



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**“DETERIORO COGNOSCITIVO Y MORTALIDAD
EN ANCIANOS SANOS EN MÉXICO: ESTUDIO
POBLACIONAL DE SEGUIMIENTO A 10 AÑOS.”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS**

PRESENTA:

M. en C. Ángel Antonio Arauz Góngora

TUTOR:

Dr. Antonio Rafael Villa Romero

MÉXICO, D. F.

AGOSTO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas,
Odontológicas y de la Salud.**

***“Deterioro cognoscitivo y mortalidad en ancianos sanos en
México: Estudio poblacional de seguimiento a 10 años”.***

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS
MÉDICAS PRESENTA:**

M. en C. Ángel Antonio Arauz Góngora

TUTOR: Dr. Antonio Rafael Villa Romero

TESIS DE DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS

***“Deterioro cognoscitivo y mortalidad en ancianos sanos en México:
Estudio poblacional de seguimiento a 10 años”.***

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS
MÉDICAS PRESENTA:**

M. en C. *Ángel Antonio Arauz Góngora*

**INSTITUCIÓN: Instituto Nacional de Neurología y
Neurocirugía Manuel Velasco Suárez**

TUTOR: *Dr. Antonio Rafael Villa Romero*
Unidad de Epidemiología clínica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán

COTUTORES: *Dra. Elisa Alonso Vilatela*
Departamento de Genética
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez

Dr. Carlos Gerardo Cantú Brito
Departamento de Neurología y Psiquiatría
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán

A Alma,
Eduardo y Fernando.

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	13
OBJETIVOS PRIMARIOS	13
OBJETIVOS SECUNDARIOS	14
HIPÓTESIS	14
PACIENTES Y MÉTODOS	15
Población de estudio	15
1. Criterios de Inclusión	15
2. Criterios de Exclusión	16
3. Definiciones Operacionales	16
4. Definición de variables	17
Aspectos éticos	21
Análisis estadístico	22
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIÓN	37
REFERENCIAS	38

INDICE DE GRÁFICAS Y TABLAS

Gráfica 1	Curva ROC para determinar el punto de corte de MMSE para los casos de DCL.	25
Gráfica 2	Curva ROC para determinar el punto de corte de MMSE para los casos de demencia.	25
Gráfica 3	Estimado de demencia por escolaridad.	30
Tabla 1	Estimado de incidencia anual de demencia y Enfermedad de Alzheimer (EA) adaptado de 12 estudios.	2
Tabla 2	Diferentes factores y probabilidad (OR) de Enfermedad de Alzheimer de acuerdo a diferentes estudios de casos y controles.	3
Tabla 3	Estudios que demuestran el pronóstico en sujetos con deterioro cognoscitivo leve o condición similar.	5
Tabla 4	Pronóstico de DCL en estudios realizados en sujetos sanos y en ensayos clínicos.	9
Tabla 5	Hallazgos en las diferentes evaluaciones.	26
Tabla 6	MMSE y edad en las diferentes evaluaciones, separado por género.	26
Tabla 7	MMSE normal, con DCL y con demencia separado por grupos de edad.	27
Tabla 8	Prevalencia, Incidencia, densidad de incidencia y prevalencia de periodo de cada uno de los eventos estudiados.	28
Tabla 9	Estimación del riesgo de desarrollar demencia por periodo de tiempo y riesgo acumulado.	28
Tabla 10	Estimación del riesgo de desarrollar deterioro cognoscitivo leve por periodo de tiempo y riesgo acumulado.	29
Tabla 11	Estimación del riesgo de demencia a partir de DCL por periodo de tiempo y riesgo acumulado.	29

INTRODUCCIÓN

La demencia es uno de los más frecuentes y devastadores padecimientos en el anciano e incluye una variedad de condiciones patológicas incapacitantes, las más frecuentes de ellas son la Enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia vascular (DV). Aunque algunos individuos menores de 65 años de edad pueden estar afectados, la incidencia y prevalencia de demencia se incrementa exponencialmente después de esta edad (tabla 1). En estudios recientes se ha estimado que la prevalencia de la demencia es mayor de 25% en sujetos mayores de 85 años de edad. (1,2) Durante 1994 en los Estados Unidos de Norteamérica se reportaron cerca de 4 millones de individuos portadores de EA, por lo que se estima que para el año 2050 la cifra de afectados ascienda a 14 millones, con un costo por paciente (hasta 1998) de 40,000 USD por paciente por año. (3)

En Canadá se estima que la población de 65 años o más, era de 3.2 millones en 1991, por lo que se espera que en el año 2031 esta cifra alcance 7.8 millones de personas y por lo tanto que la frecuencia de demencia se incremente a más del doble. (4)

En la actualidad, se considera a la demencia como una epidemia de proporciones crecientes que se incrementa gradualmente con la edad. (5-8) En promedio la incidencia estimada para los 65, 75 y 95 años de edad es de 1 por 1,000, 1 por 100 y 1 por 10 años/persona, respectivamente. Con prevalencia promedio en individuos mayores de 65 años de 6.4%, e incremento exponencial por cada 5 años de vida. (8-10) Es importante que en el desarrollo de demencia, influyen también factores ambientales, étnicos, sociales y culturales, por lo que los resultados de los diferentes estudios no son necesariamente aplicables a todas las poblaciones. El estimado de incidencia anual de demencia y EA, de acuerdo con los resultados de 12 estudios se muestra en la tabla 1.

Múltiples estudios han aportado información epidemiológica valiosa, sin embargo, aún no se ha establecido cuáles son los factores involucrados con el

desarrollo de demencia, incluyendo a los estadios preclínicos de la misma, que son quizá los puntos de mayor importancia en el momento actual, considerando que no existen estrategias terapéuticas que frenen contundentemente el proceso demencial una vez iniciado, y por lo tanto la única medida eficaz parece ser la modificación de los factores relacionados con su desarrollo o la intervención farmacológica temprana.

Tabla 1. Estimado de incidencia anual de demencia y Enfermedad de Alzheimer (EA) adaptado de 12 estudios.

Grupo de edad	Tasa anual de demencia % (IC 95%)	Tasa anual para EA, % (IC 95%)
60 a 64	0.11 (0.08 - 0.16)	0.06 (0.02 - 0.13)
65 a 69	0.33 (0.25 - 0.43)	0.19 (0.11 - 0.30)
70 a 74	0.84 (0.65 - 1.08)	0.51 (0.35 - 0.74)
75 - 79	1.82 (1.38 - 2.38)	1.17 (0.81 - 1.70)
80 - 84	3.36 (2.52 - 4.47)	2.31 (1.61 - 3.31)
85 - 89	5.33 (3.87 - 7.30)	3.86 (2.70 - 5.47)
90 - 94	7.29 (4.87 - 10.77)	5.49 (3.41 - 8.72)
> 95	8.68 (4.97 - 14.72)	6.68 (3.03 - 14.10)

En el estudio de los factores de riesgo para demencia; los resultados de los 11 principales estudios de casos y controles (11-18) han sido analizados en un meta-análisis por el grupo Europeo para el estudio de las demencias (EURODEM). (19-31) Sus resultados se muestran en la tabla 2; en resumen; la historia familiar de demencia fue una de las principales y más consistentes variables asociadas con su desarrollo, así como historia de síndrome de Down. En algunos de estos estudios se encontró una débil asociación entre EA e historia familiar de enfermedad de Parkinson (15,17,23). Se encontró también incremento del riesgo en sujetos con madres de edades entre 15 y 19 años, pero existió mayor evidencia de asociación con edades maternas más tardías y mayor riesgo de EA, principalmente en pacientes con historia familiar positiva para EA. (25) De los datos de 7 de estos estudios la historia de trauma craneal con pérdida de la conciencia resultó en mayor probabilidad de desarrollar EA (14,15,16,18). Este mismo grupo EURODEM examinó la historia de múltiples condiciones médicas; el

riesgo de EA en pacientes con hipotiroidismo se incremento significativamente, mientras que no existió asociación entre hipertiroidismo o gota. La historia de depresión fue positivamente asociada con EA en casos de inicio tardío, basado en el análisis de 4 de estos estudios. (18,23,28,31)

Tabla 2: Diferentes factores y probabilidad (OR) de Enfermedad de Alzheimer de acuerdo a diferentes estudios de casos y controles.

Estudio	Ant. familiar* OR (IC 95%)	TCE OR (IC 95%)	Tabaco OR (IC 95%)	Depresión OR (IC 95%)
Australiano ²⁰	3.8 (2.1-6.9)	1.2 (0.3-4.2)	0.8 (0.5-1.3)	2.8 (0.0-8.6)
Italiano ¹⁵	2.6 (1.0-7.5)	2.0 (0.4-12.4)	0.6 (0.3-1.4)	
Holandés ¹⁹	4.8 (2.8-8.1)	1.3 (0.7-2.8)	0.7 (0.5-1.2)	
Bedford, E.U. ¹⁷	4.4 (1.8-10.7)		1.5 (0.7-3.2)	0.8 (0.3-3.1)
Denver, E.U. ¹⁶	1.0 (0.5-2.2)	6.0 (0.7-27.6)	0.6 (0.2-1.4)	
Durham, E.U. ¹³	7.2 (2.7-19.1)		1.0 (0.5-2.1)	
Seattle, E.U. ¹⁸	2.5 (2.6-4.6)	2.4 (1.0-6.3)	0.7 (0.4-1.2)	

* Historia familiar de demencia en familiar de primer grado, OR=odds ratio, IC 95%= intervalo de confianza al 95%, E.U.= Estados Unidos, TCE= traumatismo cráneo-encefálico

Deterioro cognoscitivo leve

La importancia de la identificación temprana de demencia, ha llevado a numerosas investigaciones sobre la búsqueda de estadios prodrómicos de la enfermedad. La descripción reciente de una fase preclínica de la EA, que pudiera durar hasta 7 años (32-34) ha reforzado el interés y los esfuerzos en tratar de establecer índices diagnósticos tempranos de demencia y opciones terapéuticas potenciales para retardar, o idealmente prevenir el deterioro cognoscitivo progresivo. En este sentido la definición e identificación de poblaciones de alto riesgo adquiere mayor importancia. El concepto de deterioro cognoscitivo sin demencia, incluido aquí el deterioro cognoscitivo leve (DCL) ha emergido en los últimos años como una entidad clínica importante.

El DCL se refiere a un deterioro del nivel de función cognoscitiva que refleja un estadio intermedio entre la edad normal y demencia. Los criterios actuales para el diagnóstico de DCL fueron propuestos por Petersen y colaboradores e incluyen (34-36):

1. alteración de memoria, preferiblemente corroborada por familiar
2. Alteración de la memoria mayor a la esperado para edad/genero
3. Función cognoscitiva general preservada
4. Sin interferencia con actividades de la vida diaria y
5. exclusión de demencia.

De acuerdo con estos criterios, el DCL puede implicar un estadio pre-demencia. Su pronóstico en cualquier caso es incierto, sin embargo, algunos individuos con DCL pueden permanecer sin cambios o incluso mejorar en el seguimiento. (37) Desde el punto de vista clínico el DCL se define como una alteración en una o más de las funciones cerebrales (típicamente hay afección de memoria), o por un deterioro de las habilidades cognoscitivas mayor al esperado para la edad y escolaridad del individuo afectado. Su prevalencia en poblaciones ancianas es cercana al doble de todas las formas de demencia. Se asocia, de acuerdo con diferentes estudios, con un incremento del riesgo de desarrollar demencia, con tasas que van del 10 al 15% por año cuando se compara contra controles sanos (en los que el desarrollo de demencia va del 1 al 2% por año). (35-38) Sin embargo, los estudios de prevalencia de DCL han producido datos inconsistentes debidos principalmente a los diferentes criterios aplicados, a diferencias muestrales y a las diferentes herramientas empleadas para su detección. Por ejemplo, aplicando los criterios diagnósticos actuales a sus mismos casos, Schröder y colaboradores (39) encontraron que la prevalencia varió ampliamente al analizar los datos con diferentes criterios. Los resultados de algunos estudios de prevalencia, se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Estudios que demuestran el pronóstico en sujetos con deterioro cognoscitivo leve o condición similar.

Estudio	N	Edad (promedio)	Fuente	Criterio	Seguimiento (años)	% demencia por año
Mayo ⁽⁴⁵⁾	66	81	Comunidad	DCL	4	12
Toronto ⁽⁴⁶⁾	107	74	Medico familiar	Alt. Memoria	2	14
Columbia ⁽⁵⁸⁾	127	66	Clínica de alteración de memoria	Prob. Demencia	2.7	15
MGH ⁽⁵⁹⁾	123	72	Comunidad	CDR 0.5	3	6
Seattle ⁽⁶⁰⁾	21	74	Organización de salud	Alt. Aislada de memoria	3.8	12
NYU ⁽⁶¹⁾	32	71	Clínica de demencia	GDS 3	2.2	25

En cuanto a la incidencia, algunos estudios la han reportado del 12 al 15% por 1,000 años/persona en sujetos con edad \geq 65 años, y de 54 por 1,000 años/persona en mayores de 75 años. (40) Como puede observarse y similar a lo que ocurre con los casos de demencia, la tasa de incidencia del DCL parece incrementarse con la edad y parece ser mayor en sujetos con nivel de escolaridad bajo. La tasa de conversión a demencia reportada en estos estudios varía ampliamente de 1 a 25%/año, principalmente debido a las diferencias en los criterios y procedimientos aplicados para su identificación. (41) De acuerdo con algunos de estos estudios (37,46) los individuos con DCL tienden a progresar a demencia en un rango de aproximadamente 10-15% por año y en los individuos con alteración cognoscitiva severa, sin demencia, se ha demostrado también una elevada mortalidad. Sin embargo, el efecto en la mortalidad de los casos de DCL menos severo, es menos claro. (93-94)

Estudios epidemiológicos de DCL en Mexico-Americanos han mostrado una prevalencia mayor que en sujetos no hispanos, con mortalidad también mayor.

En nuestro país no existen hasta la fecha estudios de funcionamiento mental, de la prevalencia de DCL y de su progresión a demencia y mortalidad.

Estudios longitudinales de envejecimiento y funciones mentales

En cuanto a estudios longitudinales, existen pocos en los que se evalúe envejecimiento y funciones intelectuales por largos periodos de tiempo. En el estudio Danés (42), se incluyeron tres valoraciones con un instrumento que valora funciones intelectuales y de ejecución (WAIS: *Wechsler Adult Intelligence Scale*), en una cohorte con muestra aleatoria de sujetos de 50 años de edad al tiempo de la primera valoración en 1964. Las valoraciones posteriores se realizaron a los 60 y 70 años de edad, es decir 10 y 20 años después. Por razones naturales y metodológicas la muestra se redujo de manera importante entre la primera y tercera evaluación (de 698 a 141). Los resultados mostraron una disminución global del coeficiente intelectual (CI) de aproximadamente 5, con mayor importancia en el CI de ejecución que el verbal (7 y 3 respectivamente). Esta disminución fue mayor en mujeres y generalmente los sujetos con escolaridad de nivel medio no disminuyeron tanto como sujetos con bajos o altos grados de educación.

En los Estados Unidos se han publicado tres estudios longitudinales de envejecimiento. El primero de ellos es el estudio longitudinal de Seattle (43), que es quizá el más representativo de la población de ese país. Se inició en 1956 con 500 personas de 21 a 70 años y se dividió en cohortes de edad con intervalos de 7 años. La muestra incluyó igual número de hombres y mujeres que se re-examinaron en intervalos de 7 años, la última evaluación se realizó en 1991 con 72 de los 500 sujetos originales. Las evaluaciones incluyeron diferentes habilidades de orientación espacial, numérica, verbal, rapidez perceptual y memoria. Los resultados mostraron que no existen patrones uniformes de cambios relacionados con la edad en las habilidades intelectuales y se concluyó que índices de habilidad intelectual como el CI no es un indicador suficiente; la disminución de las habilidades intelectuales no se demuestran antes de los 60 años de edad y se detectaron para todas las habilidades en promedio a los 74 años.

El estudio longitudinal de Baltimore (44) se inicio en 1958, y se incluyeron únicamente varones de entre 30 y 80 años de edad. Los sujetos tenían un nivel educacional y socioeconómico alto y se encontraban en estado de salud de bueno a excelente (más de la mitad de la muestra consistía en empleados gubernamentales) y las valoraciones se realizaron en intervalos de 6 años. Se demostró una disminución en la ejecución en las pruebas de aprendizaje y memoria relacionadas con la edad, aunque estos cambios fueron mínimos antes de los 60 años.

El tercer estudio Norteamericano es el estudio longitudinal de Duke (44) realizado en tres ciudades de Carolina del Norte de 1955 a 1976. En este estudio el objetivo principal era evaluar los cambios cognitivos en sujetos de 60 años o mayores. La muestra del estudio consistió en 267 sujetos voluntarios de entre 60 y 94 años de edad, que fueron subdivididos en menores y mayores de 70 años. Al finalizar el estudio en 1976, se encontraban únicamente 44 sujetos de la muestra original, con edades de 76 a 102 años. En conjunto con los resultados de los otros estudios, los resultados mostraron concordancia con respecto a un funcionamiento estable de las funciones verbales y de ejecución hasta los 60 años de edad.

No hay duda que el envejecimiento conlleva a un deterioro de las funciones cognoscitivas, que no en todos los casos corresponde a demencia. Está claro que se requieren de periodos largos de observación y seguimiento de un gran número de pacientes para determinar la tasa de progresión en individuos con deterioro de las funciones mentales secundarias a envejecimiento e incluso DCL. Hasta donde sabemos, se han publicado sólo 5 estudios con tamaño de muestra mayor de 100 sujetos con DCL, que han examinado el curso y pronóstico en forma longitudinal de este deterioro. Parece, de acuerdo a diferentes estudios, que este grupo de sujetos representa un estado de transición entre envejecimiento normal y demencia temprana y a la fecha, se encuentran en marcha diferentes ensayos clínicos en los que se prueban medidas terapéuticas que pueden alterar el número de sujetos que progresa a demencia. Colectivamente, estos estudios han aportado información valiosa, y al mismo tiempo han incrementado el número de

interrogantes. (45,46) Recientemente, un grupo de expertos en el tema, (36) analizó la evidencia sobre las principales interrogantes: 1) ¿la presencia de deterioro cognoscitivo leve predice el desarrollo de demencia?, y 2) ¿el estudio de sujetos en riesgo, con un instrumento específico y en un momento específico puede detectar adecuadamente demencia? A continuación se resumen los resultados de los principales estudios tratando de resolver estas preguntas.

1. *¿El deterioro cognoscitivo leve predice el desarrollo de demencia?*

En el estudio longitudinal de edad y demencia, realizado en Rochester, se reclutaron a sujetos en los que existían quejas o manifestaciones que sugerían deterioro de la función cognoscitiva, apreciado por el familiar, por el cuidador o por el médico familiar. La edad promedio al inicio del estudio fue de 81 años y se catalogaron a los sujetos como con deterioro cognoscitivo leve si existían fallas de memoria objetivas, pero en los que la función cognoscitiva global fue normal y no se comprobó demencia. Cuando estos sujetos fueron seguidos por 4 años se encontró un porcentaje de conversión a EA del 12 % por año, y a los 6 años aproximadamente 80% de los sujetos habían desarrollado demencia. (46)

En otro estudio con diseño similar, realizado en Canadá; 107 sujetos con fallas de memoria sin demencia, fueron seguidos por dos años. Los sujetos fueron referidos por médicos familiares y la edad promedio fue de 74 años. Durante el seguimiento a 2 años; 29 (28%) desarrollaron EA, con tasa de conversión anual de 14%. (47)

Otros estudios longitudinales realizados en Europa (48-49) han mostrado que los grupos de mayor edad tienen mayor deterioro en comparación con grupos de edades menores. Se demostró que la edad fue predictor de deterioro y mientras los grupos más jóvenes mostraron pocos cambios y aún mejoría entre una evaluación y otra, en los grupos de mayor edad se encontró una disminución consistente con el incremento de la edad.

Los resultados de estos estudios indican que los individuos que inician con alteraciones cognoscitivas leves, sin criterios para demencia, tienen un riesgo de desarrollar demencia o EA entre 6 y 25%, como puede apreciarse en la tabla 4. Los resultados de estos estudios enfatizan en la necesidad de identificar signos tempranos de deterioro cognoscitivo, así como el seguimiento a largo plazo y probablemente la modificación de algunos factores de mayor riesgo para demencia. Las diferencias tan importantes en los resultados de estos estudios se deben sin duda a los criterios de inclusión de los casos. De cualquier manera, es importante destacar que aproximadamente el 50% de las personas ancianas con un deterioro cognoscitivo leve puede desarrollar demencia 3 años después del diagnóstico. El porcentaje de personas con trastornos cognoscitivos puramente subjetivos (por ejemplo; quejas de pérdida de la memoria) que alcanza una demencia en un período de tiempo similar es mucho menor, y no supera el 20% a los 5 años. (47-49) La intervención clínica de mayor poder predictivo parece ser el seguimiento neurológico y neuropsicológico periódico del paciente, que nos informa si el trastorno es progresivo y de la velocidad de la progresión.

Tabla 4. Pronóstico de DCL en estudios realizados en sujetos sanos y en ensayos clínicos.

Autor/año	Criterio dx	Edad	N	Seguimiento años	Demencia %
Morris 2001 ⁽⁶²⁾	MCI, CDR	> 45	227	5.1	43
Nielsen 1998 ⁽⁶³⁾	AAMI	60-77	44	3.5	2.3
Daly 2000 ⁽⁵⁹⁾	CDR=0.5	> 65	123	3	19
Katzmann 1989 ⁽⁶⁴⁾	BSF	75 – 85	73	3.75	37
Devannand 1997 ⁽⁵⁸⁾	CDR	× 66.2	75	2.5	41
Jelic 2000 ⁽⁶⁵⁾	MCI	47-69	27	1.8	52
Coria 1992 ⁽⁶⁶⁾	AAMI	58 –89	22	1.5	36
Tierney 1996 ⁽⁴⁶⁾	GDS=2	× 71.5	123	2	24
Flicker 1991 ⁽⁶¹⁾	GDS =3	× 71.3	20	2.1	80
Christensen 1997 ⁽⁶⁷⁾	ICD 10	70-97	25	3.6	12
O'Conner 1991 ⁽⁶⁸⁾	MMSE <26	> 75	24	2	25
Bozoki 2001 ⁽⁴¹⁾	MCI	× 77.7	80	2	33
Ritchie 2001 ⁽⁶⁹⁾	AACD	> 60	174	3	29

2. ¿El estudio de sujetos en riesgo, con un instrumento específico y en un momento específico puede detectar adecuadamente demencia?

El desarrollo de instrumentos más específicos y sensibles para evaluar los distintos componentes de los procesos involucrados en la adquisición, almacenamiento y evocación de la información, y el reconocimiento de que los perfiles cognoscitivos resultantes son útiles en el reconocimiento de demencia y de estadios tempranos de la misma, así como en la predicción de su evolución, ha dado como resultado la realización de diferentes estudios; algunos de ellos se resumen en la tabla 4. Como puede apreciarse el instrumento de mayor uso hasta la fecha es el examen breve del estado mental (Mini mental state examination: MMSE) de Folstein y colaboradores. (50) Varios estudios han determinado su utilidad; Ganguli y cols (51) estudiaron 1,367 sujetos de por lo menos 65 años de edad, con bajo nivel de escolaridad y en una comunidad rural; usando MMSE con un punto de corte en el percentil 10 de la población general. El estudio demostró que la sensibilidad de la prueba fue del 49% con especificidad del 92% en la detección de demencia con un CDR (*clinical dementia rating*) ≥ 0.5 . El CDR es una escala de 5 puntos de severidad, con CDR de 0 el sujeto se considera normal sin demencia, CDR de 0.5 es demencia cuestionable, y CDR de 1,2 ó 3 corresponden a demencia leve, moderada, y severa, respectivamente. En otro estudio el MMSE fue también evaluado en 150 pacientes consecutivos en los cuales se compararon los resultados de una evaluación basal contra una valoración un año después. En el estudio se encontró que un punto de corte de 24 tuvo una sensibilidad del 63% con especificidad del 96%. (52) En un estudio más extenso, realizado en el clínica Mayo; 3,513 sujetos ancianos fueron valorados por MMSE y seguidos longitudinalmente. Los investigadores concluyeron que la disminución de 4 o más puntos en el transcurso de 1 a 4 años indicaron un deterioro cognoscitivo significativo. Cuando los puntos de corte fueron ajustados para edad y nivel educacional la sensibilidad mejoró a 82% y la especificidad fue del 99%. Cuando se aplicó a sujetos con alta prevalencia de demencia (20%) el valor predictivo positivo (VPP) fue de 91% con valor predictivo negativo (VPN) del 96%, mientras

que cuando se aplicó a población con baja prevalencia de demencia (5%) el VPP disminuyó a 68% y el VPN fue del 99%. (53)

Los resultados de estos estudios demuestran que el MMSE es de utilidad para la detección de demencia, cuando se usa en poblaciones con elevada prevalencia de demencia y que su sensibilidad se mejora cuando sus resultados se ajustan por edad y escolaridad. Los requerimientos mínimos para tener una idea global de los trastornos cognoscitivos pueden estar contenidos en los exámenes mentales abreviados de mayor uso, como el MMSE.

En sujetos latinos e hispanos y en relación con demencia, se ha encontrado que puntajes menores de 23/30 tienen una sensibilidad de 84.5% y especificidad del 87.4% (54-56). Estudios en población mexicana han demostrado que un puntaje menor de 17 es altamente sugestivo de demencia con sensibilidad del 86% y especificidad del 95%. (57) Desgraciadamente el estudio en sujetos mexicanos fue realizado en pacientes hospitalizados con trastornos psiquiátricos, por lo que sus resultados difícilmente pueden aplicarse a la población general.

Centro Urbano Presidente Alemán (CUPA)

El proyecto CUPA (Centro Urbano Presidente Alemán) se inicio en 1989 con el objeto de hacer el diagnóstico del estado de salud en una población urbana de personas de 60 años de edad y mayores, residentes de un multifamiliar (CUPA), construido en 1949 en la Ciudad de México. Se trata de una cohorte dinámica en la que se han ingresado periódicamente sujetos que cumplen 60 años al tiempo de evaluación y se han venido registrando las defunciones y cambios de residencia de sus habitantes.

Hasta 1997, este proyecto de vigilancia epidemiológica ha tenido los siguientes objetivos:

1. Evaluar la distribución de la cohorte por grupos de edad, en hombres y mujeres.
2. Investigar la prevalencia e incidencia de factores de riesgo cardiovascular y trastornos cognitivos.
3. Registrar la morbilidad y mortalidad de la cohorte.

Hasta 1997 se han realizado 4 censos y encuestas bianuales (1989-1990, 1991-1992, 1993-1994, 1995-1996 y 1999-2002). En el último de ellos se registraron 2047 personas, de las cuales se estima que aproximadamente el 30% (614) son mayores de 55 años. En los sujetos mayores de 60 años se han realizado diferentes determinaciones de pruebas bioquímicas sanguíneas (biometría hemática, química sanguínea y perfil de lípidos). En 1994 se realizó estudio de Doppler carotídeo a 198 de los sujetos de esta cohorte; encontrándose que 130 personas presentaron por lo menos una de las siguientes cuatro lesiones vasculares; engrosamiento íntima-media de alguna de las arterias carótidas, acodamientos o tortuosidades, placas de ateroma no estenosantes o estenosis carotídea significativa ($\geq 50\%$). La frecuencia global de estas lesiones aumentó con la edad, de tal forma que en menores de 65 años fue del 38%, en sujetos de entre 65 y 74 del 71% y en mayores de 75 años del 88%. De tal manera que se concluyó que la frecuencia de aterosclerosis carotídea en la cohorte es elevada (70)

JUSTIFICACIÓN

La importancia de la identificación temprana de demencia ha promovido el desarrollo de numerosas investigaciones de deterioro cognoscitivo leve y estadios preclínicos de la enfermedad. Sin embargo, en nuestro país, no existe información acerca de la incidencia de deterioro cognoscitivo leve y los factores de riesgo relacionados con su desarrollo. No existen tampoco, datos en relación a la tasa de conversión a demencia y mortalidad, en sujetos mexicanos con DCL.

OBJETIVOS PRIMARIOS

1. Estudiar las funciones mentales normales y patológicas mediante una escala breve de funcionamiento mental, en individuos mayores de 60 años habitantes del Centro Urbano Presidente Alemán e identificar los casos de deterioro cognoscitivo leve.
2. Establecer el punto de corte del MMES, para deterioro cognoscitivo leve y demencia en esta población.
3. Aportar información sobre la historia natural de la demencia, en particular la tasa de progresión del deterioro cognoscitivo después de su identificación, con base en el examen breve del estado mental.
4. Estimar la incidencia de deterioro cognoscitivo leve y sus rangos de variación en un área de la Ciudad de México teniendo como base un estudio de cohorte.
5. Identificar factores de riesgo relacionados con el desarrollo de deterioro cognoscitivo leve, con énfasis en los factores de riesgo cerebrovascular.
6. Estimar la tasa de progresión a demencia en los sujetos identificados portadores de DCL.
7. Evaluar si la presencia de DCL es un predictor de mayor mortalidad.
8. Estimar la prevalencia e incidencia de demencia en un área de la Ciudad de México, basados en un estudio de cohorte.
9. Evaluar si la presencia de demencia es un predictor de mayor mortalidad.
10. Identificar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de demencia, con énfasis en los factores de riesgo vascular.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar la contribución de diferentes patologías (enfermedades cardiovasculares, degenerativas, diabetes mellitus, etc.) subyacentes en las tasas de deterioro cognoscitivo leve.
2. Identificar hábitos (tabaquismo, alcoholismo) y escolaridad, asociados con mayor riesgo de deterioro cognoscitivo leve y demencia.

HIPÓTESIS

1. La incidencia de deterioro cognoscitivo leve en un área de la Ciudad de México es similar a la reportada por estudios Europeos (12-15% anual) en sujetos mayores de 60 años.
2. La tasa de progresión a demencia en individuos con Deterioro cognoscitivo leve es similar a la reportada por otros estudios (15% anual).

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño:

1. *Estudio cohorte*, en el que un grupo de sujetos mayores de 55 años ha sido seguido por 10 años con mediciones repetidas de MMES, y en algunos de ellos además, parámetros bioquímicos y estudio Doppler de vasos de cuello. En la primera fase de estudio se realizó un estudio piloto, determinando el punto de corte del MMES, tanto para demencia como para deterioro cognoscitivo leve en esta población, tomando como estándar de oro los resultados de una batería de pruebas neuropsicológicas completa.
2. Se determinó la incidencia de DCL y demencia en una población mayor de 60 años de edad y se evaluó el riesgo relativo de los diferentes factores reconocidos de mayor riesgo vascular, tales como la hipertensión y la diabetes en su desarrollo. Para medir la incidencia se tomó como tiempo cero la primera evaluación realizada y como fin del seguimiento la evaluación realizada durante 1999 a 2001, o bien, la última valoración realizada durante el seguimiento. Se ha tomado la contribución en tiempo/riesgo de cada sujeto.

Se calculó además la densidad de incidencia (DI) para DCL, para demencia y la densidad de mortalidad, así como la incidencia acumulada.

Periodo de estudio: Mayo de 1989 a Julio de 2003.

Población de estudio: Sujetos mayores de 55 años habitantes del multifamiliar centro urbano presidente Alemán (CUPA)

1. Criterios de Inclusión:

- a. Sujetos de 55 años o mayores al momento de ingresar a la cohorte, habitantes del centro urbano presidente Alemán, que ingresaron a la cohorte en alguna de las valoraciones o que hubieran deseado participar al cumplir con los criterios de inclusión.
- b. Que aceptaran participar en el estudio

2. Criterios de Exclusión

- a. Diagnóstico de demencia conocido, previo al ingreso del estudio.
- b. Condición médica crítica que no permitiera la realización de pruebas neuropsicológicas o mini mental (por ejemplo; amaurosis o hipoacusia profunda)

3. Definiciones Operacionales

- a. Deterioro cognoscitivo leve (DCL): definido con base en los criterios incluidos en el DSM IV (71-72); disminución objetiva de la función cognitiva, relacionada con el proceso de envejecimiento y sin criterios de demencia. El proceso no debiera haber sido atribuido a una alteración neurológica o mental. Dado que en estos criterios no se incluye un criterio psicométrico específico, la identificación de DCL fue realizada de acuerdo con los siguientes criterios; 1) alteraciones de la memoria, b) sin alteración en las actividades de la vida diaria y sin otras alteraciones cognoscitivas significativas, 3) ausencia de demencia y 4) disminución en el puntaje cuantificable por medio de MMES con punto de corte ajustado por nivel educativo y calculado con base en curva ROC.
- b. Demencia: Disminución de la memoria y capacidades intelectuales que motiva afectación funcional de la vida diaria. Criterios por DSM IV (71-72): Al menos uno de los siguientes síntomas:
 - Deterioro del pensamiento abstracto (Incapacidad para encontrar semejanzas y diferencias entre palabras, dificultad para definir palabras y conceptos),
 - Deterioro de la capacidad de juicio,
 - Otros trastornos en las funciones mentales (afasia, apraxia, agnosia, dificultades constructivas),
 - Cambios en la personalidad (alteración o acentuación de rasgos previos). Estos cambios no aparecen en el curso de delirio y además incluye alguna de las siguientes:
 - Evidencia, por la historia, la exploración o las pruebas complementarias, de un factor orgánico, etiológicamente relacionado con el trastorno,

- En ausencia de la evidencia anterior, puede presuponerse una etiología orgánica si la alteración no puede atribuirse a ninguna enfermedad mental no orgánica (por ejemplo; depresión mayor).
- c. Demencia primaria degenerativa: Paciente con demencia de acuerdo a criterios establecidos, sin historia de EVC y con escala de Hachinski (73) menor de 4.
 - d. Demencia vascular: Demencia definida de acuerdo a criterios establecidos (NINDS-AIREN), con historia sugestiva de EVC y con escala de Hachinski (73) mayor de 7.

4. Definición de variables

- a. Enfermedades crónicas: aquellas que se han reconocido como factores de riesgo para demencia (ej hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, enfermedad de Parkinson. epilepsia, etc)
- b. Para fines del estudio se considera positivo el antecedente de depresión o de cuadros psiquiátricos, cuando el sujeto requirió de tratamiento antidepresivo o neurolépticos.
- c. Tabaquismo: Uso de por lo menos 5 cigarrillos por día.
- d. Hipertensión arterial sistémica (HAS): de acuerdo con "*The six report of the Joint National Committe on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High blood pressure*" se considero cuando la presión arterial sistólica era > 140 mmHg y se categorizó en leve, moderada y severa o bien se consideró, cuando el paciente se encontraba bajo tratamiento con antihipertensivos. (74)
- e. Diabetes mellitus (DM). El diagnóstico de diabetes mellitus fue establecido cuando el paciente tomaba de forma constante hipoglucemiantes orales o se aplicaba insulina o cuando cumplía con los criterios establecidos por la OMS (glucemia sérica en dos determinaciones > 120 mgs).
- f. Hiperlipidemia: Se considera hiperlipidemia cuando el paciente recibiera tratamiento para hiperlipidemia o cuando el colesterol total fue mayor de 2.4 gr/l y/o triglicéridos > 1.4 gr/l.
- g. Isquemia cerebral transitoria (ICT): Cuando existía el antecedente de déficit neurológico súbito de inicio con recuperación completa *ad integrum* en menos de 24 horas.

- h. Enfermedad cerebrovascular (EVC): déficit neurológico permanente, de inicio súbito. La diferencia entre los diferentes subtipos de EVC se definió de acuerdo con los datos obtenidos de la historia clínica.
- i. Alcoholismo: Se definió como alcohólico, de acuerdo con los criterios de "*Wine and your heart. A Science Advisory for Healthcare Professionals From the Nutrition Committee, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Cardiovascular Nursing of the American Heart Association*", al sujeto con ingesta de alcohol diaria mayor de 60 g/d. (75)

1. Estudio de cohorte

Inicio en 1989. Una última evaluación se realizó durante 2002-2003. A partir de 1999, se ha contabilizado la población por grupos de edad y se han incluido un interrogatorio intencionado a detectar antecedentes personales patológicos y no patológicos, con énfasis en los factores de riesgo vascular. Así como los datos generales de cada sujeto (dirección, teléfono, edad, género, y número de cohabitantes por departamento). A los sujetos de 60 años o más se le ha invitado nuevamente a participar de manera constante.; y a los que han aceptado les hemos aplicado nuevamente la escala breve del estado mental (MMES) (que se ha aplicado aproximadamente cada 2 años; en los siguientes periodos: 1989-1990, 1991-92, 1993-94, 1997-98 y 1999-2001) y la hemos completado con una batería de pruebas neuropsicológicas, con las que se estableció el punto de corte del mini-mental tanto para deterioro cognoscitivo leve, y para demencia.

Un último censo realizado entre 2002 y 2003, los objetivos principales fueron; a) realizar estudios de seguimiento e, b) identificar el estado actual de los sujetos, catalogado como vivo, muerto, o perdido, cuando no se logró obtener información. Para ello, se buscó intencionadamente a los sujetos perdidos en la cohorte y mediante entrevista personal o telefónica, (al paciente o familiar) se obtuvo esta información.

En todos los casos, una vez incluidos, se interrogó; la escolaridad, ocupación, y factores de riesgo vascular, principalmente hipertensión, diabetes, tabaquismo, dislipidemia, alcoholismo, etc.; así como la forma de contactar a cada paciente, incluyendo los datos del familiar responsable o capaz de brindar información en caso de que el paciente falleciera durante la evolución o se encontrara incapacitado para brindar información en las visitas subsecuentes. Se interrogó además sobre medicamentos que consumía de forma regular.

2. La identificación de los casos prevalentes e incidentes de deterioro cognoscitivo leve y demencia se realizó de la siguiente manera:

a. Mediante *Mini Mental State Examination* (MMSE). Esta prueba evalúa de manera breve las funciones cognitivas sobre 30 puntos, en los que se valora orientación, atención, memoria reciente, habilidades visoconstruccionales y lenguaje. Entre otras, se utiliza como prueba de tamizaje para el estudio de las demencias, y aunque presenta ciertas limitaciones, éstas pueden corregirse y/o minimizarse estableciendo puntos de corte tomando en cuenta las variables que pueden modificar el puntaje final, por lo que la prueba se ajusta de acuerdo a la escolaridad del individuo. (76) Diferentes estudios han demostrado que puntajes por debajo de 24/30 son sugestivos de deterioro cognoscitivo, con 87% de sensibilidad y 82% de especificidad (77-79). En sujetos latinos e hispanos se ha encontrado que puntajes menores de 23 tienen una sensibilidad del 84.5 y especificidad del 87.4% (79). En nuestra población existen pocos estudios que evalúen el punto de corte de esta prueba. En un estudio realizado en pacientes con delirium, se encontró que un puntaje menor de 17 es altamente sugestivo de demencia con sensibilidad del 86% y especificidad del 95% (57). Sin embargo, para fines de este estudio inicialmente se estableció el punto de corte del MMSE, para lo cual se realizó un estudio piloto, en el que a 70 sujetos de la muestra se les aplicó tanto MMSE, como la batería de pruebas neuropsicológicas (SIDAM), y mediante una análisis con curva ROC se estableció el punto de corte tanto como para deterioro cognoscitivo leve, como para demencia. Tomando como estándar de oro a la batería de pruebas

neuropsicológicas (SIDAM: A structured interview for the diagnosis of dementia of the Alzheimer type, multi-infarct dementia and dementias of other aetiology according to ICD 10 and DSM III-R). (80) Esta batería de pruebas neuropsicológicas está compuesta de las siguientes partes; a) entrevista clínica corta de preguntas abiertas y cerradas al paciente o al informante, en la que se incluye información básica del sujeto, y de su historial médico y psiquiátrico, b) prueba estandarizada de evaluación cognitiva, que consiste en 40 puntos. Las respuestas correctas son sumadas con rangos de 0 (alteración cognitiva severa) a 55 (sin alteración), se evalúan entre otras, orientación, memoria y juicio, c) escalas para el diagnóstico diferencial de los diferentes tipos de demencia, incluyendo la escala de Hachinski y la escala isquémica modificada (*modified ischemic score*). El SIDAM ha demostrado una alta reproducibilidad a través de diferentes pruebas de test-retest, tanto como para el diagnóstico de demencia, como para diferenciar los diferentes tipos y grados de la misma, con la ventaja de ser una prueba corta y práctica (tiempo promedio de aplicación de 28 minutos). En México la normalización de esta batería de pruebas se realizó en un estudio de maestría en psiquiatría (81-82) en la que se incluyó la traducción de la prueba y modificaciones menores en los reactivos para adaptarlos al lenguaje común y costumbres más generales de los habitantes de la ciudad de México. Se estudió a personas mayores de 60 años y se obtuvieron perfiles de seguridad de acuerdo a edad y escolaridad. La validación posterior se realizó en 150 sujetos mayores de 60 años y actualmente se completa un número mayor de sujetos en el Instituto Nacional de Neurología.

Se consideró como casos prevalentes aquellos que fueron detectados en la primera evaluación realizada y casos incidentes a los que en los estudios de seguimiento se les detectó disminución en los puntajes de MMSE.

3. Seguimiento de casos prevalentes e incidentes

Los casos incidentes de DCL detectados durante alguna de las valoraciones, se analizaron en relación a la progresión del deterioro en las evaluaciones posteriores, comparando específicamente los puntajes del MMSE y evaluando de manera final con evaluación neuropsicológica completa en algunos casos. De acuerdo con las normas establecidas para determinar el deterioro cognoscitivo y los resultados del punto de corte establecido para esta población se incluyeron en esta categoría a los sujetos con puntaje de mini mental entre 21 y 25. Los casos de DCL fueron seguidos tratando de evaluar su progresión a demencia y tanto en los casos de demencia como de DCL, se trató de identificar si estos se asocian con mayor mortalidad.

Medidas de pronóstico

Las medidas de pronóstico incluyeron muerte para los casos de demencia y muerte y demencia para los casos de DCL. Para pacientes que fallecieron entre una y otra valoración, esta información se obtuvo por medio de interrogatorio al familiar más cercano o mejor enterado. Los sobrevivientes han sido re-evaluados con los mismos procedimientos y criterios de diagnóstico utilizados.

Aspectos éticos

El estudio está sujeto a los postulados propuestos en la Declaración de Helsinki por la 18a asamblea Médica mundial en 1964, se solicitó el consentimiento por escrito del enfermo o representante legal. Se proporcionó información explícita y detallada de las características de cada uno de los estudios que se llevarían a cabo.

Asimismo, el estudio fue evaluado y aprobado por el comité de ética e investigación del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

Análisis estadístico

En la primera fase del estudio se determinó el punto de corte a utilizar como criterio para el diagnóstico de deterioro cognoscitivo leve y demencia, utilizando para ello curva ROC (*Receiver Operating curve*). Se consideró principalmente el punto con mayor sensibilidad, especialmente para el diagnóstico de DCL, debido a que en diferentes estudios se ha demostrado ya baja especificidad de ésta y otras pruebas en su diagnóstico.

Para el estudio de estudio de Cohorte; Se calculó la densidad de incidencia como medida epidemiológica, para estimar la velocidad de aparición de nuevos casos. El número de casos incidentes se dividió entre el tiempo poblacional; calculado por la sumatoria de las duraciones del tiempo/riesgo en cada sujeto, tomando en cuenta el tiempo poblacional de cada sujeto. (89) Para ello se utilizó la siguiente formula:

$$DI_{(t_0, t)} = I / TP$$

Donde: DI = densidad de incidencia

I = casos incidentes

TP = tiempo poblacional = $\sum \Delta_{ti}$ (sumatoria de las duraciones del tiempo/riesgo de cada sujeto)

Como medida de estimación de riesgo se calculó la incidencia acumulada; dividiendo el número de casos nuevos entre el número de sujetos libres de enfermedad en un periodo determinado de tiempo, menos las pérdidas en dicho periodo. (83) Para este cálculo se utilizó el método para estimar el riesgo basado en la estimación del promedio de las tasas (densidades de incidencia), que depende de la relación funcional entre el riesgo y la tasa, y posteriormente estimamos el Δ -año/riesgo, R, como función del promedio de la tasa estimada (DI) usando la siguiente ecuación:

$$R_{(t_0, t)} = 1 - (N_t / N_0) = 1 - \exp [- DI(\Delta)]$$

Donde: N_t = Número de sujetos sanos al tiempo t
 $\Delta = t - t_0$, que representa el tiempo entre el inicio del seguimiento y el tiempo t

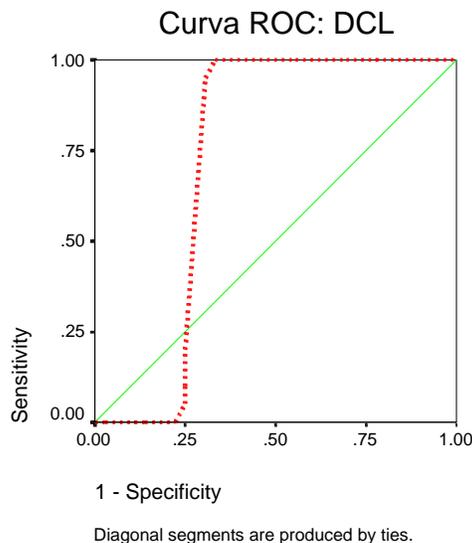
Se calculó el riesgo relativo de cada uno de los factores evaluados y la razón de densidad de incidencia. Se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan Meier para analizar los principales puntos de interés; deterioro cognoscitivo leve, demencia y mortalidad. Se realizó un análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox, con lo cual se obtuvo la función del riesgo de cada factor.
(90) Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS/PC v12.0.

RESULTADOS

En una primera parte del estudio realizamos un nuevo censo del multifamiliar, evaluamos a los diferentes grupos de edad y principalmente a los sujetos mayores de 60 años. En el último censo realizado entre enero y julio del 2003 se identificaron 21 edificios con un total de 1080 departamentos. Evaluamos un total de 734 sujetos en diferentes tiempos. De los cuales 354 (48%) tuvieron una sola evaluación, 213 (29%) dos evaluaciones, 122 (17%) tres evaluaciones y 46 (6.3 %) 4 evaluaciones. En cuanto a la escolaridad encontramos que solo un individuo es analfabeta (0.13%), 354 (48.2%) tienen primaria completa, 127 (17.3%) secundaria, 172 (23.4%) carrera técnica, preparatoria 45 (6.1%) y 20 (2.7%) universidad y/o postgrado.

Para determinar el punto de corte del mini mental tanto para deterioro cognoscitivo leve como para demencia se realizó un análisis con curva ROC en el que se compararon los resultados por puntaje del MMSE y de la batería de pruebas neuropsicológicas (SIDAM), aplicados a 70 sujetos de la muestra. Este resultado se expresa en una gráfica en la que si la curva corre cercana a la diagonal indica una total inhabilidad de la prueba (en este caso mini mental) en la detección de DCL o demencia. Los resultados se muestran a continuación. En la gráfica 1 se muestran los resultados obtenidos en el análisis de DCL; un puntaje de 25 en el MMSE mostró tener una sensibilidad mayor al 95% con especificidad cercana al 69% y área bajo la curva de 0.726 (IC 95% 0.585 a 0.868, $p= 0.005$). Lo que denota una alta sensibilidad en los casos de DCL con especificidad relativamente baja.

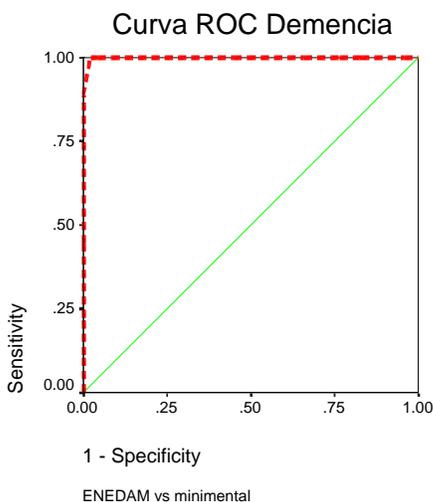
Gráfica 1: Curva ROC para determinar el punto de corte de MMSE para los casos de DCL



Positivo si es $\leq a$	Sensibilidad	1 - Especificidad
10.00	.000	.000
13.50	.000	.028
17.50	.000	.111
19.50	.000	.139
20.50	.000	.222
21.50	.050	.250
22.50	.100	.250
23.50	.200	.250
24.50	.950	.306
25.50	1.000	.333
26.50	1.000	.556
27.50	1.000	.694
28.50	1.000	.778
29.50	1.000	.944
31.00	1.000	1.000

En la gráfica 2 se muestran los resultados obtenidos con la misma curva para los casos de demencia. Un puntaje en el MMSE igual o menor a 21 demostró una sensibilidad superior a 88% y especificidad mayor al 90%, con área bajo la curva de 0.99 (IC 95% .994 a 1.004, $p < 0.0001$)

Gráfica 2: Curva ROC para determinar el punto de corte de MMSE para los casos de demencia



Positivo si es $\leq a$	Sensibilidad	1 - Especificidad
10.00	.000	.000
13.50	.111	.000
17.50	.222	.000
19.50	.444	.000
20.50	.889	.000
21.50	1.000	.021
22.50	1.000	.043
23.50	1.000	.085
24.50	1.000	.447
25.50	1.000	.489
26.50	1.000	.660
27.50	1.000	.766
28.50	1.000	.830
29.50	1.000	.957
31.00	1.000	1.000

Incidencia de Deterioro cognoscitivo leve y Demencia:

De acuerdo con los punto de corte y establecidos los hallazgos en las diferentes evaluaciones se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Hallazgos en las diferentes evaluaciones

	1989-1990	1991-1992	1993-1994	1997-1998	1999-2002
Normal	400 (85%)	279 (84%)	224 (74%)	138 (77%)	35 (51%)
DCL	47 (10%)	34 (10%)	48 (15%)	36 (17%)	24 (33%)
Demencia	24 (5%)	20 (6%)	33 (10%)	11 (14%)	11 (16%)
Total	471	333	305	185	70

* Se incluyen casos prevalentes e incidentes

En la tabla 6 se muestran los promedios de edad, y promedio de mini mental separado por género, en las diferentes evaluaciones, así como el número de casos de DCL y demencia encontrados, también separados por género. Es importante que el número de casos para ambos diagnósticos se incrementó en la última evaluación realizada, muy probablemente explicado por el aumento de la edad de la población, que tendió a ser mayor que en las evaluaciones previa, con rangos que van de 60 a 91 años (promedio de 75.6 ± 6.8).

Tabla 6. MMSE y edad en las diferentes evaluaciones, separado por género.

<i>Evaluación</i>	<i>N</i>	<i>Edad Media (\pmDE)</i>	<i>MM Media \pm DE</i>	<i>DCL N (%)</i>	<i>Demencia N (%)</i>
1989 – 1990					
femenino	364	70 \pm 3.46	27.5 \pm 3.4	40 (11)	21 (6)
masculino	107	69.8 \pm 7.84	28.2 \pm 8.6	7 (6.5)	3 (3)
1991 – 1992					
femenino	250	71.6 \pm 7.8	27.2 \pm 3.7	26 (10)	18 (7.2)
masculino	83	72.6 \pm 8.6	28.2 \pm 7.8	8 (10)	2 (2)
1993 – 1994					
femenino	233	72.6 \pm 8.4	26.6 \pm 4.1	38 (19)	26 (11)
masculino	72	74.1 \pm 8.2	27.1 \pm 3.4	10 (21)	7 (10)
1997- 1998					
femenino	144	73.02 \pm 7.4	27.5 \pm 2.7	24 (19)	8 (5)
masculino	41	76.2 \pm 8.4	26.3 \pm 3.6	8 (24)	3 (7)
1999 – 2002					
femenino	57	75 \pm 6.5	24.3 \pm 3.6	19 (33)	10 (17)
masculino	13	78 \pm 8.1	25.4 \pm 3.8	5 (38)	1 (8)

En total de evaluaciones se muestra en la tabla 7; en total se realizaron 1336 evaluaciones en 734 sujetos; 31 de los cuales tenían edades de entre 50 y 59 años; 636 entre 60 y 69 años, 482 entre 70 y 79; 169 en entre 80 y 89 años y 17 en individuos fueron mayores de 90 años. El total de evaluaciones realizadas en la primera valoración (1989-90) fue de 471, en la segunda (1991-1992) de 333, en la tercera (1993-1994) de 305, en la cuarta (1997-1998) de 185 y en la última (1999-2003) de 70.

Tabla 7. MMSE normal, con DCL y con demencia separado por grupos de edad

Grupo de edad	Normal	DCL	Demencia	Total
55 a 59 años	28	4	0	31
60 a 69 años	552	69	15	636
70 a 79 años	359	85	38	482
80 a 89 años	101	28	40	169
Más de 90	7	4	6	17
<i>Total</i>	1,047	190	99	1335*

*Se incluyen a todos los sujetos: Algunos con dos o más evaluaciones, algunos casos de DCL mejoraron entre una valoración y otra.

Los factores de riesgo más frecuentemente reportados fueron; hipertensión arterial sistémica en 392 individuos (53%), diabetes mellitus en 153 (20.8%), EVC previo en 34 (4.6%), tabaquismo en 35 (4.8%), dislipidemia en 56 (7.6%), cualquier cardiopatía en 66 (9%). Entre los fármacos que encontramos con uso común fueron los siguientes (además de antihipertensivos, hipoglucemiantes, etc): vitamínicos en 55 (7.5%), uso de hormonales en 36 (4.9%), antiinflamatorios no esteroideos en 121 (16.5%) y cualquier antidepresivo en 56 (7.6%).

Durante 2,255 personas/ año de seguimiento, 31 de 692 participantes desarrollaron demencia ($31/2,255= 0.0137= 1.37/100$ personas/año de seguimiento). Mientras que de 2,096 personas /año de seguimiento, 80 de 621 participantes desarrollaron DCL (DCL: $80/2,096= 0.03816= 3.81/100$ personas/año) y de 2,378 personas/año de seguimiento; 85 fallecieron ($85/2378=0.035=3.57/100$ personas/año. El cálculo de la densidad de incidencia por evento y la prevalencia de periodo se muestra en la tabla 8.

Tabla 8: Prevalencia, Incidencia, densidad de incidencia y prevalencia de periodo de cada uno de los eventos estudiados

Evento	Prevalencia Eventos/N	Incidencia Eventos/n	Densidad de incidencia	Prevalencia de periodo Co + I / N
DCL	71/734	80/621	3.81/100 p/a	151/ 734=0.205
Demencia	42/734	33/693	1.37/100 p/a	75/ 734=0.102
Muerte		85/734	3.57/100 p/a	

Debido a que 353 sujetos sólo tuvieron una evaluación y no conseguimos entrevistarlos nuevamente (por cambio de residencia o bien negación a continuar participando en el estudio), los cálculos de la estimación del riesgo (R) de desarrollar DCL, demencia y la mortalidad, en los diferentes intervalos de tiempo, se realizaron en 361 individuos con mediciones repetidas (se excluyen aquellos con demencia al momento 0 de evaluación), usando el método de densidad que a continuación se muestra. El análisis con curvas de sobrevivencia de Kaplan-Meier se realizó también en este grupo de 361 individuos con por lo menos dos evaluaciones en el tiempo y libres de demencia en la primera evaluación. Al igual que el análisis de riesgos proporcionales de Cox.

En el análisis de la estimación del riesgo acumulado de desarrollar demencia, usando el método de densidad se muestra en la tabla 9; encontramos que la probabilidad de desarrollar demencia en el primer periodo fue de 3.8%, y se incremento a 8.7%, 13 % y 26% respectivamente, condicionado a no desarrollar la enfermedad en los periodos previos.

Tabla 9. Estimación del riesgo de desarrollar demencia por periodo de tiempo y riesgo acumulado

Tiempo	TP	Ij	Dij	Rj	R(to-tj)
0, 1	252	10	0.0396	0.0389	0.0389
1, 2	185	10	0.0540	0.0526	0.0874
2, 3	103	6	0.0582	0.0566	0.1377
3, 4	29	5	0.172	0.1580	0.2636

Donde: TP= tiempo poblacional, I= casos incidentes, DI= densidad de incidencia, Ri= estimación del riesgo en el periodo, R (to-tj)= riesgo acumulado

Para el cálculo del riesgo de DCL se tomó como base el total de 361 sujetos con mediciones repetidas, excluimos a 21 casos con DCL (aunque sí se consideraron para el cálculo del riesgo de desarrollar demencia a partir de DCL). Como se aprecia en la tabla 10 el riesgo de DCL en el primer periodo fue de 14% y se incrementó gradualmente a 26, 39 y 56% en los siguientes periodos, condicionado a que el individuo estuviera libre de deterioro o demencia en las evaluaciones previas.

Tabla 10. Estimación del riesgo de desarrollar deterioro cognoscitivo leve por periodo de tiempo y riesgo acumulado

Tiempo	TP	lj	Dij	Rj	R(to-tj)
0, 1	281	43	0.153	0.141	0.141
1, 2	180	34	0.188	0.171	0.268
2, 3	99	21	0.212	0.191	0.395
3, 4	24	10	0.416	0.340	0.569

Donde: TP= tiempo poblacional, l= casos incidentes, DI= densidad de incidencia, Ri= estimación del riesgo en el periodo, R (to-tj)= riesgo acumulado

En relación con DCL, 17 (21%) de 81 casos desarrollaron demencia, 10 (12%) mejoraron entre una valoración y otra y 54 (66.6%) permanecieron sin cambios. En el ejercicio para el cálculo del riesgo de desarrollar demencia en individuos con DCL se describe en la tabla 11. La probabilidad condicionada de desarrollar demencia a partir de DCL fue del 18, 26, 33 y 44% en cada uno de los periodos.

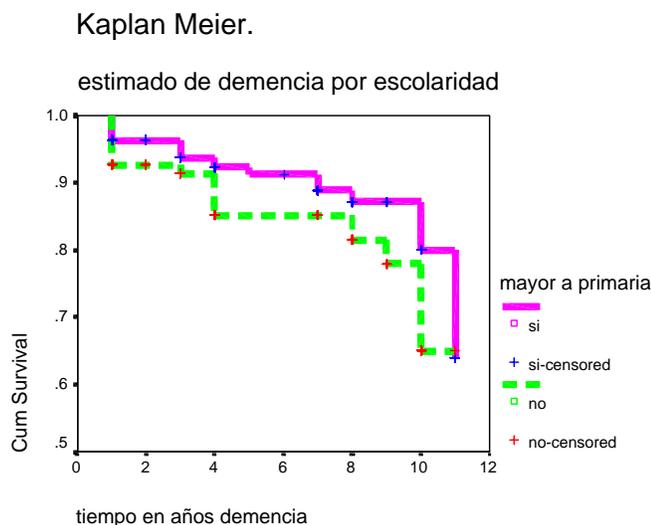
Tabla 11. Estimación del riesgo de demencia a partir de DCL por periodo de tiempo y riesgo acumulado

Tiempo	TP	lj	Dij	Rj	R(to-tj)
0, 1	43	9	0.209	0.188	0.188
1, 2	34	4	0.125	0.117	0.26
2, 3	21	2	0.095	0.097	0.33
3, 4	10	2	0.2	0.1813	0.44

Donde: TP= tiempo poblacional, l= casos incidentes, DI= densidad de incidencia, Ri= estimación del riesgo en el periodo, R (to-tj)= riesgo acumulado

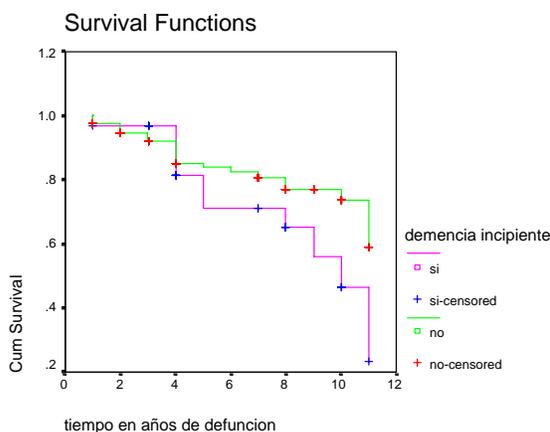
El análisis de sobrevivencia, se desarrolló para evaluar el desarrollo de demencia y de DCL de acuerdo a la escolaridad, dicotomizada en educación menor o igual a primaria y mayor a primaria. Como se muestra en la gráfica 3, el resultado de análisis de Kaplan-Meier, resultó estadísticamente significativo, con $p=0.02$ (Breslow).

Gráfica 3. Estimado de demencia por escolaridad.

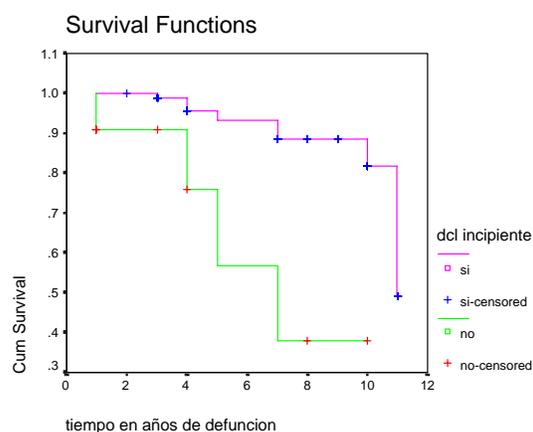


El análisis con otras variables, tales como escolaridad y DCI, así como el desarrollo de demencia o DCL en los diferentes géneros, no mostró diferencias significativas, por este mismo método.

En el análisis de mortalidad, por el mismo método de Kaplan Meier demostró diferencia estadísticamente significativa en los casos de demencia ($p=0.03$, Breslow) y en los casos de DCL ($p=0.0006$, Breslow)

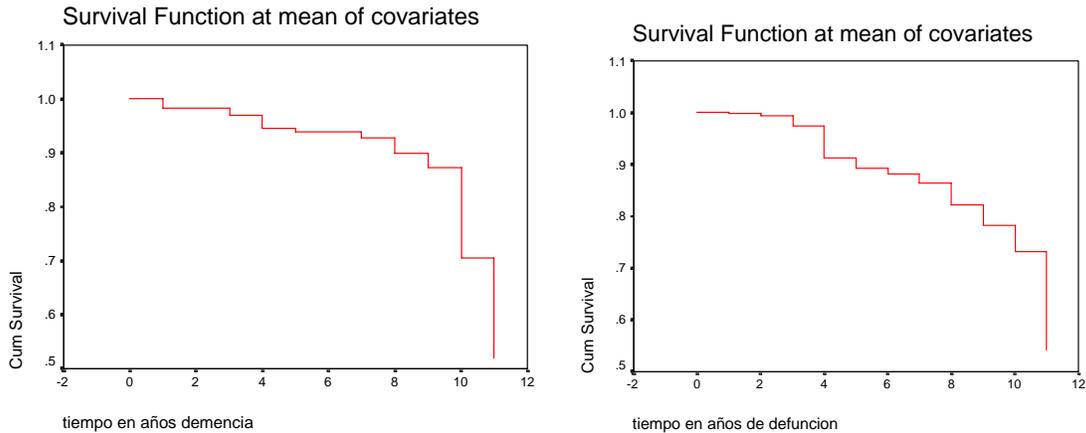


$p= 0.0246$ (Breslow)



$p= 0.0006$ (Breslow)

En el análisis de riesgos proporcionales de Cox (método stepwise), los factores de riesgo evaluados fueron, hipertensión arterial, diabetes mellitus, edad, y dislipidemia. El único factor estadísticamente significativo fue la edad $p < 0.0001$ IC 95% 1.10 – 1.20.



En cuanto a mortalidad, el análisis promedio de función de sobrevida con riesgos proporcionales de Cox, demostró que la edad y la presencia de demencia se asocian significativamente con defunción con $p < 0.0001$ (IC 95% 1.07-1.14) y $p < 0.0001$ (IC95% 1.04-1.12) respectivamente.

DISCUSIÓN

La transición entre envejecimiento normal y demencia es una de las grandes preocupaciones actuales de salud. Aunque el término de DCL ha se ha popularizado en los últimos años, su prevalencia y evolución no han sido totalmente evaluados. De acuerdo con diferentes estudios el DCL representa un estado de transición, en el que la pérdida de la memoria es el síntoma predominante y en el que los individuos portadores de este deterioro tienen mayor mortalidad y progresión a demencia a 5 años. Aun con lo heterogéneo que pudieran ser las diferentes categorías del DCL, las tasas de progresión a demencia no son sustancialmente diferentes en los diferentes subgrupos etiológicamente definidos; el deterioro parece ser muy prevalente y poco específico. En los diferentes estudios la tasa de conversión a demencia se refiere al porcentaje de muestra que es seguida en cada estudio. Sin embargo, no son estimados poblacionales y no pueden interpretarse como tasas de incidencia.

En nuestro estudio el diseño y análisis es de un estudio poblacional, por lo que los estimados obtenidos fueron densidad de incidencia e incidencia acumulada, lo que permite interpretarlos como tasas de incidencia. Sin embargo, existen varias consideraciones metodológicas y conceptuales que deben tomarse en cuenta al evaluar nuestros resultados; 1) aunque el número de participantes parece ser suficiente para tener un intervalo de confianza al 95%, la repetición de las encuestas sólo fue realizada en pocos pacientes, la gran mayoría de ellos se negaron a la repetición de evaluaciones. No obstante, al final del seguimiento logramos obtener por interrogatorio directo o indirecto, la situación final de la mayoría de los individuos. De cualquier manera nuestros resultados, especialmente el evento considerado como de desenlace (muerte, demencia) y la incidencia de DCL y demencia, pueden estar influidos por la poca colaboración de los sujetos participantes; y 2) el diagnóstico de DCL y demencia fueron realizados con base en los resultados de mini-mental y no por estudios neuropsicológicos completos, como hubiera sido deseable. Tratando de minimizar la variabilidad de nuestros resultados, establecimos un punto de corte para el mini-mental, tanto para demencia, como para DCL, determinado mediante curva ROC. Similar a los

hallazgos de otros estudios (84,85) nos encontramos que los valores del minimental con alta sensibilidad para la detección de DCL, tienen baja especificidad y viceversa, por lo que optamos por seleccionar aquellos con sensibilidad elevada. Por el contrario, mediante la misma curva encontramos que para los casos de demencia un puntaje de 21 en el mini-mental, tiene una sensibilidad superior al 88% y especificidad mayor al 90%. Aunque estos resultados pueden no ser aplicables a la población en general, son hasta donde sabemos, los primeros puntos de corte reportados en una comunidad de población Mexicana y no en medio hospitalario.

A diferencia de otros estudios, en el nuestro la prevalencia de DCL fue del 10%. En el estudio de salud cardiovascular (86) la prevalencia reportada fue de 19% en sujetos de entre 60 y 75 años de edad, y de 29% en sujetos mayores de 75 años, estas diferencias seguramente pueden explicarse porque en nuestra serie incluimos individuos de hasta 55 años, y porque se trata de una comunidad con características especiales; la gran mayoría de ellos son empleados o familiares de empleados gubernamentales y el nivel promedio de escolaridad es de primaria completa. De hecho llama la atención que sólo encontramos a un sujeto analfabeta, de un total de 734 evaluados. Diferentes estudios han mostrado que la prevalencia de DCL se asocia, entre otros factores con niveles educacionales bajos. (86,87) Nuestro estudio es el primero realizado en población Mexicana, desgraciadamente nuestros resultados difícilmente pueden generalizarse al resto de nuestra población, principalmente porque el nivel educativo y las características de la población estudiada.

La incidencia de DCL fue de 3.8 / 100 personas/año y la incidencia de demencia de 1.3 / 100 personas/año. Sin duda, uno de los principales factores que contribuyen en el desarrollo de DCL y demencia es la edad. Paykel y cols reportaron incidencia de 12-15/1,000 años persona en sujetos menores de 65 años y de 54 por 1,000 años/persona en sujetos mayores de 75 años. (40) En nuestro estudio el riesgo de desarrollar DCL se incremento de 14% en el tiempo cero a 56% en el tiempo 4; es decir 10 años después.

De manera similar el riesgo de demencia se incrementó de 3.8% en el tiempo cero a 26.3% en durante el tiempo 4 (también 10 años después). Lo cual implica por sí solo que el principal factor involucrado tanto en el desarrollo de DCL, como de demencia, es la edad y el tiempo de seguimiento.

Al igual que los resultados de otros estudios, los nuestros documentan la importancia de la valoración y diagnóstico temprano de estos individuos. La evidencia acumulada en los últimos años ha llevado a la Academia Americana de Neurología ha recomendar la detección y seguimiento de este tipo de individuos, por el mayor riesgo de desarrollar demencia. En nuestro estudio el riesgo de demencia en sujetos con DCL se incrementó gradual y progresivamente de acuerdo al tiempo de seguimiento; de 18% en el tiempo cero, a 26% en el tiempo 1,2, a 33% en el tiempo 2,3 y 46% el tiempo 3,4; que representa 10 años de seguimiento. Similar a otros estudios, la estimación de demencia después del diagnóstico de DCL parece incrementarse y estar en relación estrecha con el seguimiento de estos individuos. Los investigadores del Massachusetts General Hospital, siguieron durante 3 años a un grupo de sujetos con el diagnóstico cuestionable de demencia, y encontraron que en este grupo la progresión a demencia ocurrió con tasa de 6% por año. (59), mientras que otros estudios han encontrado que la progresión a demencia ocurre entre 12 y 80% de los casos. (59-68).

Los individuos con DCL tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer y probablemente de otras formas de demencia. Meyer y cols (88) en un estudio de seguimiento a 3 años, que incluía estudios de neuroimagen y minimal mental repetido; encontraron que de 27 sujetos que desarrollaron demencia vascular; 15 (55.6%) desarrollaron inicialmente DCL. Al igual que otros estudios (89,90) estos hallazgos sugieren que en algunos subtipos de demencia vascular, particularmente en aquellos causados por enfermedad de pequeños vasos cerebrales, la demencia puede estar precedida por DCL, con un curso y progresión similar a lo encontrado en los casos de enfermedad de Alzheimer. En nuestro estudio, intentamos hacer énfasis en los factores de riesgo vascular, y su asociación con el desarrollo de DCL o demencia y a pesar de que la prevalencia

de algunos factores de riesgo, principalmente hipertensión arterial fue elevada, no encontramos ninguna asociación, lo cual seguramente puede explicarse por la limitación de nuestro estudio en la realización de pruebas bioquímicas para la detección de factores de riesgo, tales como diabetes y dislipidemia. Estudios futuros en nuestra población tendrán que aclarar la asociación o interacción entre los diferentes factores de riesgo y el desarrollo de DCL y demencia.

Aunque encontramos casos considerados como DCL y que no progresaron a demencia, e incluso algunos mejoraron entre una evaluación y otra, es evidente que la progresión a demencia es mayor en estos casos y plantea la necesidad de su detección tan temprano como sea posible, con el objeto de facilitar estrategias terapéuticas o medidas generales, con el fin de detener un deterioro futuro. Aunque los hallazgos más consistentes y obvios de la literatura es que los sujetos con DCL tienen pronósticos variables, parece claro que en nuestro estudio que los principales predictores para el desarrollo de demencia son; el DCL, con incremento gradual con el tiempo de seguimiento, al igual que la edad y la escolaridad menor a 6 años. Hallazgos similares ha sido ya reportados en otros estudios (87,90). Y aunque especialmente el aspecto de educación es un tema de amplio debate, existen numerosos estudios que han encontrado que a menor escolaridad mayor riesgo de DCL y demencia. Estudios futuros seguramente aclararan el papel del nivel educativo en el desarrollo del deterioro mental.

La presencia de DCL especialmente el deterioro severo, de acuerdo con diferentes estudios, asocia con mayor mortalidad. Nguyen y cols. en un estudio de México-Americanos residentes de 5 diferentes estados de la Unión Americana, encontraron que aun cuando en el análisis estadístico se controlaron las características sociodemográficas, la comorbilidad, depresión y limitaciones funcionales de los individuos, la mortalidad a 5 años fue significativamente mayor en individuos con deterioro mental de moderado a severo y en general el deterioro cognoscitivo leve fue predictor de mortalidad. (92, 93)

Otros estudios no han logrado replicar estos hallazgos sobre todo cuando el tiempo de seguimiento es de pocos años. Como en otras poblaciones, en nuestra serie tanto la presencia de DCL y demencia fueron predictores de mortalidad a largo plazo. Más aún el DCL mostró mayor significancia estadística que la demencia sobre la mortalidad, lo cual no siempre se ha demostrado en otros estudios.

CONCLUSIÓN

La incidencia de demencia en la población estudiada es discretamente menor a lo reportado en otras poblaciones, al igual que el estimado de incidencia de DCL. La tasa de progresión a demencia a partir de DCL se incrementa gradualmente con el tiempo de seguimiento y los principales predictores tanto de DCL como de demencia, son la escolaridad menor a 6 años, y la mayor edad. Tanto el deterioro cognoscitivo leve como la demencia son predictores de mayor mortalidad en sujetos Mexicanos.

REFERENCIAS

1. Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MMB, Clarke M, Cooper B, et al. The prevalence of dementia in Europe: A collaborative study of 1980-1990 findings. *Int J Epidemiol* 1991;20:734-48.
2. Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, et al. Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population. The Framingham Study. *Neurology* 1993;43:515-19.
3. Katzman R, Fox PJ. The world-wide impact of dementia: projections of prevalence and costs. In: Mayeux R, Christen Y, eds. *Epidemiology of Alzheimer's disease: from gene to prevention*. Heidelberg: Springer-Verlag, 1999:1-17.
4. The Canadian Study of health and aging: risk factors for Alzheimer's disease in Canada. *Neurology* 1994;44:2073-80.
5. Dartigues J-F. The PAQUID epidemiological program on brain aging. EURODEM conference. Cambridge University, 1990.
6. Anonymous: Dementia- the quiet epidemic. *Br Med J* 1978;1:1-2
7. Schneider EL, Guralnik JM. The aging of America: Impact on health care cost. *J Am Med Assoc* 1990;263:2335-40.
8. Canadian study of health and aging. The Canadian Study of health and aging: study methods and prevalence of dementia in Canada. *Can Med Assoc J* 1994;150:899-913.
9. Eaton WW, Kramer M, Anthony JC, Dryman A, Shapiro S, Locke BZ. The incidence of specific DIS-DSMIII mental disorders: Data from the NIMH epidemiologic catchment area program. *Acta Psychiatr Scand* 1989;79:163-178.
10. Henderson AS. The epidemiology of Alzheimer's disease. *Br Med Bull* 1986;42:3-10.
11. Clayton D. The EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies of Alzheimer's disease: Some methodological considerations. *Int J Epidemiol* 1991;20(suppl2):S62-S64.
12. Breteler MMB, Claus JJ, Van Duijn CM, Launer LJ, Hoffman A. Epidemiology of Alzheimer disease. *Epidemiol Rev* 1992;14:59-82.

13. Heyman A, Wilkinson WE, Stanford JA, Helms MJ, Sigmon AH, Weinberg T. Alzheimer disease: a study of epidemiological aspects. *Ann Neurol* 1984;15:335-41.
14. French LR, Schuman LM, Mortimer JA, Hutton JT, Boatman RA, Christians B. A case-control study of dementia of the Alzheimer type. *Am J Epidemiol* 1985;121:414-421.
15. Amaducci LA, Fratiglioni L, Rocca WA. Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case-control study of an Italian population. *Neurology* 1986;36:922-31.
16. Chandra V, Philipose V, Bell PA, Lazaroff A, Schoenberg BS. Case-control study of late-onset probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1987;37:1295-1300.
17. Shalat SL, Seltzer B, Pidcock C, Baker EL Jr. Risk factors for Alzheimer's disease: a case-control study. *Neurology* 1987;37:1630-33.
18. Kokmen E, Beard CM, Chandra V, Offord KP, Schoenberg BS, Ballard DJ. Clinical risk factors for Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *Neurology* 1991;41:1393-97.
19. Hoffman A, Schulte W, Tanja TA. History of dementia and Parkinson's disease in first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1989;39:1589-92.
20. Broe GA, Henderson AS, Creasey H. A case-control study of Alzheimer's disease in Australia. *Neurology* 1990;40:1698-1707.
21. Graves AB, White E, Koepsell TD. A case-control study of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1990;28:766-74.
22. Kondo K, Yamashita I. A case-control study of Alzheimer's disease in Japan: association with inactive psychosocial behaviors. In: Hasegawa K, Homma A, eds. *Psychoeriatrics: biomedical and social advances*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1990:49-53.
23. van Duijn CM, Stijnen T, Hofman A. Risk factors for Alzheimer's disease: overview of the EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991;20(suppl 2):S4-S12.

24. van Duijn CM, Clayton D, Chandra V. Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991;20(suppl 2):S13-S20.
25. Rocca WA, van Duijn CM, Clayton D. Maternal and Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991;20 (suppl 2):S13-S20.
26. Mortimer JA, van Duijn CM, Chandra V. Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991;20(suppl 2):S28-S35.
27. Breteler MMB, van Duijn CM, Chandra V. Medical history and the risk of Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991;20(suppl 2):S36-S42.
28. Jorm AF, van Duijn CM, Chandra V. Psychiatric history and related exposures as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991;20(suppl 2):S42-S47.
29. Graves AB, van Duijn CM, Chandra V. Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991;20(suppl 2):S48-S57.
30. Graves AB, van Duijn CM, Chandra V. Occupational exposures to solvents and lead as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991;20(suppl 2):S58-S61.
31. van Duijn CM, Hofman A. Risk factors for Alzheimer's disease: the EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies. *Neuroepidemiology* 1992;11(suppl 1):106-113.
32. Collie A, Maruff P. The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroscience Biobehavioral REV* 2000;24:365-374)
33. Lind C, Mraz M, Wober C, et al. Early diagnosis of Alzheimer dementia? *J Neural Transm Suppl* 1991;33:53-58.
34. Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurología* 2000;15:93-101.
35. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Aging, memory and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 1997;9(supplw 1):65-69

36. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (a evidence based review). *Neurology* 2001;56:1133-1142.
37. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56:303–308
38. Shah S, Tangalos EG, Petersen RC. Mild cognitive impairment. When is a precursor to Alzheimer's disease? *Geriatrics* 2000;55:65-68.
39. Schröder J, Kratz B, Pantel J, et al. Prevalence of mild cognitive impairment in an elderly community sample. *J Neural Transm Suppl* 1998;54:51-59.
40. Paykel ES, Brayne C, Huppert FA, et al. Incidence of dementia in a population older than 75 years in the United Kingdom. *Arch Ge Psychiatry* 1994;51:325-332.
41. Bozoki A, Giordani B, Heidebrink J, et al. Mild cognitive impairment predicts dementia in non-demented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol* 2001;58:411-416.
42. Mortensen EL, Kleven M. A WAIS longitudinal study of the cognitive development during the life span from ages 50 to 70. *Dev Neuropsychol* 1993;9:115-30.
43. Schair KW. The Seattle longitudinal study: A thirty-five-year inquiry of adult intellectual development. *Gerontol* 1993;26:129-37.
44. Costa PT, McCrae RR. Psychological research in the Baltimore longitudinal study of aging. *Z Gerontol* 1993;26:138-41.
45. Busse EW. Duke university longitudinal studies of aging. *Z Gerontol* 1993;26:123-28.
46. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, et al. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impairment patients: a prospective longitudinal study. *Neurology* 1996;46:661-665)
47. Thomae H. Gerontological longitudinal studies. *Z Gerontol* 1993;26:119-22.
48. Thomae H. Die Bonner Längsschnittstudie (BOLSA). *Z Gerontol* 1993;26:142-50.

49. Coria F Clinical and molecular aspects of age-associated memory impairment. *Ann Med* 1994;26:85-88., Ritchie K, Touchon J. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet* 2000;355:225-8
50. Folstein MF, Folstein SE, Mc Hugh PR. Mini mental state: a practical method for grading cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatry Res* 1975;12:189-98.
51. Ganguli M, Belle S, Ratcliff G, et al. Sensitivity and specificity for dementia of population-based criteria for cognitive impairment: The movies project. *J Gerontol* 1993;48:M152-M161.
52. Kukull WA, Larson EB, Teri L, et al. The mini-mental state examination score and the clinical diagnosis of dementia. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1061-67.
53. Tangalos EG, Smith GE, Ivnik RJ, et al. The mini-mental state examination in general medical practice: clinical utility and acceptance. *Mayo Clin Proc* 1996;71:829-37.
54. Feher EP. Establishing limits of the MMSE. *Arch Neurol* 1992;49:87-92.
55. Mungas D, Marshall SC, Weldon M, Haan M, Reed BR. Age and education correction of mini mental state examination for English and spanish-speaking elderly. *Neurology* 1996;46:700-706.
56. Tangalos EG. The MMSE in general medical practice. *Mayo clinics proc* 1996;9:1829-37.
57. Becerra B, Ortega SH, Torner C. Validez y reproducibilidad del examen cognoscitivo breve (mini-mental state examination) en una unidad de cuidados especiales de un hospital psiquiátrico. *Salud mental* 1992;15:41-45
58. Devanand DP, Folz M, Gorlyn M. Questionable dementia: clinical course and predictors of outcome. *JAGS* 1997;45:321-328.
59. Daly E, Zaitchi D, Copeland M. Predicting conversion to Alzheimer's disease using standardized clinical information. *Arch Neurol* 2000;57:675-80.
60. Bowen J, Teri L, Kukull W. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet* 1997;349:763-65.
61. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991;41:1006-9.

62. Morris JC, Edland S, Clark C, et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:2457-65
63. Nielsen H, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Age-associated memory impairment- pathological memory decline or normal aging? *Scand J Psychol* 1998;39:33-37
64. Katzman R, Aronson M, Fuld P, et al. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol* 1989;25:317-324.
65. Jelic V, Johansson S-E, Almkvist O. Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;21:533-540.
66. Coria F, Gomez de Caso JA, Minguez L, et al. Prevalence of age-associated memory impairment and dementia in a rural community. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:973-976.
67. Christensen H, Henderson AS, Jorm AF, et al. ICD-10 mild cognitive disorder: epidemiological evidence on its validity. *Psychol Med* 1995;25:105-120.
68. O'Connor DW, Pollitt PA, Jones BJ. Continued clinical validation of dementia diagnosed in the community using the Cambridge mental disorders of the elderly examination. *Acta Psychiatrica Scand* 1991;83:41-45.
69. Ritchie K, Artero S. Classification criteria for mild cognitive impairment. A population-based validation study. *Neurology* 2001;56:37-42.
70. Rodríguez SJ, Cantú BC, Sosa EP, Reynoso MJ, Zuckerman DF, Barinagarrementeria AF. Prevalencia de aterosclerosis carotídea en una población de la Ciudad de México. *Arch Inst Cardiol Mex* 1998;68:44-50.
71. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical manual of mental disorders. Fourth edition. Washington, DC. American psychiatric association:1994.
72. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cumings J, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS_AIREN International workshop. *Neurology* 1993;43:250-59.
73. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multiinfarct dementia; a cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1978;2:207-9

74. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;278:1449-1454.
75. Goldberg I, Mosca L, Piano M, Fisher E. Wine and your heart: a science advisory for healthcare professionals from the Nutrition Committee, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Cardiovascular Nursing of the American Heart Association. *Stroke* 2001;103:591-594.
76. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
77. Feher EP. Establishing limits of the MMSE. *Arch Neurol* 1992;49:87-92
78. Griogoleto F, Zappala G, Anderson D, Lebowitz B. Norms for the Mini-Mental State examination in a healthy population. *Neurology* 1999;53:315-320.
79. Mungas D, Marshall SC, Weldon H, et al. Age and education correction of MMSE for English and Spanish-speaking elderly. *Neurology* 1996;46:700-706.
80. Zaudig M, Mittelhammer J, Hiller W, Pauls A, Tora C, Morinigo -A, et al. SIDAM-A structured interview for the diagnosis of dementia of the Alzheimer type, multi-infarct dementia and dementias of other aetiology according to ICD 10 and DSM III-R. *Psychological Medicine* 1991;21:225-36.
81. Sosa OAL. Valoración neuropsicológica de un grupo de ancianos de la ciudad de México, hacía la estandarización del SIDAM. Tesis de maestría en ciencias médicas. UNAM 1992.
82. Sosa OAL, Trujillo SZ. SIDAM. Estándares para su aplicación en México. En prensa
83. Kleimbaum. *Epidemiologic Research*. Lifetime Learning publications, 1982.
84. Tang-Wai D, Knopman D, Edland S, Smith G, et al. Comparison of the short test of mental status and the mini-mental state examination in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2003;60:1777-1781.
85. Stirling J, Xu G, Thornby J, Chowshury M, Quach M. Is mild cognitive impairment prodromal of vascular dementia like Alzheimer's disease?. *Stroke* 2002;33:1981-1985.

86. Lopez O, Jagust W, DeKosky S, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Arch Neurol* 2003;60:1385-89.
87. Lopez O, Jagust W, Becker J, DeKosky S, Fitzpatrick A, Breitner J, et al. Risk factors for mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. Part 2. *Arch Neurol* 2003;60:1394-99.
88. Meyer JS, Xu G, Thornby J, Chowdhury MH, Quach M. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? *Stroke* 2002;33:1981-85
89. Erkinjuntti T. Vascular dementia: an overview. In O'Brien J, Bruns L, eds. *Dementia*. 2nd ed. London, UK. Arnold Press 2000:623-634
90. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 2002;59:1594-99.
91. Meyer JS, Rauch G, Rauch RA, Haque A. Risk factors for cerebral hypoperfusion, mild cognitive impairment and dementia. *Neurobiol Aging* 2000;21:161-69.
92. Nguyen HT, Black S, Ray L, Espino D, Markides K. Cognitive impairment and mortality in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:178-183.
93. Bruce ML, Hoff RA, Jacobs SC. The effects of cognitive impairment on 9-year mortality in a community sample. *J Gerontol* 1995;50B; P289-P296
94. Bassuk SS, Wypij D, Bekman LF. Cognitive impairment and mortality in the community-dwelling elderly. *Ann J Epidemiol* 2000;151:676-688.