****

**MONOGRAFÍA DE COMPILACIÓN:**

**“MULTIMORBILIDAD, DEMENCIAS Y FACTORES RELACIONADOS EN PERSONAS MAYORES”**

**Autores:** Dra. Ludmila Brenes Hernández\*, Dra. Lilliam Rodríguez Rivera\*\*, Dr. Leonardo Romero Jardines\*\*\*

\*Especialista de I Grado en Medicina General Integral y de I Grado en
Geriatría y Gerontología. MSc. en Salud Pública y
Envejecimiento. <https://orcid.org/0000-0002-2583-4701>

\*\*Especialista de I Grado en Medicina General Integral y de I Grado en
Geriatría y Gerontología. MSc. en Salud Pública y
Envejecimiento. <https://orcid.org/0000-0003-1924-2459>

\*\*\*Especialista de I Grado en Geriatría y Gerontología. <https://orcid.org/0000-0002-0404-2457>

Centro Colaborador OPS/OMS

Salud Pública y Envejecimiento

Centro de Investigaciones sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud. CITED

**INTRODUCCIÓN.**

América Latina y el Caribe se encuentra en la antesala de un cambio sin precedentes en su historia: en 2037 la proporción de personas mayores sobrepasará a la de menores de 15 años. En menos de una década países como Cuba, Barbados y Martinica (1,2) superarán en sus niveles de envejecimiento a Canadá, país más envejecido en el presente, según proyecciones de las Naciones Unidas. La heterogeneidad demográfica y epidemiológica matiza el escenario latinoamericano, dado el disímil ritmo de envejecimiento y etapas de la transición demográfica que experimentan los países que lo conforman y la doble carga de enfermedad que algunos afrontan.

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) constituyen en la actualidad uno de los mayores retos que enfrentan los sistemas de salud a nivel mundial dado el gran número de pacientes afectados y sus concebidas tasas de incidencia cada vez más crecientes, su gradual contribución a la mortalidad general, por representar la causa más frecuente de discapacidad, por el costo elevado de las hospitalizaciones que generan, el de su tratamiento médico y su posterior rehabilitación (3). Muchas de ellas comparten los mismos factores de riesgo, relacionados con cambios notables en los estilos de vida, como el consumo tabáquico, la inactividad física, el uso nocivo del alcohol y las dietas no saludables (4), por lo que la prevención desde etapas tempranas de la vida reviste un papel primordial en el control de las mismas y una forma de aproximarse al logro de un envejecimiento saludable.

A los factores antes mencionados se adiciona la evidencia de que determinantes sociales de la salud, tales como la vivienda, la educación, alimentación e higiene, son considerados como los principales factores de riesgo de contraer enfermedades, lo que ha provocado multitud de advertencias y recomendaciones sobre el riesgo de quiebra económica que corren los sistemas sanitarios y los propios estados y desde el año 2000 la OMS ha elaborado estrategias y planes de acción para la prevención y control de las afecciones crónicas (5) aunque todos los organismos internacionales preconizan la necesidad de facilitar el acceso de todos los ciudadanos a la atención sanitaria y el control de los factores de riesgo, creando entornos de promoción y prevención de salud que eviten la desigualdad (5-7).

El número de enfermedades crónicas presentes en una misma persona también aumenta progresivamente con la edad, de tal forma que en las personas con 80 años o más, la media de las mismas es superior a 4 (8) e incluso en estudio desarrollado en Escocia se reporta cifra superior a 8 entre las personas con más de 85 años (9). Por ser la regla y no la excepción, esto ha llevado a la aseveración de que la condición crónica más frecuente en los adultos es la coexistencia de múltiples enfermedades crónicas (10,11), situación que ha sido denominada en la literatura como “multimorbilidad” o pluripatología para algunos, y ha motivado al planteamiento de que la situación de “múltiples condiciones crónicas” sea incluida como un diagnóstico más en la Clasiﬁcación Internacional de Enfermedades (10,12).

El paradigma que ha predominado desde que Feinstein definiera en 1970 la comorbilidad como «cualquier entidad distinta y adicional que ha existido o puede ocurrir durante el curso clínico de un paciente que presenta una enfermedad índice bajo estudio» está así dando paso a una nueva realidad en la que la población acumula y convive con diversas enfermedades crónicas sin que ninguna de ellas predomine clínicamente de forma permanente sobre las demás. No solo el envejecimiento poblacional ha influido en el incremento de la multimorbilidad, ya que otros factores, principalmente de tipo socioeconómico, juegan un papel esencial en esta tendencia (13), habiéndose puesto de manifiesto un adelanto de entre 10-15 años en la edad de aparición de la misma en personas de nivel socioeconómico bajo (14,15).

La multimorbilidad ocasiona consecuencias negativas para la persona e importantes retos para los sistemas sanitarios. No se trata de la suma aritmética de enfermedades y no basta adicionar el conocimiento de una al de la otra porque las influencias recíprocas son muchas y variadas. Puede provocar interacciones entre los trastornos, entre una afección y las recomendaciones de tratamiento para otra afección y entre los medicamentos recetados para diferentes las diferentes afecciones o condiciones que de ellas se generan, lo que complejiza su abordaje e incrementa el riesgo de producirse errores médicos al superponerse la intervención de múltiples especialidades. Su impacto en la capacidad intrínseca, en la capacidad funcional, la calidad de vida y el riesgo de fragilidad, hospitalizaciones por eventos de agudización de las enfermedades, reingresos y mortalidad, es considerablemente mayor que la suma de los efectos individuales de las afecciones crónicas (16).

Entre las enfermedades crónicas que han devenido en un incremento notable a nivel mundial y regional, las afecciones neurodegenerativas, entre las que destaca la enfermedad de Alzheimer (EA), muestran una tendencia notablemente creciente y están siendo cada vez más reportadas entre las causas de morbilidad crónica y mortalidad en las personas mayores, aun cuando persisten subregistros. En países como Inglaterra y Estados Unidos la demencia representa una de las primeras causas de muerte y se estima que un tercio de la población mayor de 60 años muere con esta condición (17), con estimados de supervivencia entre 3.3 y 11.7 años luego de presentarla.

Las demencias en general y la enfermedad de Alzheimer en particular, se han convertido en un problema creciente en el orden médico, social, económico y fundamentalmente humano en los países con una elevada esperanza de vida. La demencia se erige como la primera causa de discapacidad en las personas mayores y la mayor contribuyente de dependencia, necesidades de cuidados, repercusiones psicológicas en los cuidadores y sobrecarga económica.

Según la OMS, de 3,4 millones de personas con demencia en América Latina y el Caribe en la actualidad, la cifra se incrementará a 9,1 millones en el 2040. Europa Occidental y Norteamérica presentan las mayores prevalencias de demencia en la población de 60 años o más (7,2 y 6,9 % respectivamente), seguidas por el Caribe Insular (6,5 %) y Latinoamérica (6,0 %) (18,19).

Los países de ingresos bajos o medios, afectados por otros problemas de salud de gran magnitud, como las enfermedades infectocontagiosas, así como la pobreza y las migraciones, con un gran impacto en sus débiles economías, albergan más de la mitad de las personas con demencia, ámbitos donde solamente el 10% de esas personas son diagnosticadas. Actualmente, el 58% de las personas con demencia viven en países de bajos y medianos ingresos y se pronostica un ascenso al 71% para el año 2050 (20). Estas condiciones demandarán una mayor colaboración de los países de altos ingresos con los países en desarrollo en cuanto a la investigación y el tratamiento de la demencia.

Con el fin de proporcionar elementos que contribuyan a la identificación de condiciones que imprimen mayor riesgo de sufrir deterioro del estado cognitivo de mantenerse sin una adecuada prevención e intervención oportuna y temprana, se ha realizado la presente revisión.

**DESARROLLO TEMÁTICO.**

* **Multimorbilidad: Antecedentes, conceptualización y medición.**

El término «multimorbidity» se empleó, por primera vez por Brandlmeier, en Alemania en el año 1976 (38) y su uso se restringía a la literatura científica publicada en alemán. No fue hasta la década de los noventa que comenzó a extenderse internacionalmente y en el año 2008, la Organización Mundial de la Salud (OMS) deﬁnió como “la presencia simultánea de 2 o más enfermedades crónicas en un individuo” (21).

En 1996, Van den Akker redefinió los conceptos y reservó multimorbilidad para describir la "concurrencia de múltiples enfermedades agudas o crónicas y situaciones médicas en la misma persona independientemente de una enfermedad índice", concepto similar al de pluripatología, que diferentes autores han cuantificado de muy diversas maneras según el número, el tipo y la gravedad de las enfermedades (22).

En el año 2015 se tradujo dicho término a 10 lenguas europeas para su utilización en la Medicina de Familia, deﬁniéndose en español el término «multimorbilidad». En un esfuerzo reciente por mejorar la definición de multimorbilidad de la OMS y tomar en consideración las propuestas de otros autores, la European General Practice Research Network plantea acuñarla como «cualquier combinación de una enfermedad crónica con, al menos, otra enfermedad (aguda o crónica) o un factor biopsicosocial (asociado o no) o un factor de riesgo» (23) pero no existe un consenso en cuanto a lista de condiciones y/o enfermedades físicas y mentales a tener en cuenta y a la incorporación de la repercusión de las mismas, de forma tal que permita la estandarización para el establecimiento de comparaciones entre los estudios.

La definición de la OMS y el conteo de las enfermedades sigue siendo la estrategia de medición de la multimorbilidad más utilizada en la mayoría de los estudios epidemiológicos, en los que se la evalúa como variable de confusión y en los que se estudia su papel como elemento predictor de diversas situaciones de salud; asimismo, es la base para establecer la definición del punto de corte (número de enfermedades) por encima del cual se considera que la condición está presente, lo que permite estimar las prevalencias poblacionales de la multimorbilidad (24).

Diversas escalas son tenidas en cuenta para la medición de la mutimorbilidad, entre ellas el Índice de Charlson, Chronic Disease Score, ACG System, Cumulative Index Rating Scale, Multidimensional Prognostic Index, empleados fundamentalmente para la evaluación de eventos adversos de salud. Dentro de ellos, el más utilizado en los estudios y con mayor comparabilidad es el Índice de Charlson, validado como un buen predictor de la mortalidad y con mayor aplicabilidad en los pacientes hospitalizados.

* **Envejecimiento y deterioro cognitivo. Antecedentes históricos, evolución conceptual de las demencias y aspectos epidemiológicos.**

A medida que se envejece existen patrones o determinados cambios neurocognitivos asociados con este proceso, los cuales se reflejan fundamentalmente en una disminución en la velocidad y eficiencia del procesamiento de la información desde aproximadamente la quinta década de vida, lo que tiende a acentuarse en décadas ulteriores. Dichas modificaciones pueden reflejar un envejecimiento normal o constituir la antesala para el envejecimiento anormal (demencia). El primero supondría un proceso de “desarrollo” cerebral normal y se relacionaría con los cambios cerebrales típicos de la senectud; el segundo, por el contrario, sería resultante de cambios atípicos en la histología cerebral, que conllevan progresivamente a la pérdida no solo de las diferentes capacidades o dominios cognitivos, sino a la pérdida de las capacidades funcionales de los individuos, es decir, a demencia (25).

Una de las primeras referencias que se conoce del uso del término demencia, se encuentra en el libro francés Des maladies mentales (1381), escrito por Jean Etienne Esquirol pero en el terreno de la investigación médica, quien propuso la primera descripción adecuada del síndrome fue uno de los fundadores de la psiquiatría moderna, Pilippe Pinel.

Sin embargo, mucho antes de que se comenzase a utilizar el término demencia, el síndrome clínico había sido descrito en textos en el ámbito médico y fuera de éste, hechos que datan del año 2000 antes de Cristo (a.C.). Se cuenta con descripciones elaboradas por Pitágoras (siglo vii a.C.), Hipócrates (460-377 años a.C.), Platón (384-322 a.C.) y Aristóteles (384-322 a.C.), entre otros, quienes opinaban que las alteraciones mentales eran parte normal del proceso de envejecimiento. Otros autores como Cicerón (siglo ii a.C.), ubicaron estas alteraciones como parte de un proceso patológico referido como “debilidad senil”, que se presentaba sólo en quienes eran “débiles de voluntad”.

Durante el siglo XIX se realizan otros importantes avances. En 1864 Wilkis describe la atrofia cerebral como parte de múltiples cuadros clínicos, incluida la demencia senil; además Binswagner describió junto con Alzheimer la importancia de las alteraciones vasculares cerebrales dentro de la presentación clínica de la demencia.

No obstante lo anterior, no es hasta inicios del siglo XX que Alois Alzheimer, en 1906, describe por vez primera las lesiones neuropatológicas asociadas con un tipo particular de demencia senil. Este hecho estableció un nuevo concepto etiológico de gran importancia en este campo, que es lo que actualmente se conoce como demencia por enfermedad de Alzheimer.

El tema de la demencia retoma fuerza al publicarse la primera edición del Manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales en 1952 (DSM, por sus siglas en inglés). En este sentido, la American Psychiatric Association (APA) decidió crear un sistema de clasificación que fuera aceptable para todos sus miembros, en un esfuerzo por recopilar y establecer un compendio válido de los términos a utilizar en el campo de la Psiquiatría. Esto trae consigo la publicación de lo que se conoce como el DSM-I.

En años subsiguientes continúan generándose actualizaciones de dicho manual. Del DSM-II al DSM-III hay importantes cambios, no sólo sobre la conceptualización de la enfermedad mental en general, sino también en el campo de la conceptualización de las demencias en específico.

En los años 1994 y 2000 son publicados el DSM IV y el DSM IV-TR, respectivamente. Ambas versiones implicaron un avance significativo para el concepto de demencia, ya que se realizó una definición operativa del término, se incluyeron como criterios necesarios para el diagnóstico las alteraciones mnésicas, alteraciones en la funcionalidad y se reconoce su causalidad múltiple. Consecutivamente en el DSM-IV TR se propusieron criterios específicos para las distintas etiologías que producen demencia.

En el año 2013 es publicado el DSM-V (26). Uno de los principales motivos por el cual se hizo esta nueva edición del DSM, con todos los cambios que implica, fue el de incrementar la coherencia entre el CIE-11 y el DSM, y así hacer del DSM un documento con relevancia internacional. Esta versión actual del DSM-V incluye dos nuevos términos que reemplazan el término de demencia utilizado en el DSM-III y el DSM-IV que son: trastorno neurocognitivo mayor (TNC-M), que sería el equivalente a lo que se conoce como demencia; y el trastorno neurocognitivo menor (TNC-ME), o también conocido como deterioro cognitivo leve (DCL). La inclusión del término DCL permite un diagnóstico predemencial especificando los dominios cognitivos afectados.

En 2011, el International Working Group (IWG) y el US National Institute on Aging-Alzheimer’s Association (NIA-AA) realizaron ajustes a las clasificaciones, y en el año 2017 se propusieron los segundos criterios IWG-2, actualmente vigentes, los cuales clasifican a la enfermedad de Alzheimer en típica, atípica, mixta y los estadios preclínicos (27).

Respecto a su prevalencia existen diferencias importantes en algunos estudios, situación que se puede explicar por la aplicación de metodologías diversas, criterios diagnósticos distintos o por auténticas diferencias geográficas o poblacionales en cuanto a exposición a factores de riesgo o predisposición a la enfermedad (27). Sin embargo, algo que se repite a lo largo de todos los estudios es la dependencia de la edad y la duplicación consistente de la prevalencia cada 5 años después de los 65 años.

La segunda causa de demencia la constituye el deterioro cognitivo de perfil vascular representa, que representa más del 20% del total. La prevalencia de demencia vascular, de forma similar a como ocurre en la enfermedad de Alzheimer, aumenta exponencialmente con la edad y el riesgo se duplica cada 5,3 años (28).

El deterioro cognitivo vascular es un concepto amplio que cubre un extenso espectro que incluye desde el deterioro cognitivo leve hasta la demencia vascular, así como patologías de carácter mixto que en algunos estudios llegan a representar hasta el 15% de los casos. Estas formas de demencia también tienen un largo período presintomático en el que se observan cambios moleculares, pero con un funcionamiento cognitivo dentro de la normalidad; esta fase puede llegar a durar entre 10 y 25 años (29). El grado de conversión a demencia, institucionalización y mortalidad está incrementado de forma significativa en estos pacientes, que constituyen una población diana para la puesta en marcha de políticas de prevención.

Los estudios anatomopatológicos y, sobre todo, los de neuroimagen han identificado diversos tipos de lesiones vasculares y parenquimatosas asociadas a deterioro cognitivo. Entre ellos se incluyen: infartos múltiples, demencia multiinfarto, infarto en área estratégica, hemorragia cerebral, hipoperfusión global y la forma mixta (29,30), ya que las patologías de tipo Alzheimer incrementan el riesgo de demencia después de un ictus y contribuyen al declinar cognitivo en pacientes con deterioro cognitivo leve vascular. No obstante, la relación entre las dos entidades parece más compleja; datos recientes indican que lesiones de vasos grandes y pequeños se asocian con demencia de tipo Alzheimer de forma independiente a la existencia de infartos.

En la actualidad, los criterios más ampliamente utilizados son los de la AHA/ASA (31) (American Heart Association/American Stroke) y los de la VAS-COG (International Society for Vascular Behavioural) (32), los cuales clasifican al deterioro cognitivo como posible y probable, aunque en la práctica, el tipo probable supone una minoría de casos por la presencia de patologías asociadas, como la enfermedad de Alzheimer, que no puede ser excluida de una forma cierta o segura, principalmente en personas mayores.

Además de la enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia vascular, sigue en orden de frecuencia la demencia con cuerpos de Lewy y la demencia mixta, también común.

Al evaluar de las necesidades de una persona con demencia se deben considerar otras enfermedades y los medicamentos que afectan e interactúan con la demencia y, el ambiente social y físico del individuo. Los problemas de salud física relacionados con la edad y la demencia, como la diabetes y la hipertensión, aumentan el riesgo de EA y la demencia vascular, haciendo más probable que la demencia sea mixta.

Otras como la degeneración frontotemporal y las demencias asociadas con daño cerebral, infecciones y abuso de alcohol, son menos comunes, aunque también constituyen causas de aparición de un síndrome demencial.

* Demencias y factores relacionados.

Según reportes de la Organización Internacional de la Enfermedad de Alzheimer (Alzheimer’s Disease International) el impacto de la demencia es mucho mayor en las mujeres que en los hombres y se incrementa en los países con bajos y medios ingresos (33), siendo reportado en diversos estudios que la prevalencia de la enfermedad es superior en este sexo, asociado a mayor riesgo de desarrollarla.

En dicho comportamiento pudieran estar involucrados múltiples factores, tales como la mayor prolongación de la esperanza de vida en las mujeres (feminización del envejecimiento), con una mayor carga de afecciones crónicas que a su vez representan factores de riesgo para la aparición y desarrollo de las demencias, mayor consumo de fármacos que pueden mermar el rendimiento cognitivo, mayor prevalencia de trastornos de la esfera psicoafectiva y particularmente de la depresión, también relacionada con el declinar de las funciones cognitivas y la mayor predisposición al desarrollo de demencias pues incluso estudios neuropatológicos posmortem confirman una mayor presencia de elementos a favor de la enfermedad tipo Alzheimer en individuos con historia de depresión o episodios depresivos durante el curso de su deterioro cognitivo.

Otros autores (34,35) relacionan esta mayor incidencia y prevalencia en el sexo femenino con el déficit estrogénico que se produce en el último tercio de la vida, ya que, se ha demostrado una capacidad protectora de los estrógenos en las mujeres pre-menopáusicas, al influir sobre las enzimas colinérgicas y el factor de crecimiento nervioso y actuar como antioxidantes, además de prevenir la muerte celular inducida por el péptido β amiloide, hecho que también se apoya en el hallazgo de incremento de la incidencia de demencia entre mujeres que han sufrido deprivación hormonal estrogénica temprana debido a cese precoz de la menstruación por otras afecciones o inducido por cirugía (36,37). También ha sido relacionado con una mayor presencia en este sexo de APOE e4 positivo (+APOE-ε4) y un estudio poblacional de seguimiento promedio de 5,6 años realizado en EE. UU asocia la deficiencia de vitamina D con un riesgo considerable de todos los tipos de demencias, incluyendo la enfermedad de Alzheimer.

La edad se considera el factor de riesgo no modificable más relacionado con las demencias. Fontán y colaboradores (38) destacan que la frecuencia de la enfermedad de Alzheimer aumenta proporcionalmente con la edad y se duplica cada 5 años a partir de los 65, alcanzando entre 40 y 50 % en los pacientes mayores de 85 años.

La OMS plantea que aunque la edad es el principal factor de riesgo de demencia, la enfermedad no es una consecuencia inevitable del envejecimiento y no afecta exclusivamente a personas mayores pues se conoce que hasta un 9% de los casos presenta inicio temprano de la demencia (aparición de los síntomas entre 40 y 60 años), detectándose en estos casos mutaciones puntuales en la proteína precursora del amiloide (APP, cromosoma 21), en la presenilina 1 (PS1, cromosoma 14) y en la presenilina 2 (PS2, cromosoma 1), genes que causan una transmisión autosómica dominante de la enfermedad (19).

Son numerosos los estudios que han relacionado el papel de una elevada educación en la reducción del número de casos con demencia. Es planteado por diversos autores que una pobre reserva cognitiva, resultado de un bajo nivel educacional y pobre actividad intelectual en la vida temprana, se ha asociado con incrementos en el riesgo de padecer deterioro cognitivo y demencia.

Han sido propuestos dos modelos basados en dos tipos de reserva cerebral: pasiva y activa. En el modelo de reserva cognitiva pasiva, la estructura del cerebro (neuronas, sinapsis, volumen del cerebro) proporciona la base de esta reserva y es determinada en primer lugar por la genética del individuo, aunque existe una influencia del ambiente (por ejemplo, el ambiente en los primeros años de la vida, nutrición y otros). El modelo activo o funcional de reserva, es el que se conoce con más frecuencia como “reserva cognitiva” (inteligencia, ocupación y educación) y se relaciona en mayor medida con el procesamiento neural y la organización sináptica que con diferencias neuroanatómicas, se relaciona con la habilidad de reclutar redes cerebrales alternativas y/o adicionales, en compensación de las dañadas, para realizar una tarea de manera eficaz o para mantener un estado clínico dentro de la “normalidad”, un proceso que se conoce como compensación (39).

Una baja capacidad de reserva cognitiva se ha relacionado con una presentación más temprana de las alteraciones neuropatológicas propias de las demencias, por lo que los factores ambientales que mejoran la reserva cognitiva pudieran determinar un retardo en el comienzo de los síntomas y de la discapacidad. Mientras mayor el nivel de escolaridad, se plantea que este actúa como un factor protector o de desarrollo de las reservas o capacidades cognitivas e incluso cerebrales, en relación con las experiencias adquiridas y las aptitudes de cada individuo para la vida.

En estudio realizado por Wei Xu et al (40), los autores sugieren que la educación superior reduce significativamente el riesgo de demencia en forma lineal dosis-respuesta y que la volumetría cerebral, el grosor cortical y el nivel de fosfoesfingolípidos, estarían asociados positivamente con la reserva cerebral y ayudarían a la transducción de señales cerebrales así como a la recuperación en la apoptosis cerebral. Otros autores sugieren que por cada año adicional de estudios se disminuiría en 7% el riesgo de demencia.

Investigaciones más recientes al respecto enuncian que la alta reserva cognitiva (RC) juega un rol protector sólo en estadios pre-demencia, ya que, pese a los niveles de atrofia cerebral alcanzada, se mantiene un buen funcionamiento cognitivo en atención, ejecución, memoria y capacidad visuoespacial (41,42). Por ello, una RC alta sólo tendría un beneficio potencial para retrasar o desacelerar el deterioro cognitivo previo a una demencia, ya que una vez instaurada, los déficits a nivel de memoria y otros procesos cognitivos no logran ser atenuados.

Estudios indican que la carencia de compañía puede constituir un factor de riesgo predisponente al deterioro de las funciones cognitivas. Se aporta que los solteros y viudos tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad, atribuyendo parte de este riesgo a una peor salud física debido a la soledad (43). En investigación realizada en Chile, la viudez fue un factor de riesgo de progresión del deterioro cognitivo, asociado además a la inactividad física, depresión y al bajo peso corporal, destacando a la viudez como un proceso de menor interacción con otras personas.

La soledad representa un reconocido factor de riesgo psicosocial, que incrementa el riesgo de condiciones y síndromes geriátricos como el deterioro funcional, la inmovilidad, la depresión, las caídas, el deterioro cognitivo, la malnutrición, así como la ocurrencia de desenlaces adversos como la hospitalización, los reingresos, el deterioro funcional y la muerte.

De igual manera también se determina a causa de la influencia de la soledad, un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento cuando se compara el desempeño de un afectado con otra persona mayor, de edad similar y sin afectación aparente, presencia de un déficit inhibitorio principalmente en la atención que regula los contenidos en la memoria operativa, provocando esto interferencia y confusión, disminución en la capacidad de la memoria operativa, do limitaciones en la elaboración y comprensión de oraciones semánticas o sintácticas complejas y déficit en la trasmisión de información, con un diálogo pobre y enlentecido (44).

Otros mecanismos enunciados al explicar la relación de este factor de riesgo con las demencias derivan de una mayor reactividad al estrés, lo que se relaciona con una activación prolongada del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y el sistema simpático-adrenal, lo que ocasiona desregulación del sistema inmune, incremento de los niveles de estrés oxidativo y que genes proinflamatorios presenten sobreexpresión (45,46).

Existe evidencia creciente de que el aislamiento social es un factor de riesgo para la demencia y aumenta el riesgo de hipertensión, coronariopatía y depresión. También podría resultar en inactividad cognitiva, vinculada a una mayor velocidad del deterioro cognitivo y menor estado de ánimo.

* Multimorbilidad y demencias:

Diversas investigaciones (47,48) sugieren que en la edad media de la vida los factores de riesgo de enfermedades vasculares, entre estos: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), hábito de fumar, dislipidemia, obesidad, síndrome metabólico (SM) y cardiopatía isquémica (CI), predisponen tanto a la EA como a las demencias vasculares por diversos mecanismos que incluyen: el daño vascular, producción por el tejido adiposo de sustancias que son importantes en el metabolismo (adipocinas), la inflamación (citocinas), la resistencia periférica a la insulina y la hiperinsulinemia.

Reportes en la literatura consultada destacan como uno de los aspectos fundamentales a tener en cuenta la influencia particular de la HTA descontrolada sobre la función cognitiva. Evidencias aportadas por estudios transversales y longitudinales han mostrado asociación con la aparición de demencia en la persona mayor y cifras de TA elevadas durante las edades medias de la vida en los mismos sujetos, siendo esto cierto para la PA sistólica, diastólica o para la combinación de ambas. Sin embargo, también los descensos de la presión arterial se han visto relacionados con la aparición de DC y de demencia (49), al parecer relacionados con la hipoperfusión y la neurodegeneración como mecanismos subyacentes que provocan un deterioro progresivo en la regulación presora de la circulación cerebral (50). Estos son elementos a tener en cuenta en la prevención desde etapas tempranas del curso de la vida, así como luego del diagnóstico de la enfermedad dada la importancia de la adecuada prescripción farmacológica, la adherencia a la misma y el empoderamiento del paciente respecto al manejo y adecuado control de su enfermedad crónica.

Tanto el antecedente de enfermedad cerebrovascular (ECV), como un nuevo evento cerebrovascular se han visto asociados con el riesgo de desarrollar demencia.

Un metanálisis de seis estudios realizados en 2013 estableció que el evento cerebrovascular es un factor de riesgo moderadamente fuerte para la enfermedad de Alzheimer (EA) (cociente de riesgo (RR) = 1,59, IC del 95% = 1,25 - 2,02). En conjunto, estos estudios destacan el papel causal central del accidente cerebrovascular sintomático, más que los factores de riesgo vascular subyacentes (51) (diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, síndrome metabólico), basados en la fortaleza en la asociación de demencia post ictus y con ictus recurrentes, por lo que resaltan el efecto probable de reducir el riesgo de demencia con el cuidado óptimo del accidente cerebrovascular en su fase aguda y con la prevención secundaria.

La DM al ser causa de microangiopatía y arterioesclerosis, se convierte en un factor indirecto causal para el deterioro de la funciones cognoscitivas. Rhee y otros autores (52,53), resaltan la importancia de la relación de los factores de riesgo cardiovascular con la arteriosclerosis y sus complicaciones, y sugieren que la DM es más frecuente entre sujetos con síndrome metabólico, lo que aumenta el riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular mayor; estos autores destacan el efecto sinérgico entre la hiperglicemia y los demás factores de riesgo cardiovascular en la morbilidad y mortalidad de los pacientes mayores diabéticos, dada su asociación con hipertensión, retinopatía como una de sus complicaciones y accidentes cerebrovasculares de índole isquémico. Esto confirma que la patología diabética puede generar una peor irrigación cerebral, lo que puede favorecer su afección y derivar en otras patologías como podría ser la demencia. También se ha determinado que el daño cerebrovascular se asocia con el daño en la función cognitiva y la atrofia del cerebro y que la retinopatía diabética es predictiva de cambios en el cerebro que pueden aumentar el riesgo de disfunción cognitiva.

Tanto la elevación como el descenso de la glicemia han sido postulados en la génesis de daño cerebral y por ende, cognitivo. La hiperglucemia, signo más característico de la DM, se ha relacionado con la posible afección de la memoria, la atención y el ánimo del paciente, debido principalmente a alteraciones en el flujo sanguíneo y la ósmosis a nivel neuronal. Una hiperglucemia crónica puede ocasionar y agravar enfermedades macrovasculares (infartos cerebrales) y microvasculares (retinopatías), y aumentar el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la acción de los productos finales de la glucosilación avanzada (AGEs), causantes del daño que sufren la neuronas y que pueden desembocar en el desarrollo de demencias entre las que se encuentra la enfermedad de Alzheimer. También se ha considerado importante su participación en la inhibición de la vía JAK/STAT3, que se trata de una vía de señalización encargada de regular la transcripción proteica y que actúa como reguladora de la génesis y proliferación de las células neuronales (53).

Respecto a la hipoglicemia, el déficit de glucosa en el cerebro altera su metabolismo y la obtención de energía por las neuronas de tal forma que éstas sufren un deterioro en su función cognitiva y en el trabajo neuronal. Además, los últimos estudios hablan de la posible existencia de un círculo vicioso ya que la hipoglucemia influye negativamente en el rendimiento cognitivo y esto puede poner en peligro la gestión de la diabetes por parte del paciente, lo que puede llevar a la aparición de nuevos brotes hipoglucémicos (54).

En cuanto a los estudios que evalúan la relación entre dislipidemia y obesidad con deterioro cognitivo, los resultados aún son controversiales pues se conoce que aunque niveles elevados de colesterol y lípidos en general constituyen factores de riesgo para las afecciones cardiometabólicas, niveles bajos de colesterol se asocian a fragilidad y mayor riesgo de mortalidad en la persona mayor. Qizilbash et al. sugiere que un índice de masa corporal (IMC) alto en la edad media de la vida, aumentaría el riesgo de demencia, mientras que un IMC bajo (menor de 20) en la edad tardía, aumentaría dicho riesgo y un IMC alto sería protector en este mismo período.

Igualmente, Bell et al. (55) sugieren que la asociación entre el IMC bajo y un mayor riesgo de demencia puede ser el resultado indirecto de una fisiopatología temprana compartida con la enfermedad de Alzheimer debido al aumento de la neuroinflamación, la apoptosis y senescencia celular o podría representar una pérdida individual de la reserva fisiológica global.

El hipotiroidismo en adultos mayores se ha asociado con deterioro de varios dominios cognitivos, incluyendo memoria, atención y concentración, lenguaje, funciones ejecutivas y función perceptual y visuoespacial. Un mecanismo posible de asociación de disfunción tiroidea con el DC es la enfermedad cardiovascular, ya que están descritos tanto en el hipotiroidismo clínico y subclínico la bradicardia, descenso del llenado ventricular, reducción de la contractilidad y consumo de oxígeno, todo lo que lleva a descenso de la eyección cardiaca, existiendo además aumento del riesgo ateroesclerótico y de la rigidez arterial, disfunción endotelial y alteración de los parámetros de la coagulación.

En cuanto a la enfermedad de Parkinson, es conocida su relación con el declinar del estado cognitivo y la demencia forma parte del cuadro clínico que puede aparecer con el decursar de la enfermedad. En diversos estudios se ha observado que la prevalencia de demencia en los sujetos con enfermedad aumenta con la edad, siendo la prevalencia alrededor del 70 a 80% en sujetos mayores de 80 años y en aquellos con más de 20 años de evolución de la enfermedad. En otros estudios que revisaron la historia natural del Parkinson se observó que a los 10 años de evolución de la enfermedad, el 70% de los pacientes presenta características psicóticas como alucinaciones y paranoia, y después de 20 años de enfermedad, aproximadamente el 80% presentará demencia (56).

Alrededor del 40% de las personas que sufren enfermedad de Parkinson desarrollan una demencia asociada a la enfermedad, generalmente tras 10-15 años de inicio de la misma, aunque la disfunción cognitiva puede aparecer en etapas iniciales, con afectación fundamental del funcionamiento ejecutivo, la atención, la memoria episódica, la codificación y el funcionamiento visuoespacial. La presencia de cuerpos de Lewy intraneuronales, además de factores asociados a la edad avanzada (agregaciones de proteína tau y amiloide) y ECV juegan un papel primordial, así como la disfunción de diversos sistemas de neurotransmisión, la muerte de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra (A9) y en menor medida de área tegmental ventral (A10) ocasionan disfunción de las vías mesoestriatal, mesolímibica y mesocortical asociadas al control cognitivo y conductual.

Caracciolo (57) y colaboradores en investigación ejecutada en Suecia buscando la relación entre la comorbilidad con el deterioro cognitivo, hallaron una alta asociación entre las enfermedades crónicas y este; aún más cuando se presentaban con más de una condición médica, donde las enfermedades cardiovasculares y las metabólicas, principalmente diabetes, constituyeron un fuerte patrón de asociación.

No solamente el efecto de la coexistencia de las enfermedades ha sido atribuido en la asociación de la multimorbilidad-demencia sino que también la temporalidad de las mismas parece influir en que aparezcan los daños a nivel cognitivo (58), desde etapas subclínicas pero con efectos deletéreos a nivel cerebral, así como las enfermedades involucradas y su interacción. Ciertas afecciones tienden a presentarse juntas o en clústeres y su impacto es entonces superior (59,60) como es el caso de la obesidad osteosarcopénica, enfermedades cardiovasculares y metabólicas, problemas mentales, entre otros. Algunas combinaciones de enfermedades tienen efectos particularmente adversos en el funcionamiento; por ejemplo, la depresión presenta un efecto sinérgico agravante en combinación con la insuficiencia cardiaca, la artrosis y el deterioro cognitivo según reportes de investigaciones.

**CONCLUSIONES.**

Disponer de información acerca de la multimorbilidad y su implicación en el deterioro de las funciones cognitivas resulta de utilidad para definir estrategias de servicios de atención a la salud, que permitan prevenir o retardar la aparición de las complicaciones de las enfermedades crónicas que padecen las personas mayores.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). World Population Ageing 2015. Disponible en: [www.un.org/en/development/desa/population/.../pdf/ageing/WPA2015\_Report.pdf](http://www.un.org/en/development/desa/population/.../pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf)
2. CEPAL (Comisión Económica para América Latina y el Caribe). “Los impactos de las tendencias demográficas”, Panorama Social de América Latina, 2016 (LC/G.2691-P), Santiago.
3. Serra MA. Las enfermedades crónicas no transmisibles: una mirada actual ante el reto. Finlay [revista en Internet]. 2016 [citado 15 Abr 2017];6(2). Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/418>
4. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades no transmisibles [2 Dic 2016]. Accesible en: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/es/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/es/)
5. WHO 2014. Global status report on noncommunicable diseases [acceso 28 Dic 2016]. Disponible en:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854eng.pdf?ua=1

1. Aranco N, Stampini M, Ibarrarán P, Medellín N. Panorama de envejecimiento y dependencia en América Latina y el Caribe. Banco Interamericano de Desarrollo. División de Protección Social y Salud. VI. Serie. IDB-PB-273, 2018.
2. Hendry A, Taylor A, Mercer S, Knight P. Improving outcomes through transformational health and social care integration The Scottish experience. Healthc Q. 2016;19:73-9.
3. López MA, Antequera I, Becerra VM, Orellana HN, Sánchez FJ, Morcillo L, et al. Prevalencia de pluripatología y valor pronóstico del índice PROFUND en una unidad de hospitalización de Cardiología. Rev Clin Esp. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2016.10.007>.
4. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. Lancet. 2012;380:37-43.
5. Tinetti ME, Fried TR, Boyd CM. Designing health care for the most common chronic condition-multimorbidity. JAMA. 2012;307:2493-4.
6. Fabbri E, Zoli M, González-Freire M, Salive ME, Studenski SA, Ferrucci L. Aging and multimorbidity: New tasks, priorities, and frontiers for integrated gerontological and clinical research. J Am Med Dir Assoc. 2015;16:640-7.
7. Román P, Ruíz Cantero A. La pluripatología, un fenómeno emergente y un reto para los sistemas sanitarios. Rev Clin Esp. 2017;217(4):229-237.
8. Prados Torres A, Calderón Larrañaga A, Hancco Saavedra J, Poblador Plou B, van den Akker M. Multimorbidity patterns: A systematic review. J Clin Epidemiol. 2015;67:254-66.
9. Van Oostrom SH, Gijsen R, Stirbu I, Korevaar JC, Schellevis FG, Picavet HS, et al. Time trends in prevalence of chronic diseases and multimorbidity not only due to aging: Data from general practices and health surveys. PLoS One. 2016;11:e0160264.
10. Prados A, del Cura I, Prados JD, Leiva F, López JA, Calderón A, Muth Ch. Multimorbilidad en medicina de familia y los principios Ariadne. Un enfoque centrado en la persona. Aten Primaria. 2017;49(5):300-307.
11. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. Ageing Res Rev. 2011 Sep;10(4):430-9.
12. Aworinde J, Werbeloff N, Lewis G, Livingston G, Sommerlad A. Dementia severity at death: a register-based cohort study. BMC Psychiatry 2018; 18:355. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12888-018-1930-5.
13. Llibre Rodríguez JJ, Gutiérrez Herrera RF. Demencias y enfermedad de Alzheimer en América Latina y el Caribe. Rev Cubana Salud Pública. 2014;40(3):378-87. Acceso: 13/10/2017. Disponible en: http://scielo.sld.cu/

scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0864-34662014000300008&lng=es

1. Llibre JJ, Díaz JP, Rodríguez AM, Peñalver AI, Guartazaca EP, Rousseaux E, Estellés MT. Determinantes del estado de salud de la población y su influencia en el desarrollo de los trastornos cognitivos. Rev Cubana Salud Pública 2018;44(1):141-152.
2. International Alzheimer’s disease. Dementia in the Americas: current and future cost and prevalence of Alzheimer’s disease and other dementias. ADI/Bupa Rep [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.alz.co.uk/sites/default/files/pdfs/dementia-in-the-americas.pdf>.
3. World Health Organization. The World Health Report 2008. Primary Health Care. Now more than ever. New York: The World Health Report; 2008. p. 14.
4. van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in general practice: Prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. J Clin Epidemiol. 1998;51: 367-75.
5. Le Reste JY, Nabbe P, Manceau B, Lygidakis C, Doerr C, Lingner H, et al. The European General Practice Research Network presents a comprehensive definition of multimorbidity in family medicine and long term care, following a systematic review of relevant literature. J Am Med Dir. 2013;14:319-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2013.01.001>
6. Cascudo N, Varona DG, Brenes L. Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y comorbilidad. GeroInfo 2016, Vol.11. No.2. RNPS 2110 ISSN 1816-8450.
7. Berchtold NC, Cotman CW. Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s. Neurobiol of Aging. 1998 May-Jun;19(3):173-89.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington DC; 2013.
9. Cano Gutiérrez A, García Cifuentes E. Enfermedad de Alzheimer. Cap. 88. Tratado de Medicina Geriátrica. Fundamentos de la atención sanitaria a los mayors. 2da edición. Elsevier, 2020: 859-71.
10. Azarpazhooh MR, Avan A, Cipriano LE, et al. Concomitant vascular and neurodegenerative pathologies double the risk of dementia. Alzheimers Dement 2018;14:148-56.
11. Gil Gregorio P, Salas Carrillo M. Deterioro cognitivo vascular. Girouuard H, Munter LM. The many faces of vascular cognitive impairment. J Neurochem 2018;144:509-12.
12. Gorelik PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contribution to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011;42:2672-713.
13. Cap. 89. Tratado de Medicina Geriátrica. Fundamentos de la atención sanitaria a los mayors. 2da edición. Elsevier, 2020:873-78.
14. Sachdev P, Kalaria R, O’Brien J, et al. Diagnostic Criteria for Vascular Cognitive Disorders a VAS-COG statement. Alzheimer Dis Assoc Disord 2014;28:206-18.
15. Erol R, Brooker D, Peel E. Women and Dementia: A global research review. London: Alzheimer’s Disease International (ADI); 2015.
16. Espín JC. Factores de riesgo asociados a pacientes con enfermedad de Alzheimer y sus cuidadores principales. Revista Cubana de Medicina General Integral 2020;36(1):e1138.
17. Barranco Quintana JL, Allam MF, Del Castillo AS, Navajas RFC. Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer. Rev Neurol. 2005 [acceso: 23/05/2019];40(10):613-8.
18. Gilsanz, P, Lee C, Corrada M.M, Kawas C.H, Quesenberry C.P, Whitmer R.A. Reproductive period and risk of dementia in a diverse cohort of health care members. Neurology 2019:92 (17), e2005–e2014. Disponible en: https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007326.
19. Koran, M.E.I., Wagener, M., Hohman, T.J., Alzheimer’s Neuroimaging Initiative, 2017. Sex differences in the association between AD biomarkers and cognitive decline. Brain Imaging and Behavior 11 (1), 205–213. https://doi.org/10.1007/s11682-016-9523-8.
20. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PH, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. Neurology2014;83(10):920-8.
21. Medaglia JD, Pasqualetti F, Hamilton RH, Thompson-Schill SL, Bassett DS. Brain and Cognitive Reserve: Translation via Network Control Theory. Neurosci Biobehav Rev 2017; 75: 53-64.
22. Xu W, Tan L, Wang HF, Tan MS, Li JQ, Zhao QF, et al. Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Mol Neurobiol. 2016;53(5):3113-23.
23. Groot C, van Loenhoud AC, Barkhof F, van Berckel BNM, Koene T, Teunissen CC, et al. Differential effects of cognitive reserve and brain reserve on cognition in Alzheimer disease. Neurology 2018; 90 (2): e149-56.
24. Toloza D, Martella D. Reserva cognitiva y demencias: Limitaciones del efecto protector en el envejecimiento y el deterioro cognitivo. Rev Med Chile 2019; 147: 1594-1612.
25. Martínez Sanguinetti MA, Leiva AM, Petermann F, Troncoso Pantoja RCl, Villagrán M, et al. Factores asociados al deterioro cognitivo en personas mayores den Chile. Rev Med de Chile. 2019; 147(8): 1-5. ISSN 0034-9887.
26. Saldaña A. Factores relacionados con Deterioro Cognitivo y pérdida de autonomía en una población mayor de 64 años. Tesis Doctoral. Universidad de Huelva. Programa de Doctorado En ciencias de La Salud. 2016: 1-244. Disponible en: http//: [www.rabida.uhu.es](http://www.rabida.uhu.es)
27. Lara E et al. Does loneliness contribute to mild cognitive impairment and dementia? A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Ageing Research Reviews 2019;52:7-16.
28. Rafnsson SB et al. Loneliness, social integration and incident dementia over 6 years: Prospective findings from the English Longitudinal Study of Ageing. The Journals of Gerontology 2020;Series B, 75(1):114-24.
29. Sierra C, Salamero M, Domenech M, Camafort M, Coca A. Circadian blood pressure pattern and cognitive function in middle-aged essential hypertensive patients. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2015;68:157–8.
30. Camafort m, Sierra C. Hipertensión arterial y demencia: una relación compleja. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2016;51(1):3-4.
31. Coca A, Camafort M, Doménech M, Sierra C. Ambulatory blood pressure in stroke and cognitive dysfunction. Curr Hypertens Rep. 2013;15:150-9.
32. Novak V, Hajjar I. The relationship between blood pressure and cognitive function. Nat Rev Cardiol. 2010;7:686-98.
33. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. JAMA Neurol 2017;74(10):1246-1254.
34. Formiga F, Reñe R y Pérez Maraver M. Demencia y diabetes: ¿relación casual o causal? Medicina Clínica 2014;176-18.
35. Brugts MP, Van Duijn CM, Hofman A, Koudstaal PJ, Arfan Ikram M, Janssen J et al. Insulin-Like growth factor-I receptor stimulating activity is associated with dementia. Journal of Alzheimer´s disease 2014;42: 137-142.
36. Triana Mantilla ME. La hiperglicemia y sus efectos tóxicos. Un concepto patogénico para la micro y macroangiopatía diabética. Rev Cubana Angiol y Cir Vasc. 2001;2:131-141.
37. Bell SP, Liu D, Samuels LR, Shah AS, Gifford KA, Hohman TJ, et al. Late-Life Body Mass Index, Rapid Weight Loss, Apolipoprotein E ε4 and the Risk of Cognitive Decline and Incident Dementia. J Nutr Health Aging. 2017;21(10):1259-67.
38. Seubert AN, Yáñez MG. El cuadro neurocognitivo y neuropsiquiátrico de la enfermedad de Parkinson. Rev Mex Neurociencias 2016;17(1):1-113.
39. Caracciolo B, Gatz M, Xu W, Marengoni A,. Pedersen N, Fratiglioni L. Relation of multimorbidity to subjective and objective cognitive impairment: a population-based twin study J Alzheimers Dis. 2013; 36(2): 275–84. Doi: 10.3233/JAD-122050 available in PMC 2014 July 02.
40. Vassilaki M, Aakre J, Cha R, Kremers W, Sauver J, Mielke M, Geda Y, Machulda M, Knopman D et al. Multimorbidity and Risk of Mild Cognitive Impairment. JAGS 2015; 63:1783-1790.
41. Ilich JZ et al. Osteosarcopenic Obesity Syndrome: What Is It and How Can It Be Identified and Diagnosed?. Curr Gerontol Geriatr Res. 2016;2016:7325973.
42. Quiñones A. Multimorbidity Combinations and Disability in Older Adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2016, Vol. 00, No. 00, 1-8.