoCA con la presencia de atrofia cortical global,¹³ y en el otro, utilizamos el valor de índice bicaudado como marcador de atrofia central.¹⁴

En un estudio que incluyó a 241 personas con edad media de $69,2 \pm 7,5$ años,¹³ el análisis univariado mostró que las puntuaciones totales del MoCA y de cada uno de sus dominios específicos (con excepción de la abstracción) fueron significativamente peores en las personas con atrofia cortical global moderada a severa (Tabla 1). En el modelo lineal generalizado, la puntuación media de MoCA se asoció independientemente con la gravedad de la atrofia cortical global, después de ajustar los factores de confusión relevantes ($\beta = 2,38$, SE 1,07, $p = 0,027$). El contraste entre atrofia cortical global leve y severa representó un cambio de 12,8% (95% C.I.: 2% - 23%) en la puntuación total del MoCA. Como se aprecia en la Tabla 1, las personas con ninguna o leve atrofia cortical global tuvieron una puntuación media de 20 puntos en el MoCA, sugiriendo que este es probablemente un mejor valor de corte para definir el deterioro cognitivo leve en las poblaciones menos educadas. Estos resultados coin-

	Serie total n=241	Atrofia leve o nula n=120	Atrofia moderada a severa n=121	Significancia
Puntaje total del MoCA, max 30 puntos	18.49 ± 4.68	20.33 ± 3.90	16.68 ± 4.68	p = 0.0001
Visuo-espacial-ejecutivo, max 5 puntos	2.82 ± 1.08	3.02 ± 1.05	2.62 ± 1.07	p = 0.004
Identificación de animales, max 3 puntos	1.73 ± 1.00	1.88 ± 0.93	1.58 ± 1.04	p = 0.019
Lenguaje, max 3 puntos	1.14 ± 0.92	1.40 ± 0.97	0.88 ± 0.79	p = 0.0001
Memoria de corto plazo, max 5 puntos	1.50 ± 1.49	1.98 ± 1.39	1.03 ± 1.43	p = 0.0001
Abstracción, max 2 puntos	1.77 ± 0.53	1.78 ± 0.54	1.75 ± 0.52	p = 0.661
Atención y cálculo, max 6 puntos	3.31 ± 1.76	3.85 ± 1.49	2.77 ± 1.84	p = 0.0001
Orientación, max 6 puntos	5.26 ± 0.96	5.45 ± 0.72	5.07 ± 1.11	p = 0.002

Tabla 1. Promedios del puntaje total del MoCA y de cada uno de sus dominios cognitivos de acuerdo con la severidad de atrofia cortical global, un residentes de Atahualpa ≥60 años.

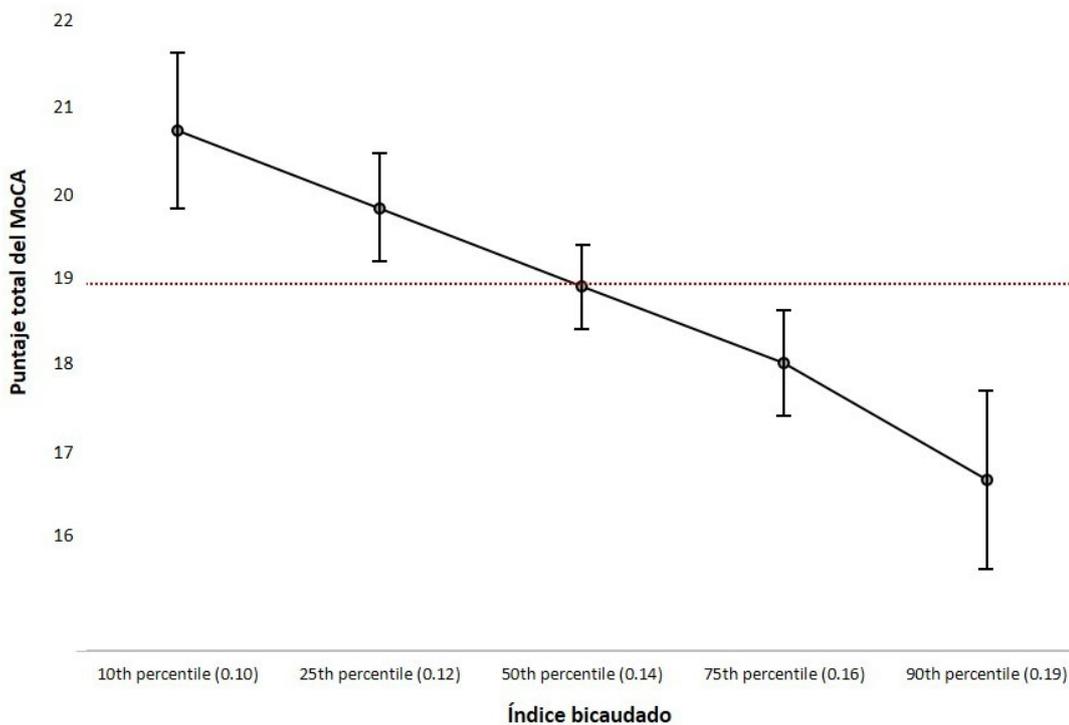


Figura 2. Gráfica que muestra márgenes predictivos de la puntuación total del MoCA (con intervalos de confianza del 95%) de acuerdo con el intervalo intercuartil del índice bicaudado. Los intervalos de la puntuación de MoCA correspondientes a los percentiles 25 y 75 del índice bicaudado no se superponen entre sí, lo que sugiere que la mejor estimación de la correlación entre ambas variables es de 19 puntos del MoCA en el percentil 50 del índice bicaudado.

ciden con un estudio reciente de la India, donde el 48% de los pacientes con deterioro cognitivo leve y neuroimagen anormal tenían atrofia cortical difusa en la TC o la RM.¹⁵

En el otro estudio, realizado en 290 participantes con edad media de 69 ± 8 años, observamos una relación lineal directa y significativa entre el índice bicaudado y la edad, y una relación lineal inversa (también significativa) entre la puntuación total del MoCA y la edad.¹⁴ Además, la relación entre el índice bicaudado y la puntuación total del MoCA fue prácticamente lineal y significativa ($p < 0,01$). Un modelo multivariado que incluyó esas tres variables

reveló que, independientemente de la edad, para cada desviación estándar del índice bicaudado, la puntuación de MoCA disminuyó en 4%. El mismo modelo, utilizando intervalos intercuartiles del índice bicaudado (entre el 25° y el 75° percentiles) mostró que el puntaje del MoCA descendió 5,3% por cada desviación estándar del índice bicaudado (Figura 2). Este cálculo sugiere que el puntaje total de MoCA que mejor distingue a los individuos con índice bicaudado normal de aquellos con atrofia central es 19, lo cual es consistente con la puntuación de 20 recomendado en nuestro trabajo anterior.¹³

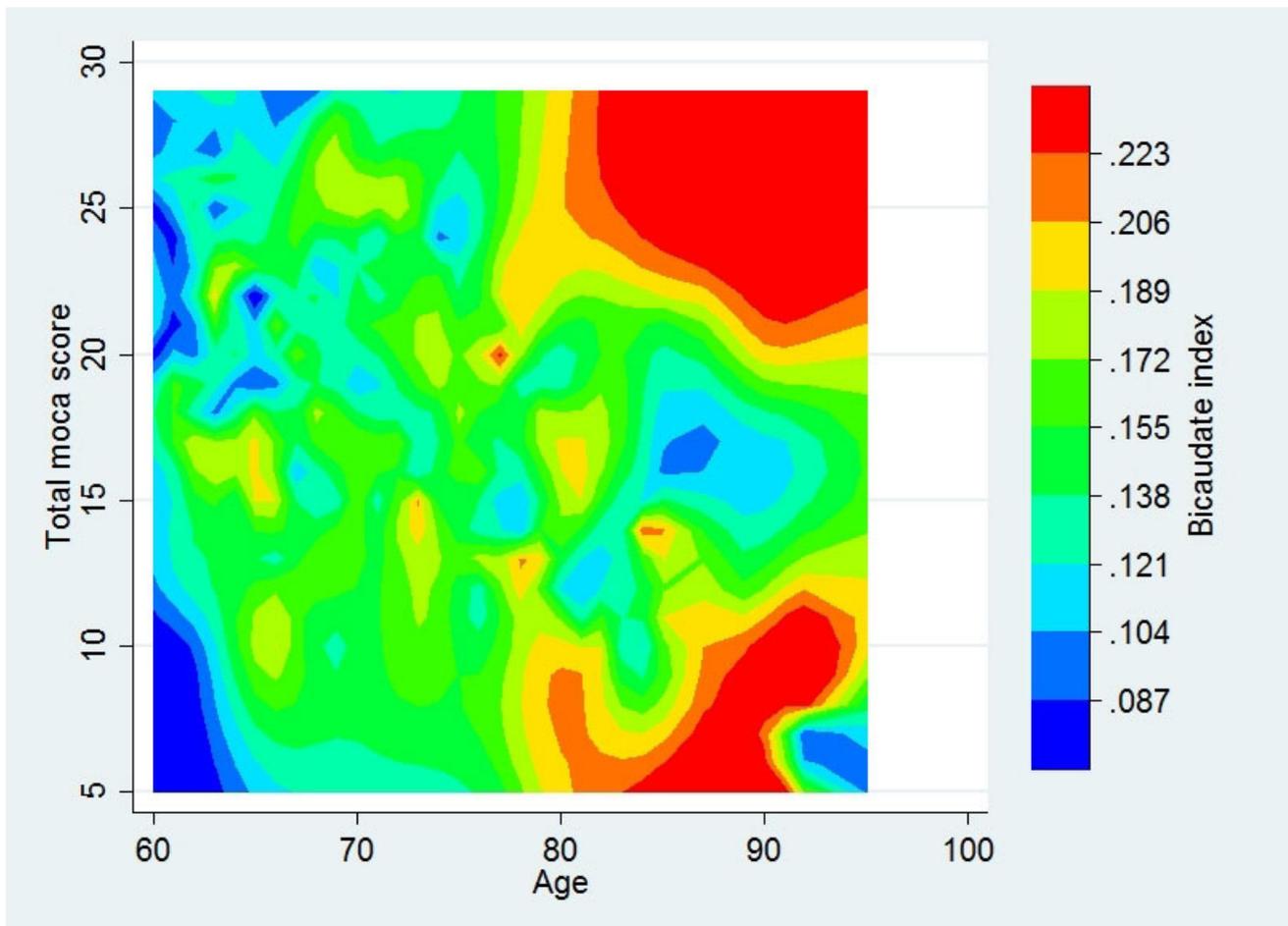


Figura 3. Gráfico de contorno con interpolación de Shepard (análisis univariado), donde se observa que los extremos de edad se asocian con diámetros mayores en el índice bicaudado, independientemente del puntaje en el MoCA.

En dicho estudio, la edad fue una variable importante que influyó tanto en el índice bicaudado como en el puntaje del MoCA. La relación entre la edad y el índice bicaudado ha sido demostrada previamente,¹⁶ pero la asociación de edad con la puntuación de MoCA es inconsistente. Algunos estudios sugieren que la puntuación de MoCA es independiente de la edad,¹⁷ mientras que otros estudios mostraron que está fuertemente influenciada por la edad, particularmente en individuos menos educados.^{18,19} La asociación lineal inversa entre el índice bicaudado y la puntuación total del MoCA persistió en el modelo multivariado después del ajuste por edad, lo que confirma una asociación independiente entre estas variables. Sin embargo, en un gráfico de contorno con interpolación de Shepard (análisis univariado), notamos que los extremos de edad se asocian con diámetros mayores en el índice bicaudado, independientemente del puntaje en el MoCA (Figura 3).

Deterioro Cognitivo y Edentulismo

Diversos estudios realizados en naciones desarrolladas han encontrado una asociación entre edentulismo y

deterioro cognitivo.²⁰⁻²² Dicha relación no había sido estudiada en zonas rurales de países en vías de desarrollo. Los estudios epidemiológicos que permiten evaluar la relevancia de los problemas dentales y sus correlatos con deterioro cognitivo son de importancia ya que podrían traducirse en un mejor control de uno de los potenciales factores de riesgo modificables de demencia.

En un estudio realizado en Atahualpa, que involucró a 274 personas con edad media de $69,6 \pm 7,7$ años, el 42% tuvieron edentulismo severo (menos de 10 piezas dentales remanentes). Las personas con edentulismo tuvieron puntajes significativamente peores en el MoCA que aquellos con ≥ 10 dientes en un modelo de regresión lineal ajustado por variables relevantes ($\beta = -1,06$, $p = 0,03$).²³

Este estudio sugiere que el edentulismo severo se asocia con un desempeño más pobre en el MoCA en los ancianos que viven en zonas rurales de nuestro país. Si bien los mecanismos patogénicos que explican esta asociación no están completamente evaluados, es probable que la periodontitis crónica estimule la producción de citoquinas inflamatorias que, a su vez, pueden condicionar

daño cerebral.^{24,25} También se ha sugerido que el edentulismo puede estar asociado con deficiencias nutricionales y que éstas pueden explicar la disminución cognitiva observada en las personas con edentulismo.²⁶ Sin embargo, es poco probable que esto ocurra en Atahualpa (y probablemente en otras aldeas rurales de países en desarrollo de América Latina) donde el arroz blanco enriquecido con vitamina B es una parte importante de la dieta y casi todas las personas comen, independientemente del número de dientes, una o más porciones de arroz blanco por día.

Deterioro Cognitivo y Disfunción Psicológica

La disfunción psicológica, evidenciada por depresión, ansiedad y estrés son trastornos funcionales frecuentes que interfieren con la calidad de vida y pueden desencadenar o empeorar una serie de condiciones médicas, entre las que se incluye el deterioro cognitivo.²⁷ Este problema puede ser aún más importante en regiones rurales, pero ha sido mal estudiado, sobre todo porque las personas que viven en estas zonas no buscan atención médica para la depresión o la ansiedad, que consideran como una parte normal de sus vidas, o incluso un equivalente de un mejor estado socioeconómico.²⁸ Como parte del Proyecto Atahualpa, evaluamos la influencia de los síntomas relacionados con depresión, ansiedad y estrés en el rendimiento cognitivo en 280 residentes ≥ 60 años.²⁹ Para la valoración de la disfunción psicológica utilizamos la escala denominada DASS 21, la cual proporciona medidas cuantitativas de depresión (disforia, desesperanza, devaluación de la vida, auto-desprecio, falta de interés, anhedonia e inercia), ansiedad (excitación autonómica, ansiedad circunstancial y experiencia subjetiva de ansiedad) y estrés (excitación crónica, dificultad para relajarse, tensión nerviosa, y ser fácilmente trastornado, irritable e intolerante). El DASS 21 es un instrumento de campo fiable que comprende tres conjuntos de preguntas (siete en cada conjunto). Las respuestas se clasifican en una escala de 4 puntos que varía de 0 (no del todo) a 3 (casi siempre) con una puntuación total máxima de 21 para cada eje.³⁰

En los participantes de dicho estudio, la puntuación media del MoCA fue $18,5 \pm 4,6$, y los resultados en el DASS-21 indicaron que 33 individuos tenían depresión, 41 ansiedad y 14 estrés. Los sujetos con depresión tuvieron puntuaciones significativamente menores en el MoCA total y puntuaciones significativamente más bajas para la memoria de corto plazo, atención/cálculo y orientación que los sujetos no deprimidos. Los sujetos con ansiedad también tuvieron puntuaciones más bajas en el MoCA y puntuaciones significativamente más bajas para la orientación que los sujetos no ansiosos. El estrés no influyó en las puntuaciones totales del MoCA, pero los sujetos con estrés mostraron puntuaciones significativamente más bajas de orientación.

Utilizando el puntaje total de MoCA como variable dependiente, luego de ajustar por edad, sexo y educación, se demostró que los sujetos con depresión tuvieron puntuaciones de MoCA significativamente más bajas ($p=0.01$) y puntajes específicos más bajos de abstracción ($p=0.05$), memoria a corto plazo ($p=0.002$) y orientación ($p=0.01$) que los sujetos no deprimidos. El modelo multivariado con puntaje de ansiedad como una variable continua, y después de ajustar por edad, sexo y educación, mostró que los sujetos ansiosos tenían puntuaciones de MoCA totales significativamente más bajas que los sujetos no ansiosos ($p=0.026$). Los resultados del modelo multivariado con el puntaje de estrés como una variable continua y después de los ajustes por edad, sexo y educación, mostraron que los sujetos con estrés sólo tenían puntuaciones significativamente más bajas para la orientación ($p=0,03$).

La relación causal entre la disfunción psicológica y el deterioro cognitivo es incierta, porque la prevalencia de ambos problemas aumenta con la edad.³¹⁻³⁵ En general, las responsabilidades impuestas a las personas que viven en zonas rurales no son tan altas como las que viven en zonas urbanas, donde la presión para lograr un estatus socioeconómico más alto a menudo se produce a costa de un aumento en los niveles de depresión y ansiedad. Sin embargo, la depresión y la ansiedad también pueden existir a nivel rural, y su ocurrencia puede influir negativamente en el desempeño cognitivo.³⁶⁻³⁸ Los resultados del presente trabajo sugieren que todos los estudios que valoren funcionamiento cognitivo en poblaciones rurales deben ser ajustados por disfunción psicológica, para así evitar el sobre-diagnóstico de deterioro cognitivo.

Función Cognitiva y Consumo de Pescado Oleoso

Es probable que, debido a su alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados omega-3, el consumo de pescado oleoso se asocie con un mejor rendimiento cognitivo. Sin embargo, la información sobre esta asociación es controvertida, ya que algunos estudios han demostrado un efecto positivo, mientras que otros no han revelado ninguna asociación.³⁹⁻⁴⁵ Estos resultados contradictorios están muy probablemente relacionados con diferencias en el diseño de los diferentes estudio, así como en las definiciones de los resultados o en las características de los participantes.

La ingesta de ácidos grasos poliinsaturados se recomienda como parte de una dieta saludable.^{46,47} Además de sus efectos cardioprotectores, varios estudios han investigado una posible influencia de la ingesta de estos compuestos en el sistema nervioso, ya que estos nutrientes constituyen más de un tercio de los fosfolípidos de membrana neural y pueden potenciar la arborización dendrítica, aumentar los niveles de factor neurotrópico derivado del cerebro y regular la plasticidad sináptica.⁴⁸⁻⁵⁰ Según estudios previos, el efecto de los ácidos grasos poliinsaturados sobre el rendimiento cognitivo es a través de la

preservación de las áreas cerebrales involucradas en los mecanismos intrínsecos de la memoria, tales como la corteza del cíngulo, la amígdala y el hipocampo⁵¹⁻⁵³ También se ha mencionado la posibilidad que los efectos de los ácidos grasos poliinsaturados en el sistema nervioso podrían estar mediados por sus propiedades anti-inflamatorias y antitrombóticas, debido a la reducción de los factores de riesgo vascular.⁵⁴

Los estudios que evalúan una posible relación entre la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados y el rendimiento cognitivo no son uniformes. Algunos se han basado en los efectos de la ingesta de aceites de pescado, mientras que otros han estudiado los efectos de la administración de pescado oleoso. También se ha reportado un mejor rendimiento cognitivo en las personas que se adhieren a la denominada “dieta mediterránea,” que contiene pescado.⁵⁵ Sin embargo, estos estudios podrían no ser comparables ya que esta dieta también es rica en otras fuentes de ácidos grasos poliinsaturados. Por otra parte, muchas personas, al menos las que viven en países desarrollados, que se adhieren a una dieta mediterránea, también optan por un estilo de vida más saludable y los resultados pueden haber sido consecuencia de un sesgo de inclusión.⁵⁶ Por el contrario, las personas que viven en zonas rurales costeras de países pobres no eligen comer pescado como parte de un estilo de vida más saludable, sino como la opción más accesible (y probablemente la única) para obtener energía de los alimentos.

Como parte del Proyecto Atahualpa, decidimos evaluar los efectos del consumo de pescado oleoso sobre el desempeño cognitivo en una población de consumidores frecuentes de pescado. Con tal propósito, estimamos si la ingesta de pescado se correlacionó con los resultados del MoCA en modelos lineales multivariados generalizados, ajustados por variables demográficas, factores de riesgo cardiovascular, edentulismo y síntomas de depresión. Un total de 307 personas ≥ 60 años fueron evaluados. Las puntuaciones medias de MoCA fueron $19 \pm 4,8$ puntos, y el consumo promedio de pescado oleoso fue de $8,6 \pm 5,3$ porciones por semana. En el análisis multivariado, las puntuaciones de MoCA se encontraron relacionadas con la cantidad de porciones de pescado ingeridas por semana ($\beta: 0,097$, 95% C.I.: 0,005 - 0,188, $p=0,038$). El modelo LOWESS mostró un punto de inflexión en la curva de puntuación total de MoCA en 4 porciones de pescado por semana (Figura 4). Sin embargo, los márgenes predictivos de la puntuación de MoCA fueron similares entre los grupos por debajo y por encima de este punto, lo que sugiere una relación lineal directa entre la ingesta de aceites de pescado y el rendimiento cognitivo.⁵⁷ Las medidas preventivas sencillas, tales como la modificación de los hábitos alimenticios, podrían ser de valor para reducir la tasa de deterioro cognitivo en los adultos mayores que residen en comunidades rurales desatendidas.

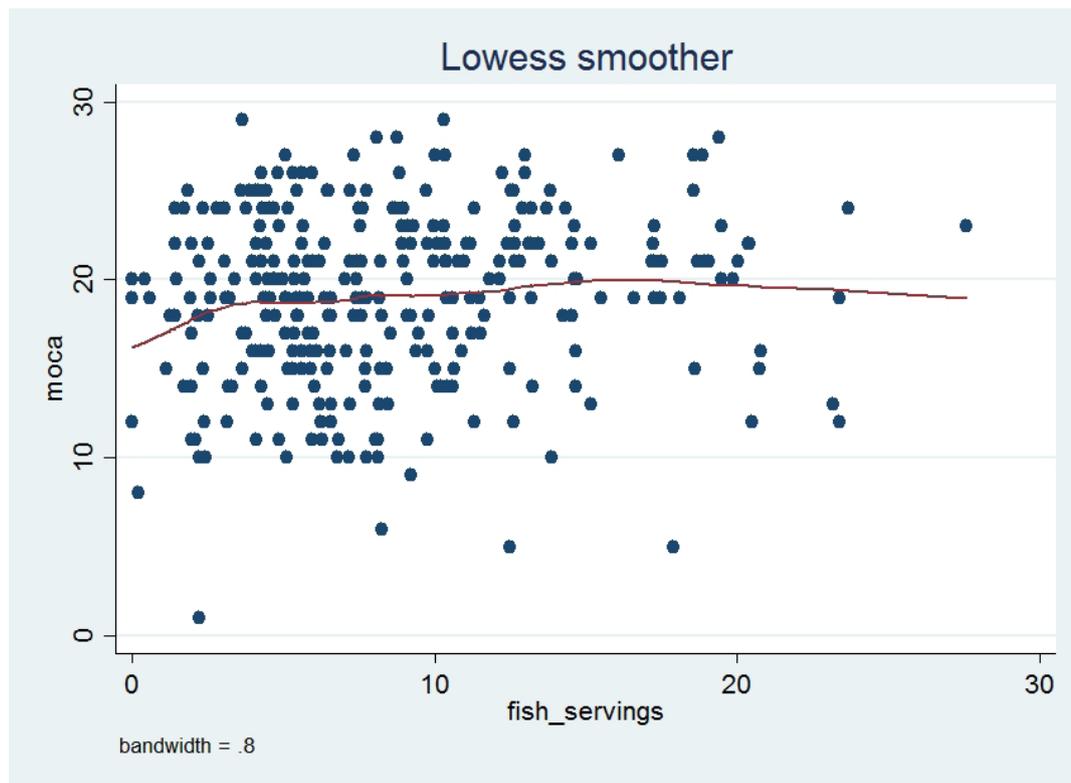


Figura 4. Gráfico de un modelo LOWESS que revela un punto de inflexión en la curva de puntuación total de MoCA en la ingesta de 4 porciones de pescado por semana.

Función Cognitiva y Enfermedad Cerebrovascular

Los eventos cerebrovasculares (ECV) están vinculados con el deterioro cognitivo.⁵⁸ En un estudio longitudinal, 20% de los pacientes no dementes con ECV isquémico desarrollaron demencia en el seguimiento a largo plazo.⁵⁹ Estudios posteriores corroboraron la alta prevalencia de deterioro cognitivo y demencia entre los sobrevivientes de un ECV, y mostraron los factores que influyen en dicho deterioro, incluyendo edad, educación, gravedad del ECV, recurrencia del mismo, daño subcortical e incluso atrofia cortical. Otros estudios han enfatizado en la importancia del daño subcortical en el deterioro cognitivo que sigue a un ECV.^{4,8} Estos cambios pueden ser representados como una escalera descendente, donde la acumulación de factores de riesgo vascular, daño subcortical y ECV resultan en un deterioro gradual que termina en un estado de demencia vascular (Figura 5).

Como parte del Proyecto Atahualpa, realizamos un estudio en 242 adultos mayores (edad promedio de $69,3 \pm 7,5$ años), para evaluar la contribución independiente y la interacción de la edad y el daño subcortical difuso en el

pobre rendimiento cognitivo observado en pacientes con ECV.⁶⁰ La IRM mostró ECV en 39 (16%) pacientes, que fueron antiguos en todos los casos. De ellos, 33 tenían una o más pequeñas lagunas localizadas en la sustancia blanca subcortical, ganglios basales o tallo cerebral, cinco tenían infartos corticales localizados en el territorio de las arterias cerebrales medias o posteriores (dos con infartos lacunares asociadas) y el resto tenía una antigua hemorragia putaminal. Hiperintensidades de sustancia blanca se observaron en 156 (64%) personas, las cuales fueron moderadas a severas en 52. La Figura 6 muestra los resultados de análisis univariados sobre las relaciones entre las puntuaciones de MoCA, ECV e hiperintensidades de sustancia blanca. Las personas con ECV tuvieron puntuaciones significativamente más bajas de MoCA que aquellas sin ECV ($p=0,014$). Cuando las personas con ECV fueron clasificadas de acuerdo con la gravedad de las hiperintensidades de sustancia blanca, las puntuaciones medias de MoCA no fueron diferentes entre los grupos ($p=0,416$). Para las personas sin ECV, las puntuaciones de MoCA fueron significativamente más bajas entre aquellos con

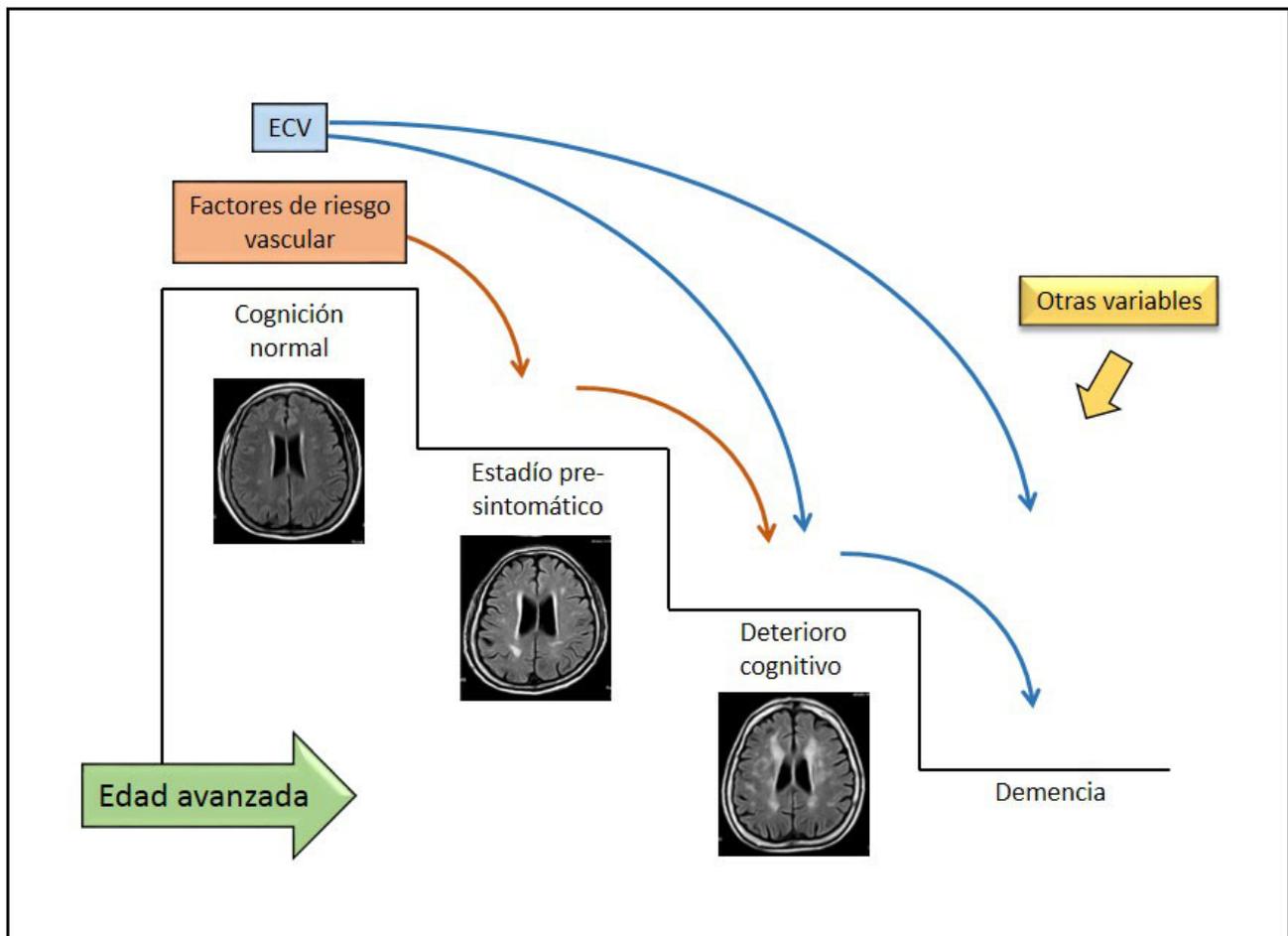


Figura 5. Esquema que muestra el deterioro cognitivo escalonado observado con el avance de la edad en personas con factores de riesgo cerebrovascular y daño subcortical. La aparición de un evento cerebrovascular, así como otros factores no vasculares pueden causar cambios repentinos en el rendimiento cognitivo.

hiperintensidades de sustancia blanca moderada a severa ($p=0,001$). Además, cuando las personas con y sin ECV, pero con hiperintensidades de sustancia blanca moderada a severa fueron comparados, no hubo diferencias en la puntuación del MoCA entre ambos grupos ($p=0,968$).

Para obtener más información sobre la importancia de la edad en la asociación entre el rendimiento cognitivo, el ECV y la presencia de hiperintensidades de sustancia blanca moderadas a severas, las personas se dividieron en dos grupos según la edad media de nuestra población (67 años). Las puntuaciones de MoCA no fueron significativamente diferentes en las personas más jóvenes, independientemente de la presencia de ECV o de la presencia de hiperintensidades de sustancia blanca moderadas a severas. Por el contrario, el aumento de la edad se asoció con menor puntaje en el MoCA ($p=0,024$), especialmente cuando las personas tuvieron hiperintensidades de sustancia blanca moderadas a severas ($p=0,002$) o ambos factores de riesgo ($p=0,003$). En las personas mayores, la aparición de un ECV sin hiperintensidades de sustancia blanca moderadas a severas no se asoció con el puntaje del MoCA ($p=0,087$).

Este estudio poblacional mostró una interacción compleja entre el rendimiento cognitivo, la edad, el ECV y el daño subcortical difuso. Según los análisis univariados, el ECV es determinante para un peor desempeño cognitivo, y la gravedad del daño subcortical no se asocia con disminución cognitiva adicional entre los pacientes con ECV, pero sí en aquellos sin ECV. Cuando se añadió la edad del paciente al modelo estadístico, las personas mayores tuvieron peor desempeño cognitivo que los más jóvenes

independientemente de la ocurrencia de un ECV o de daño subcortical. En los añosos, la presencia de un ECV no modificó significativamente su desempeño cognitivo a menos que haya un daño subcortical moderado a severo asociado. En contraste, la presencia de ECV o daño subcortical no afectó el rendimiento cognitivo en los individuos más jóvenes. Nuestros resultados apoyan el concepto de que el aumento de la edad y del daño subcortical difuso son determinantes principales del mal rendimiento cognitivo de los pacientes con ECV.

Funcion Cognitiva y Enfermedad Cerebral de Pequeño Vaso

La enfermedad cerebral de pequeño vaso, silente o no, es una causa reconocida de deterioro cognitivo.⁶¹ Como se ha descrito en artículos previos de este número de la *Revista Ecuatoriana de Neurología*, esta condición parece ser más relevante en los países latinoamericanos, donde se ha demostrado que es uno de los mecanismos patogénicos más frecuentes de ECV. Sin embargo, la importancia de la enfermedad cerebral de pequeño vaso como factor contribuyente a la prevalencia de deterioro cognitivo en estas poblaciones no ha sido estimada. Se ha sugerido que el denominado puntaje total de enfermedad cerebral de pequeño vaso, valora mejor la prevalencia de esta entidad que sus marcadores de neuroimagen individuales.⁶²⁻⁶⁵ Sin embargo, la literatura al respecto es escasa y los estudios disponibles no han comparado uniformemente el papel independiente de cada uno de los marcadores de enfermedad de pequeño vaso de manera independiente.

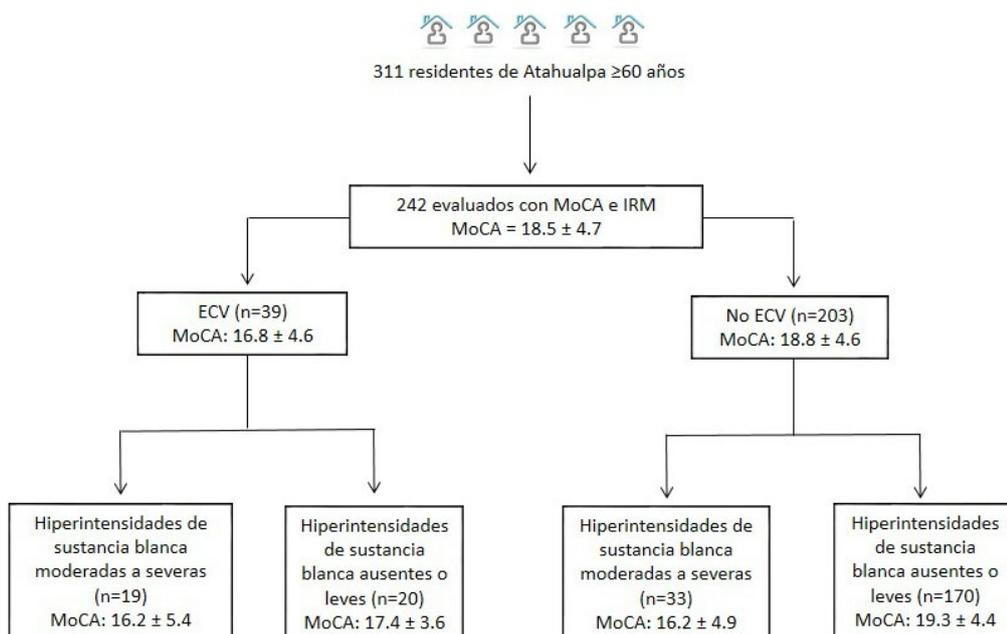


Figura 6. Promedios en las puntuaciones del MoCA de acuerdo con la presencia de un evento cerebrovascular y con la presencia de hiperintensidades de sustancia blanca moderada a severa.



Figura 7. Gráfico que muestra los valores predictivos del MoCA de acuerdo con el puntaje total de enfermedad cerebral de pequeño vaso, con individuos estratificados de acuerdo con cuartiles de edad. La asociación del puntaje total de enfermedad cerebral de pequeño vaso se observó únicamente en sujetos añosos.

Como se ha mencionado previamente, para el cálculo del puntaje total de enfermedad cerebral de pequeño vaso, se otorga 1 punto a cada uno de sus distintos marcadores de neuroimagen, para un rango de 0 a 4. Los puntos son asignados a las hiperintensidades de pequeño vaso si son de tipo moderado o severo en la clasificación modificada de Fazekas, a los infartos lacunares y a los micro-sangrados profundos si por lo menos uno de cada uno de estos marcadores se encuentran presentes, y los espacios perivasculares dilatados si están en número >10.

Con el objeto de estimar el poder predictivo del puntaje total de enfermedad cerebral de pequeño vaso, así como la contribución independiente de cada uno de sus componentes en el desempeño cognitivo, en el funcionamiento cognitivo de residentes de Atahualpa, realizamos un estudio en 331 personas ≥ 60 años que habían sometidas a IRM y que tenían una prueba MoCA realizada.⁶⁶ El puntaje total de enfermedad cerebral de pequeño vaso fue de 0 puntos en 202 individuos (61%), 1 punto en 67 (20%), 2 puntos en 40 (12%), 3 puntos en 15 (5%) y 4 puntos en siete (2%). Un modelo lineal generalizado mostró una relación inversa entre la puntuación total de enfermedad cerebral de pequeño vaso y el MoCA ($p=0,015$).

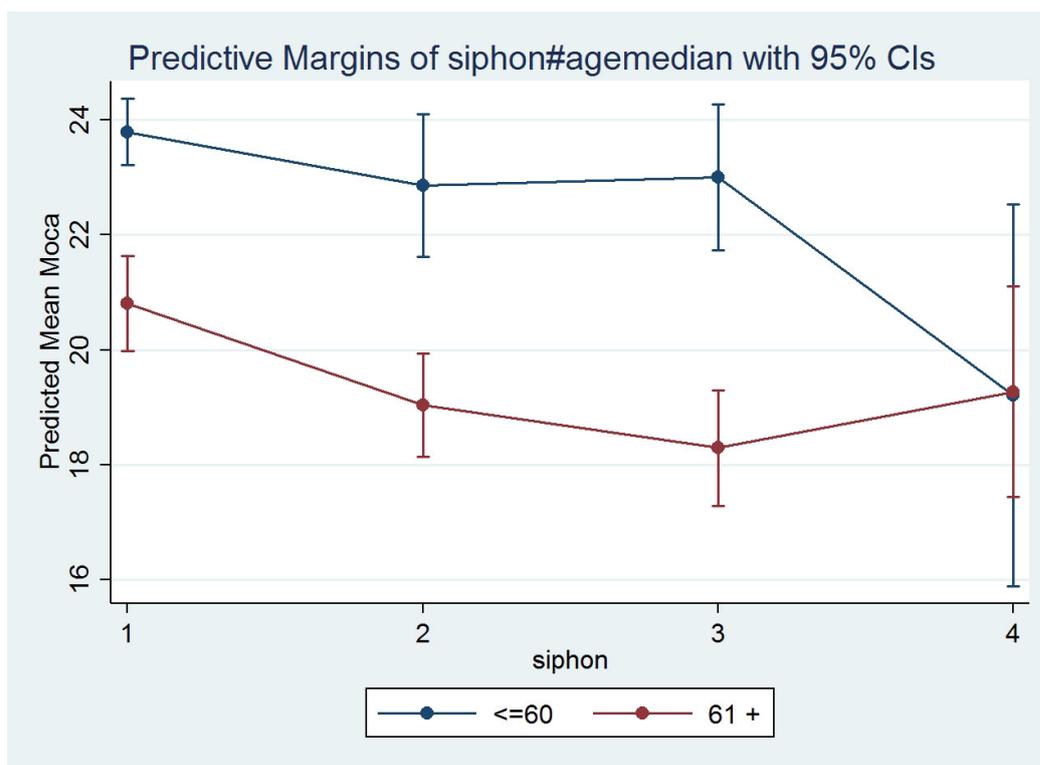
Un modelo lineal generalizado, ajustado por factores de confusión, mostró una relación inversa entre el puntaje total de enfermedad cerebral de pequeño vaso y el resultado del MoCA ($\beta = 5,85$, 95% C.I.: 1,16 - 10,54; $p=0,015$). Dado que ambas variables estuvieron fuerte-

mente asociadas con la edad, se estableció un modelo de interacción con individuos estratificados en terciles de edad, para evaluar la influencia de la edad en la relación entre el puntaje total de enfermedad cerebral de pequeño vaso y los márgenes de puntuación de MoCA. Este modelo reveló que los valores más altos en el puntaje total de enfermedad cerebral de pequeño vaso se asociaron significativamente con menores puntuaciones de MoCA solamente en individuos mayores (Figura 7). La proporción de variación en la puntuación MoCA explicada por la puntuación total de enfermedad cerebral de pequeño vaso fue de 32,8%. ($R^2=0,328$). Este poder predictivo fue similar para las hiperintensidades de sustancia blanca ($R^2 = 0,306$), micro-sangrados profundos ($R^2=0,313$), infartos lacunares ($R^2=0,323$) y presencia de >10 espacios perivasculares dilatados ($R^2=0,313$), sugiriendo que el poder predictivo de la puntuación total de enfermedad cerebral de pequeño vaso no es mejor que el de sus marcadores individuales.

Funcion Cognitiva y Aterosclerosis Intracraneal

Estudios recientes sugieren que la presencia de calcificaciones arteriales intracraneales –utilizadas como un marcador de aterosclerosis– están relacionadas con un pobre desempeño cognitivo.⁶⁷⁻⁶⁹ Como parte del Proyecto Atahualpa, evaluamos si las calcificaciones de sífon carotídeo se asocian con un peor desempeño en el MoCA en 584 individuos ≥ 40 años libres de ECV.⁷⁰ Utilizando

Figura 8. Gráfica que muestra los márgenes predictivos de la puntuación MoCA (con intervalos de confianza del 95%) de acuerdo con los grados de calcificaciones de sífon carotídeo, con individuos estratificados de acuerdo a la mediana de edad. La relación es lineal con intervalos de confianza progresivamente mayores, lo que se explica por el menor número de individuos con calcificaciones de Grados 2, 3 y 4, respectivamente.



la puntuación media del MoCA de los sujetos con calcificaciones de Grado 1 ($23,1 \pm 4,2$) como referencia, los modelos lineales generalizados mostraron asociaciones significativas entre la severidad de las calcificaciones del sífon carotídeo y el rendimiento cognitivo [puntuaciones de MoCA promedio: $20,2 \pm 4,8$ para Grado 2 ($p=0,004$), $19,7 \pm 5,3$ para el Grado 3 ($p=0,0001$) y $18,8 \pm 4,1$ para el Grado 4 ($p=0,02$)]. Los márgenes de puntuación predictiva de MoCA fueron más altos en individuos con calcificaciones de Grado 1 que en otros grupos, la cual fue más importante en sujetos añosos (Figura 8), mostrando una relación inversa entre el contenido de calcio en el sífon carotídeo y el rendimiento cognitivo.

Referencias

1. Llibre Rodríguez JJ, Ferri CP, Acosta D, et al. Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. *Lancet* 2008; 372: 464-474.
2. Scazufca M, Cerqueira AT, Menezes PR, et al. Investigações epidemiológicas sobre demência nos países em desenvolvimento. *Rev Saúde Pública* 2002; 36: 773-778.
3. World Health Organization. Health in The Americas: an overview of regional health. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2007.
4. Maestre GE. Assessing dementia in resource-poor countries. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12: 511-519.
5. Xu Q, Cao WW, Mi JH, et al. Brief screening for mild cognitive impairment in subcortical ischemic vascular disease: a comparison Study of the Montreal Cognitive Assessment with the Mini-Mental State Examination. *Eur Neurol* 2014; 71: 106-114.
6. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Ger Soc* 2005; 53: 695-699.
7. Del Brutto OH, Wright C. Animal naming in the Spanish version of the Montreal Cognitive Assessment in rural Latin American communities: a cautionary note. *Geriatr Gerontol Int* 2015; 15: 126-127.
8. Gómez F, Zunzunegui MV, Lord C, et al. Applicability of the MoCA-S test in populations with little education in Colombia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28: 813-820.
9. Lu J, Dan L, Fang L, et al. Montreal Cognitive Assessment in detecting cognitive impairment in Chinese elderly individuals: a population-based study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2011; 24: 184-190.
10. Pasi M, Salvadori E, Poggesi A, et al. White matter microstructural damage in small vessel disease is associated with Montreal Cognitive Assessment but not with Mini Mental State Examination performances. *Vascular Mild Cognitive Impairment Tuscany Study. Stroke* 2015; 46: 262-264.

11. Julayanont P, Phillips N, Chertkow H, Nasreddine ZS. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): concept and clinical review. In: A.J. Larner, Ed. Cognitive screening instruments. A practical approach. Springer-Verlag, London, U.K., 2013: 111-151.
12. Zi W, Duan D, Zheng J. Cognitive impairments associated with periventricular white matter hyperintensities are mediated by cortical atrophy. *Acta Neurol Scand* 2014; 130: 178-187.
13. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, et al. Global cortical atrophy (GCA) associates with worse performance in the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). A population-based study in community dwelling elders living in rural Ecuador. *Arch Gerontol Geriatr* 2015; 60: 206-209.
14. Del Brutto OH, Mera RM, Del Brutto VJ, Sedler MJ. The bicaudate index inversely associates with performance in the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in older adults living in rural Ecuador. The Atahualpa Project. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016; 31: 944-950.
15. Alladi S, Shailaja M, Mridula KR, et al. Mild cognitive impairment: Clinical and imaging profile in a memory clinic setting in India. *Dementia Geriatr Cog Disord* 2014; 37: 113-124.
16. Doraiswamy PM, Patterson L, Na C, et al. Bicaudate index on magnetic resonance imaging: effects of normal aging. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7: 13-17.
17. Luis CA, Keegan AP, Mullan M. Cross validation of the Montreal Cognitive Assessment in Community dwelling older adults residing in the Southeastern US. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24: 197-201.
18. Nasreddine ZS, Phillips NA, Chertkow H, et al. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample. *Neurology* 2012; 78: 765-766.
19. Rossetti HC, Lacritz LH, Cullum CM, et al. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample. *Neurology* 2011; 77: 1272-1275.
20. Okamoto N, Morikawa M, Okamoto K, et al. Relationship of tooth loss to mild memory impairment and cognitive impairment: findings from the fujiwara-kyo study. *Behav Brain Funct* 2020; 6: 77.
21. Saito Y, Sugawara N, Yasui-Furukori N, et al. Cognitive function and number of teeth in a community-dwelling population of Japan. *Ann Gen Psychiatry*, 1013; 12: 20.
22. Takata Y, Ansai T, Soh I, et al. Cognitive function and number of teeth in a community-dwelling elderly population without dementia. *J Oral Rehabil* 2009; 36: 808-813.
23. Del Brutto OH, Gardener H, Del Brutto VJ, et al. Edentulism associates with worse cognitive performance in community-dwelling elders in rural Ecuador: results of the Atahualpa Project. *J Community Health* 2014; 39: 1097-1100.
24. Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, et al. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Ann Neurol* 2002; 52: 168-174.
25. Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, et al. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal disease. *Alzheimers Dement* 2008; 4: 242-250.
26. Tucker KL, Qiao N, Scott T, et al. High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 627-635.
27. Regan B, Varanelli L. Adjustment, depression, and anxiety in mild cognitive impairment and early dementia: a systematic review of psychological intervention studies. *Int Psychogeriatr* 2013; 25: 1963-1984.
28. Yusim A, Anbarasan D, Hall B, et al. Somatic and cognitive domains of depression in an underserved region of Ecuador: some cultural considerations. *World Psychiatry* 2009; 8: 178-180.
29. Del Brutto OH, Mera RM, Del Brutto VJ, et al. Influence of depression, anxiety and stress on cognitive performance in community-dwelling older adults living in rural Ecuador: results of the Atahualpa Project. *Geriatr Gerontol Int* 2015; 15: 508-514.
30. Osman A, Wong JL, Bagge CL, et al. The depression anxiety stress scale – 21 (DASS-21): further examination of dimensions, scale reliability, and correlates. *J Clin Psychol* 2012; 68: 1322-1338.
31. Polyakova M, Sonnabend N, Sander C, et al. Prevalence of minor depression in elderly persons with and without mild cognitive impairment: a systematic review. *J Affect Disord* 2013; 152-154: 28-38.
32. Richard E, Reitz C, Honig LH, et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia. *JAMA Neurol* 2013; 70: 374-382.
33. Vinkers DJ, Gussekloo J, Stek ML, et al. Temporal relation between depression and cognitive impairment in old age: prospective population based study. *BMJ* 2004; 329: 881-883.
34. Gao Y, Huang C, Zhao K, et al. Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28: 441-449.
35. Pellegrino LD, Peters ME, Lyketsos CG, Marano CM. Depression in cognitive impairment. *Curr Psychiatry Rep* 2013; 15: 384.
36. Barcelos-Ferreira R, Pinto JA Jr, Nakano EY, et al. Clinically significant depressive symptoms and associated factors in community elderly subjects from Sao Paulo, Brazil. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17: 582-590.
37. Kim JM, Stewart R, Kim SW, et al. Insomnia,

- depression, and physical disorders in late life: a two-year longitudinal community study in Koreans. *Sleep* 2009; 32: 1221-1228.
38. Rajkumar AP, Thangadurai P, Senthikumar P, et al. Nature, prevalence and factors associated with depression among the elderly in a rural south Indian community. *Int Psychogeriatrics* 2009; 21: 372-378.
 39. Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 33-41.
 40. Nurk E, Drevon CA, Refsum H, et al. Cognitive performance among the elderly and dietary fish intake: the Hordaland Health Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1470-1478.
 41. Hansen AL, Dahl L, Olson G, et al. A long-term fatty fish intervention improved executive function in inpatients with associated traits and a history of alcohol and drug abuse. *Scand J Psychol* 2015; 56: 467-474.
 42. González S, Huerta JM, Fernández S, et al. The relationship between dietary lipids and cognitive performance in an elderly population. *Int J Food Sci Nutr* 2010; 61: 217-225.
 43. van de Rest O, Spiro A, Krall-Kaye E, et al. Intakes of (n-3) fatty acids and fatty fish are not associated with cognitive performance and 6-year cognitive change in men participating in the Veterans Affairs Normative Aging Study. *J Nutr* 2009; 139: 2329-2336.
 44. Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, et al. Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 170-176.
 45. Danthiir V, Hosking D, Burns NR, et al. Cognitive performance in older adults is inversely associated with fish consumption but not erythrocyte membrane n-3 fatty acids. *J Nutr* 2014; 144: 311-320.
 46. Weichselbaum E, Coe S, Buttriss J, Stanner S. Fish in the diet: a review. *Nutr Bull* 2013; 38: 128-177.
 47. de Goede J, Geleijnse JM, Boer JM, et al. Marine (n-3) fatty acids, fish consumption, and the 10-year risk of fatal and nonfatal coronary heart disease in a large population of Dutch adults with low fish intake. *J Nutr* 2010; 140: 1023-1028.
 48. Lauritzen L, Hansen HS, Jorgensen MH, Michaelsen KF. The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Progress Lipid Res* 2001; 40: 1-94.
 49. Cansev M, Wurtman RJ. Chronic administration of docosahexaenoic acid or eicosapentaenoic acid, but not arachidonic acid, alone or in combination with uridine, increases brain phosphatide and synaptic protein levels in gerbils. *Neuroscience* 2007; 148: 421-431.
 50. Hooijmans CR, Pasker-de Jong PC, de Vries RB, Ritskes-Hoitinga M. The effects of long-term omega-3 fatty acid supplementation on cognition and Alzheimer's pathology in animal models of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2012; 28: 191-209.
 51. Conklin SM, Gianaros PJ, Brown SM, et al. Long-chain omega-3 fatty acid intake is associated positively with corticolimbic gray matter volume in healthy adults. *Neuroscience Lett* 2007; 421: 209-212.
 52. Tan ZS, Harris WS, Beiser AS, et al. Red blood cell omega-3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging. *Neurology* 2012; 78: 658-664.
 53. Daiello LA, Gongvatana A, Dunsiger S, et al. Association of fish oil supplement use with preservation of brain volume and cognitive function. *Alzheimers Dement* 2015; 11: 226-235.
 54. Mori TA. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: epidemiology and effects on cardiometabolic risk factors. *Food Funct* 2014; 5: 2004-2019.
 55. Lourida L, Soni M, Thompson-Coon J, et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology* 2013; 24: 479-489.
 56. Yannakoulia M, Kontogianni M, Scarmeas N. Cognitive health and Mediterranean diet: just diet or lifestyle pattern? *Ageing Res Rev* 2015; 20: 74-78.
 57. Del Brutto OH, Mera RM, Gillman J, et al. Oily fish intake and cognitive performance in community-dwelling older adults: the Atahualpa Project. *J Community Health* 2016; 41: 82-86.
 58. Bowler JV, Steenhuis R, Hachinski V. Conceptual background to vascular cognitive impairment. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13(Suppl 3): S30-S37.
 59. Kokmen E, Whisnant JP, O'Fallon WM, et al. Dementia after ischemic stroke: a population-based study in Rochester, Minnesota (1960-1984). *Neurology* 1996; 19: 154-159.
 60. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, Lama J. Cognitive performance in community-dwelling older adults with Stroke and the contribution of age and diffuse subcortical damage: a population-based Study in rural Ecuador (The Atahualpa Project). *Ageing Clin Exp Res* 2015; 27: 647-652.
 61. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9: 689-701.
 62. Huijts M, Duits A, van Oostenbrugge RJ, et al. Accumulation of MRI markers of cerebral small vessel disease is associated with decreased cognitive function. A study in first-ever lacunar stroke and hypertensive patients. *Front Aging Neurosci* 2013; 5: 72.

63. Staals J, Booth T, Morris Z, et al. Total MRI load of cerebral small vessel disease and cognitive ability in older people. *Neurobiol Aging* 2015; 36: 2806-2811.
64. Staals J, Makin SDJ, Doubal FN, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology* 2014; 83: 1228-1234.
65. Uiterwijk R, van Oostenbrugge RJ, Huijts M, et al. Total cerebral small vessel disease MRI score is associated with cognitive decline in executive function in patients with hypertension. *Front Aging Neurosci* 2016; 8: 301.
66. Del Brutto VJ, Ortiz JG, Del Brutto OH, et al. Total cerebral small vessel disease score and cognitive performance in community-dwelling older adults. Results from the Atahualpa Project. *Int J Geriatr Psychiatry* 2017; doi: 10.1002/gps.4747.
67. Bos D, Vernooij MV, Elias-Smale SE, et al. Atherosclerotic calcification relates to cognitive function and to brain changes on magnetic resonance imaging. *Alzheimers Dement* 2012; 8 (Suppl): 104-111.
68. Bos D, Vernooij MV, de Bruijn RF, et al. Atherosclerotic calcification is related to a higher risk of dementia and cognitive decline. *Alzheimers Dement* 2015; 11: 639-647.
69. Kao HW, Liou M, Chung HW, et al. High Agatston calcium score of intracranial carotid artery. A significant risk factor for cognitive impairment. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1546.
70. Del Brutto OH, Mera RM, Sullivan LJ, et al. Calcifications in the carotid siphon inversely associate with cognitive performance in Stroke-free community-dwellers living in rural Ecuador (The Atahualpa Project). *Int J Stroke* 2016; 11: 935-037.

