



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E  
INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
“SALVADOR ZUBIRÁN”**

**FACTORES ASOCIADOS AL ENVEJECIMIENTO  
COGNOSCITIVO SIN DEMENCIA: UN ESTUDIO LONGITUDINAL**

**T E S I S  
QUE PRESENTA**

**ALEJANDRO FUENTES CANTÚ**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA MAESTRÍA EN:**

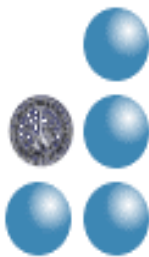
**CIENCIAS MÉDICAS**

**TUTOR:**

**DR. LUIS MIGUEL FRANCISCO GUTIÉRREZ ROBLEDO**

**COTUTOR:**

**DRA. SILVIA MEJÍA ARANGO**



**MÉXICO, D.F.**

**MARZO 2009**



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.

# ÍNDICE

## **RESUMEN**

## **ANTECEDENTES**

DESEMPEÑO COGNOSCITIVO ESTABLE A TRAVÉS DEL ENVEJECIMIENTO

DISMINUCIÓN DEL DESEMPEÑO COGNOSCITIVO

REVERSIÓN O MEJORÍA A UN ESTADO NORMAL DE FUNCIONAMIENTO

COGNOSCITIVO DEFINICIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

## **HIPÓTESIS**

## **OBJETIVOS**

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

DISEÑO DEL ESTUDIO

PARTICIPANTES

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

PROCEDIMIENTOS

INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

TAMAÑO DE MUESTRA

PODER ESTADÍSTICO DE LA MUESTRA

VARIABLES A MEDIR

VARIABLES DEPENDIENTES

VARIABLES INDEPENDIENTES

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

## **RESULTADOS**

EVALUACIÓN BASAL DURANTE EL TIEMPO O MOMENTO UNO

DISTRIBUCIÓN DE GRUPOS SEGÚN EVOLUCIÓN DEL DIAGNÓSTICO

COGNOSCITIVO

FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE

EVOLUCIÓN

VARIABLES DE SALUD EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE EVOLUCIÓN  
PERFIL DEL DESEMPEÑO COGNOSCITIVO DE LOS DIFERENTES GRUPOS DE  
EVOLUCIÓN  
PERFIL DEL DESEMPEÑO COGNOSCITIVO DE LOS GRUPOS CON  
ESTABILIDAD DIAGNÓSTICA  
**DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**  
**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## **RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN:** Es innegable que tenemos más adultos mayores en la sociedad mexicana. La relevancia del tema es tal que no hay programa médico que pueda soslayarlo e intentar tener éxito. En la medida que logremos vivir más años funcionalmente independiente, ponderaremos el éxito de todos esfuerzos de la ciencia por vivir más. Así, detallar las enfermedades que lastran la autonomía del adulto mayor para poder tratarlas y cuando no es posible como en el caso de las demencias, prevenirlas; dio origen a que en esta tesis buscáramos caracterizar envejecer sin demencia y los factores asociados.

**OBJETIVO:** Analizar la relación entre los factores sociodemográficos y la evolución en el estado cognoscitivo de un grupo de sujetos adultos mayores sin demencia y analizar la relación entre el estado de salud basal y la evolución en el estado cognoscitivo de un grupo de sujetos adultos mayores sin demencia.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** de la base de datos de la clínica de memoria del Servicio de Geriatría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) se encontraron pacientes sin demencia que tuvieran evaluación clínica y cognoscitiva completa. Se contactaron e invitaron, a participar en el estudio, una vez firmado un consentimiento informado se evaluaron a adultos mayores en el INCMNSZ. En ambas evaluaciones, estos fueron clasificados en: normales y deterioro cognoscitivo leve (DCL) de acuerdo a criterios pre-establecidos en las pruebas NEROPSI y Blessed. Se excluyeron los pacientes no localizables, fallecidos o que rechazaron la invitación a participar.

**RESULTADOS:** en el año 2003 se evaluaron 139 sujetos sin demencia (101 normales y 38 DCL) con un promedio de edad  $75.9 \pm 6.3$  años, con una escolaridad de  $6.2 \pm 5.6$  años, divididos en hombres 34% y mujeres 66%. Cuatro años más tarde se evaluaron 112 sujetos. El porcentaje de conversión a demencia fue de 7% de los sujetos. De los normales, el 4% convirtió a demencia. La reversión a la normalidad ocurrió en 2 sujetos con DCL. La evolución hacia un estado de deterioro se dio en el 20%. La estabilidad en el diagnóstico de los sujetos con DCL y normales fue de 87 y 77% respectivamente. En sus características sociodemográficas, los grupos que permanecen estables cumplieron con escolaridad promedio de 6 y los que evolucionaron a DCL tenían escolaridad promedio de 4 con mayor número de analfabetas. En el análisis de regresión la presencia de analfabetismo incrementó 4 veces el riesgo de evolucionar hacia un estado de DCL (OR= 4.12, IC=95%, 1.17-14.66; P=0.03). En los antecedentes de salud, los que evolucionaron de normalidad a DCL tienen una mayor proporción de sujetos con diabetes mellitus (DM2) e hipertensión (HAS), siendo esta última la que mostró diferencias en el análisis univariado. En el análisis multivariado se encontró que ambas comorbilidades representaban de manera individual un mayor riesgo para la conversión a DCL, siendo levemente mayor el que confiere la DM2: 4.5 (IC 95%, 1.42-14.3; P=0.01) que la HAS 4.31 (IC 95%, 0.89-20.63; p=0.07). En el modelo de regresión logística con las tres variables (analfabetismo, DM2 e HAS) que habían representado de forma individual un mayor riesgo para la conversión a DCL, se encontró que la DM2 y la HAS conformaban el modelo, mientras que el analfabetismo quedaba por fuera. (DM2: OR 3.51, IC 95%, 1.03-11.58; p=0.04; HAS: OR 2.8, IC 95%, 0.73-10.65; p=0.13).

**CONCLUSIÓN:** Baja escolaridad en el adulto mayor confiere mayor riesgo de progresar de un estado cognoscitivamente normal a un estado con DCL. Esto se hace más evidente cuando hay analfabetismo. Padecer hipertensión arterial sistémica y/o diabetes mellitus tipo 2 confiere mayor riesgo de progresar de un estado cognoscitivamente normal a un estado con DCL. Un perfil cognoscitivo caracterizado por merma en la atención se asocia a una progresión de un estado normal uno con DCL.

## **ANTECEDENTES**

### **A. DESEMPEÑO COGNOSCITIVO ESTABLE A TRAVÉS DEL ENVEJECIMIENTO**

Durante el envejecimiento se observan cambios en el desempeño cognoscitivo que son inherentes a este proceso fisiológico, es decir existe una disminución normal en las funciones cognoscitivas. Aún y cuando estos cambios se han visto en diversas condiciones experimentales, el efecto del envejecimiento sobre este desempeño no es idéntico en todos sus aspectos (Verhaeghen et al., 1992). Hablamos de un funcionamiento cognoscitivo estable durante la vejez cuando el desempeño que el sujeto tiene a través del tiempo se mantiene en parámetros esperados para su edad y sin mostrar tendencia hacia la merma del desempeño cognoscitivo.

Este grupo de sujetos que permanece cognoscitivamente estable lo conforman aquellos que permanecen con un desempeño cognoscitivo normal y el grupo de sujetos que permanecen en un deterioro cognoscitivo leve (DCL). Este segundo subgrupo representa la evidencia del bajo funcionamiento cognoscitivo que tiene algunos sujetos a los largo de la vida. Al ser evaluados, estas personas con perfil cognoscitivo bajo cumplen con criterios para DCL sin que verdaderamente muestren merma al estado previo (Daly et al., 2000; Petersen et al., 1999; Petersen et al., 2001; Petersen et al, 2003). En cuanto a la prevalencia, el estudio de la Universidad de Columbia (Manly et al., 2008), es el que reporta la cifra de estabilidad más alta después de un promedio de 4.7



años de seguimiento, el 47% de los sujetos clasificados como DCL seguían reteniendo su diagnóstico.

Las variaciones en el perfil cognoscitivo observado durante un envejecimiento sin demencia ya han sido detalladas en la literatura y a continuación se tratan.

### **Funcionamiento cognoscitivo**

A la fecha, el conocimiento que explica el funcionamiento cognoscitivo puede apreciarse bajo dos perspectivas (Tulving et al., 1995).

- Perspectiva funcional: se basa en el procesamiento de la información y describe este proceso en términos de proceso de operación: codificación, almacenamiento y recuperación.
- Perspectiva por sistemas: se apoya en las neurociencias y neuropsicología y clasifica a la memoria en sistemas. Esta nace a partir de sintomatología en pacientes con lesiones del sistema nervioso central y experimentos con animales y hace distinción entre los sistemas de memoria declarativa y no declarativa y de los sistemas de memoria semántica y episódica.

### **Procesos cognoscitivos durante el envejecimiento**

El impacto de envejecer sobre el proceso cognoscitivo se puede contextualizar bajo cuatro vertientes (Light et al., 1991).

- Falla en el uso de estrategias y monitoreo de la memoria.
- Debilitamiento en la codificación semántica por problemas en la comprensión del lenguaje.
- Fallas en la recuperación (opuesto a una recuperación automática e inconsciente).
- Merma atencional o enlentecimiento cognoscitivo.

A la fecha ninguna de estas explicaciones ha arrojado suficiente evidencia para explicar el patrón cognoscitivo de un adulto mayor funcionalmente íntegro (Light et al., 1991). Sin embargo este ordenamiento de ideas ha generado hipótesis relevantes (Craik et al., 1992). Una perspectiva funcional sugiere que los cambios en el desempeño cognoscitivo relacionados con la edad ocurren en tareas dependientes de iniciativa propia y procesos demandantes de gran esfuerzo (por ejemplo la memoria libre), mientras que aquellas tareas que involucran apoyo externo (por ejemplo la memoria por reconocimiento) muestran menor merma en su desempeño ante el envejecimiento (Huppert et al., 1991).

### **Memoria primaria, secundaria y de trabajo.**

De acuerdo al momento preciso, en el desempeño cognoscitivo se pueden distinguir varios periodos, y esta distinción es compartida por las dos perspectivas del funcionamiento cognoscitivo mencionadas (por sistemas y funcional). La memoria primaria (memoria de corto plazo) comprende la conciente retención de información durante periodos cortos de tiempo. La memoria secundaria (memoria de largo plazo) se

refiere a esa información que en forma inconciente el individuo guarda y es recuperable tiempo después. El término memoria de trabajo está íntimamente relacionado con la memoria primaria, y se refiere a la capacidad de atención para simultáneamente guardar y procesar información durante el funcionamiento cognoscitivo. Los efectos del envejecimiento sobre la memoria han sido principalmente evidenciados en la memoria secundaria. Sin embargo aunque la memoria primaria se preserva, la memoria de trabajo se ve afectada. Esta disociación ha sido explicada por el componente de memoria secundaria que engloba la memoria de trabajo (Crack et al., 1992). La memoria de trabajo se compone de varios componentes (Baddeley et al., 1992): un sistema ejecutivo central que es alimentado por sistemas específicos que permiten retención temporaria de información. Se ha sugerido que esta relación sufre mermas específicas, mientras que la capacidad de almacenamiento se conserva intacta durante el envejecimiento (Van der Linden et al., 1994).

### **Memoria declarativa y no declarativa.**

En el funcionamiento cognoscitivo bajo la perspectiva por sistemas, la memoria secundaria se clasifica en declarativa (explícita) y no declarativa (implícita). La memoria declarativa o explícita es la recolección conciente de hechos e información compilada durante el aprendizaje. La memoria no declarativa o implícita y también llamada de procedimiento, es aquella involucrada con habilidades aprendidas u operaciones cognitivas modificables que no son manifiestas mediante una recolección conciente, sino a través del desempeño que puede ser modificado por el individuo. En ella encontramos

la memoria de condicionamiento simple y la memoria de primicia (identificación inconsciente de un reactivo anteriormente percibido) (Squire et al., 1993). Otros autores, (Tulving et al., 1992) proponen que la memoria de primicia constituye un subsistema propio: memoria perceptual. Algunos autores (Craick et al., 1992) sugieren que la memoria declarativa se ve notoriamente afectada por el envejecimiento y mientras que la memoria no declarativa solamente en forma marginal. Por su parte la memoria de primicia o perceptual se afecta en forma mínima y menor que los cambios observados en la memoria libre (La Voie et al., 1994).

### **Memoria semántica y episódica.**

La memoria declarativa ha sido a su vez dividida en semántica y episódica (Tulving et al., 1992). La memoria episódica es aquella relacionada con eventos autobiográficos y contextos de algún momento en particular. Las pruebas típicas de memoria de recuerdo libre, recuerdo con claves y recuerdo a través de reconocimiento echan mano de esta memoria. Un apartado especial de esta memoria lo compone la memoria de fuente o contexto (recolección de la fuente o contexto a través del cual fue adquirida esta información) (Schacter et al., 1994). La memoria semántica incluye conocimiento general sobre todo aquello no asociado con situaciones específicas de aprendizaje. El impacto de la edad sobre la memoria episódica es evidente, mientras que en la semántica se hace evidente solamente si la tarea por desarrollar involucra procesos conceptuales o inferenciales (Craik et al., 1992). Además, el impacto de edad ha sido notoriamente marcado en la memoria de fuente o contexto (Spencer et al., 1995). Algunos autores

(Schacter et al., 1994) han sugerido que este importante impacto es el reflejo de las dificultades en la recolección de aspectos perceptuales de episodios.

## **B. DISMINUCIÓN PROGRESIVA DEL DESEMPEÑO COGNOSCITIVO A TRAVÉS DEL ENVEJECIMIENTO**

El proceso de envejecimiento cognoscitivo representa un continuo que puede ir desde la disminución normal de las funciones cognoscitivas que ya fueron tratadas en apartado anterior, y hasta la pérdida progresiva y patológica de ellas, denominada demencia.

Los límites que separan las etapas de este continuo representan un reto para definir, especialmente aquel intermedio entre la normalidad y la demencia. Por el riesgo que representa para la aparición de demencia, esta etapa de transición ha recibido especial atención. De manera general ha sido llamado: trastorno cognoscitivo sin demencia ya que los pacientes presentan un cuadro de disminución de sus funciones cognoscitivas sin que cumplan criterios para ser clasificados como demencia. Hoy día este término se ha afinado y a este momento intermedio o de transición le llamamos deterioro cognoscitivo leve (DCL).

### **Trastorno cognoscitivo sin demencia**

El trastorno cognoscitivo sin demencia se puede caracterizar bajo dos proyecciones. La primera como una consecuencia propia del envejecimiento cerebral que afecta levemente el desempeño en las actividades de la vida diaria pero que se encuentra dentro de los límites del envejecimiento normal (Crook et al., 1986; Levy et al., 1994) y la

segunda como un mero estado patológico caracterizado por una desviación del proceso normal de envejecimiento cognoscitivo y que puede evolucionar hacia un estado demencial (Petersen et al., 200; APA, 1994).

En el primer grupo de caracterización está la propuesta del Instituto de Salud Mental de los Estados Unidos. En el año 1986, propuso el término “Trastorno de memoria asociado a la edad” [Age-associated memory impairment AAMI] (Crook et al., 1986) para referirse a los cambios en la memoria con al edad. Este constructo recibió críticas por su amplio contenido e incluir un punto de corte a los 50 años haciendo a la entidad muy amplia (Grut M et al., 1993). Además, la comparación entre adultos jóvenes como referente objetivo de la existencia o no de alteración en la memoria lleva a sobre incluir pacientes, al grado que hasta un 90% de adultos mayores normales cumplirían con los criterios propuestos (Smith et al., 1991).

Otro de los términos propuestos para detallar este estado dentro de los límites de cognoscimiento normal es el “Deterioro cognoscitivo asociado a la edad” [Age-cognitive decline AACD] (Levy et al., 1994), el cual comprende alteraciones leves en múltiples dominios cognoscitivos que no son de severidad suficiente para ser considerado demencia.

Dentro del grupo de constructos que asocian al déficit cognoscitivo subclínico con un estado patológico, tenemos la definición propuesta por la Asociación de Psiquiatría Americana (APA, 1994), en el Manual diagnóstico u estadístico de los trastornos

mentales [DSM IV]. Aquí se utiliza el término: “Desorden neurocognoscitivo leve” para referirse al desarrollo de un trastorno en desempeño cognoscitivo secundario a una condición médica general. Buscando describir un estado de proceso patológico en curso, en el año 1999 se acuñó el término Deterioro cognoscitivo leve (DCL) [Mild cognitive impairment MCI] (Petersen et al., 1999). Este término describe a los sujetos con un trastorno cognoscitivo que no es suficientemente severo como para recibir el diagnóstico de demencia y que incluye los siguientes criterios diagnósticos:

- Queja de memoria corroborada por al menos un informante
- Trastorno objetivo de la memoria
- Funcionamiento cognoscitivo general normal
- Actividades de la vida diaria íntegras
- Ausencia de demencia

Aquí se considera al DCL como una etapa dentro de un continuo entre envejecimiento normal y la demencia, donde es posible que el desempeño refleje el periodo final del funcionamiento cognoscitivo o constituya una indicación temprana de un proceso patológico en curso (Petersen et al., 2003).

El término DCL y sus criterios han sido adoptados por diferentes grupos de investigación e incluidos como una de las guías que la Academia Americana de Neurología recomienda para la detección de sujetos con DCL en estudios poblacionales (Petersen et al., 2001). Sin embargo, la definición operacional de cada uno de los criterios ha sido controversial en contextos clínicos y de investigación (Ritchie et al., 2001) y



probable origen de tan variados resultados sobre la prevalencia o tasa de conversión a demencia del DCL. Según el doctor R. Petersen y su equipo de trabajo de la Clínica Mayo en los Estado Unidos (Petersen et al., 2001), los criterios son clínicos, lo que supone que su correcta aplicación comprende trabajo multidisciplinar con: neurólogos, neuropsicólogos, geriatras y enfermeras. A continuación se detalla la manera como se definen cada uno de lo criterios clínicos.

1. La queja subjetiva de memoria debe de obtenerse directamente del paciente y su cuidador.
2. El trastorno objetivo de la memoria debe evaluarse a través de pruebas que midan el recuerdo diferido de una lista de palabras o de una figura (memoria libre). La decisión sobre si hay o no una alteración deberá hacerse observando el perfil cognoscitivo en donde la función de la memoria debe de estar fuera del rango en el que se encuentran las demás funciones. El análisis grupal de todos los sujetos clasificados con trastorno objetivo de la memoria ha demostrado que en promedio, los individuos se encuentran 1.5 desviaciones estándar por debajo del nivel normal.
3. El funcionamiento cognoscitivo general normal se define también de manera clínica. No puede haber una alteración en otras funciones cognoscitivas que le haga pensar al clínico en un déficit significativo. Al igual que con la memoria, del análisis grupal se desprende que estas funciones pueden estar levemente por debajo del nivel normal lo cual equivale a 0.5 desviaciones estándar por debajo del nivel normativo.
4. Las actividades de la vida diaria se consideran intactas a partir de la información de la historia clínica reportada por el paciente y un cuidador. El clínico debe juzgar si el cambio que se informa sobre el estilo de vida se debe a una alteración cognoscitiva o

a problemas físicos y si estos son de suficiente magnitud como para representar un estado patológico.

5. El sujeto no debe cumplir criterios diagnósticos para demencia, lo cual se decide en forma posterior a la evaluación de la memoria, de la cognición general y de las actividades de la vida diaria. Se pueden emplear criterios del DMS IV para demencia (APA, 1994) o los de NINCDS-ADRD para Enfermedad de Alzheimer (McKhann et al., 1994).

La aplicación de estos criterios en investigaciones realizada por diversos grupos de investigación ajeno a los creadores, ha sido variable e inclusive con modificaciones sustanciales. En general, se observa un patrón común en el cual la mayor parte de las diferencias se deben al uso variado de instrumentos para evaluar cada uno de los aspectos incluidos en los criterios: memoria, estado cognoscitivo general y actividades de la vida diaria. En el caso de los estudios poblacionales y retrolectivos, se emplean particularmente criterios cuantitativos o clinimétricos donde a partir de su análisis se pretende identificar grupos de sujetos con características específicas.

Todas las dificultades hasta aquí plasmadas en la definición operacional de esta entidad, llevó al grupo de la clínica Mayo en Rochester a un seguimiento de 270 sujetos durante 15 años (Petersen et al., 2001; Petersen et al., 2003) que permitió elaborar una clasificación de DCL apoyada en los diferentes subtipos de perfil cognoscitivo. El primer subtipo es el DCL amnésico donde se presenta un déficit predominantemente de la memoria sin alteraciones en otras funciones cognoscitivas. El segundo subtipo es el DCL

de múltiples dominios que se caracteriza por presentar una alteración leve en la memoria y en otras funciones cognoscitivas como puede ser el lenguaje y la función ejecutiva. El último subtipo se caracteriza por presentar un déficit predominantemente en alguna función diferente de la memoria, mientras que esta se encuentra conservada (Petersen et al., 2003).

Los sujetos con DCL tienen principalmente queja de memoria aunque también muestran déficit en lenguaje (Kluger et al., 1997), en orientación (Wolf et al., 1998) y en la praxias (Kluger et al., 1997). Aunque existe evidencia de que el subtipo amnésico puro puede existir en un contexto clínico (Petersen et al., 1999) esto ocurre rara vez cuando se evalúan a través de pruebas los diferentes dominios cognoscitivos. El aislamiento de un subtipo amnésico puro basado en métodos de evaluación neuropsicológicas es por sí mismo altamente cuestionable debido a que las pruebas de memoria implican otras funciones además de la memoria.

### **Prevalencia del deterioro cognoscitivo leve**

La prevalencia del DCL es cercana al doble de todas las formas de demencia, se asocia con un incremento del riesgo de desarrollar demencia, con tasas que van del 3 al 26.6% por año, cuando se compara contra controles sanos en los que el desarrollo de demencia va del 1 al 2 % por año (Petersen et al., 2001; Shah et al., 2000). Sin embargo, los estudios de prevalencia de DCL han producido datos inconsistentes debido a la falta

de uniformidad en los criterios aplicados, a diferencias en las muestras y a los variados instrumentos diagnósticos aplicados.

Una de las cifras más bajas que se ha reportado fue la un estudio hecho en Segovia, España donde documentan en sujeto mayores de 40 años una prevalencia del 3.6% y en mayores de 65 años una prevalencia de 7.1% (Coria et al., 1993). Un estudio francés, documentó una prevalencia del 3% en mayores de 60 años cuando aplicaban los criterios diagnósticos de Petersen y de un 20.9% aplicando los criterios de AACD de Levy (Ritchie et al., 2001). En estudios posteriores las variaciones en la prevalencia han persistido, a saber: en Finlandia, 26.6% (Hanninen et al., 1996), en Canadá, 16.8% (Gram et al., 1997), en Alemania, 23.5% (Schroeder et al., 1998), en Italia 10.7% (Di Carlo et al., 2000), en Indianápolis 23.4% (Unverzagt et al., 2001), India 14.9% (Manly et al., 2008), y un prevalencia del 10 al 13% en población hispana emigrante a Estados Unidos de América (Manly et al., 2008). En población nonagenaria existen muy pocos reportes sobre el DCL, recientemente se estudió una cohorte en Italia (DiCarlo et al., 2007) con un promedio de edad de 96.4 años y se encontró que el 32.2% cumplían criterios para DCL según lo propuesto por la Clínica Mayo y 5.9% cumplían criterios para deterioro cognoscitivo sin demencia.

### **Disminución progresiva de la función cognoscitiva**

Al describir este fenómeno es importante conceptualizar que el grupo que progresa a un estado inferior de funcionamiento cognoscitivo lo comprenden aquellos que estando

en un estado cognoscitivamente normal merman su función hacia un DCL o demencia además de aquellos que estando en un DCL progresan a demencia.

En el estudio de Indianápolis (Unvergazt et al., 2001) se reportan las siguientes cifras después de 18 meses de seguimiento a sujetos sin demencia: 26% convirtieron a demencia, 50% mantuvieron el diagnóstico de DCL y 24% mantuvieron un estado normal.

En el Hospital General de Massachussets (Daly et al., 2000) se dio seguimiento durante 3 años a un grupo de sujetos normales y a otro grupo con DCL. En sus resultados encontraron cinco grupos: 1. Grupo normal: convirtieron a DCL el 23.8%, 2. Grupo dudoso: 73% mantuvieron el estado de DCL, 3. Grupo convertidor: 19% cumplió con criterios para enfermedad de Alzheimer (EA) según NINCDS/ADRDA, 4. Grupo convertidor a demencia no EA: 2.4% de los que convirtieron a algún tipo de demencia diferente a EA, y 5. Grupo fluctuante: 4.9% de los sujetos cumplieron criterios de normalidad.

Según estudio de la clínica Mayo en los Estados Unidos (Petersen et al., 2001), la probabilidad que tiene un sujeto con DCL de desarrollar demencia es del 10% a 15% anual (tasa de conversión anualizada) en comparación con sujetos normales donde la conversación a demencia es de 1 a 2% anual.

Las variaciones en las tasas de conversión de DCL a demencia reportadas por los diferentes estudios van del 6 al 26%. El estudio de Indianápolis (Unverzagt et al., 2001) reporta una tasa de conversión de 26%; un estudio en Canadá reporta un 13.5% (Tierney et al., 1996), un estudio en la Universidad de Culumbia el 12.3% (Devanand et al., 1997), un estudio en Seattle el 12.3% (Bowen et al., 1997), un estudio en el hospital de Massachussets el 6% (Daly et al., 2000), un estudio en Francia reporta el 6% (Ritchie et al., 2000) y otro en la clínica Mayo en Rochester el 12% (Petersen et al., 1999; Petersen et al., 2000; Petersen et al., 2003).

Una explicación a tan diversos resultados es el variado origen clínico y/o poblacional de la muestra analizada. Así, las tasas de conversión a demencia son mayores en individuos que utilizan servicios médicos que en aquellos captados en la comunidad (Bruscoli et al., 2004).

### **Factores asociados con la disminución progresiva de la función cognoscitiva.**

En innumerables estudios se ha estudiado la asociación entre la disminución del funcionamiento cognoscitivo y la demencia con las enfermedades que son consideradas factores de riesgo vascular (hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia) y la depresión. Por su parte, factores sociodemográficos como el género, la edad y la escolaridad han sido también evaluados en función a esta entidad (disminución progresiva de la función cognoscitiva). A continuación se detalla cada una de estas entidades y el rol que juegan.

## **-Hipertensión Arterial Sistémica (HAS)**

La evidencia que señala una relación entre la presión arterial y la función cognoscitiva en los adultos mayores sugiere que la HAS es un factor de riesgo para presentar alteraciones en la función cognoscitiva en los adultos mayores (Glynn et al., 1999).

Un estudio (Meyer et al., 1999) evidenció como en un grupo de sujetos que convirtió a demencia había un mayor porcentaje de sujetos con HAS (35-78%) y demostró en su análisis de regresión logística como esta enfermedad fue el principal factor predictor de deterioro cognoscitivo. Otros estudios, han encontrado a la HAS como un factor de riesgo para desarrollar demencia vascular, aparentemente secundario a la aparición de pequeñas y grandes embolias (Tatemichi et al., 1990). Launer y sus colaboradores (Launer et al., 2000) mostraron que cifras elevadas de presión arterial en adultos sin tratamiento antihipertensivo, aumenta el riesgo de desarrollar demencia durante su vejez.

Sin embargo, la evidencia obtenida en distintos estudio y a través de variadas metodologías ha sido contradictoria (Chengxuan et al., 2005). Algunos estudios de tipo transversal han demostrado una asociación inversa entre la presión arterial y la prevalencia de demencia y Enfermedad de Alzheimer (EA), mientras que estudios longitudinales arrojaron resultados no concluyentes que predominantemente dependían de la edad en la cual la presión arterial fuera medida. Algunos estudios sugieren que la

HAS durante la vida adulta joven es un factor de riesgo para tener un desempeño cognoscitivo disminuido y demencia durante la vejez, y que una presión diastólica baja más una presión sistólica muy alta en adultos mayores podría asociarse con desarrollo subsecuente de demencia y EA. Estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados no han probado suficiente evidencia sobre el factor protector del uso de antihipertensivos y el riesgo de desarrollar demencia y deterioro cognoscitivo secundario a procesos embólicos. Ante esta situación, se cree que la aterosclerosis resultante de HAS y que la hipoperfusión cerebral resultante de aterosclerosis, podrían ser las rutas biológicas que unan tanto a la HAS durante la vida adulta joven y a las hipotensión durante la vejez como explicación de disminución del desempeño cognoscitivo y demencia durante la vejez (Chengxuan et al., 2005).

### **-Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)**

Padecer DM2 durante la vida adulta joven representa un riesgo para presentar declive en la función cognoscitiva (Strachan et al., 2008) y cualquier tipo de demencia (Okereke et al., 2008). Un estudio documentó como las mujeres diabéticas tienen una función cognoscitiva menor que las no diabéticas (Gregg et al., 2000).

Un estudio (Meyer et al., 2000) evidenció como en un grupo de sujetos que convirtió a demencia habían un mayor porcentaje de sujetos con DM2 (4.4%-17%) aunque en el análisis de regresión logística esta enfermedad no predijo de manera



independiente el deterioro cognoscitivo. Por otro lado, estudios no han logrado establecer la relación entre padecer DM2 y EA (Arvanitakis et al., 2006).

Lo que ha quedado bien establecido a la fecha, es como pobres controles metabólicos en diabéticos como hiperglicemia sostenida o presencia de episodios hipoglicémicos severos han sido asociados a reducción de la función cognoscitiva (Liakishev et al., 2006). La relación que existe entre esta enfermedad y el desempeño cognoscitivo es compleja. La glucosa se necesita para completar las funciones cognoscitivas. Sin embargo la relación entre la glucosa y el desempeño cognoscitivo sigue una curva en forma de “U”, donde el desempeño cognoscitivo es subóptimo bajo hiperglucemia e hipoglucemia. Además, la DM2 junto con otras condiciones comorbidas como la HAS, aterosclerosis, y concentraciones de insulina anormales, pueden afectar la capacidad cognoscitiva bajo varios mecanismos (Kumari et al., 2000).

Por otro lado en función a la temporalidad del daño de la DM2 sobre las habilidades cognoscitivas, estudios recientes (Biessles et al., 2008) han postulado a los extremos de la vida como momentos cruciales; en la infancia cuando el cerebro está en desarrollo y durante la vejez cuando el cerebro atraviesa por cambios neurodegenerativos asociados al envejecimiento.

En cuanto a los dominios cognoscitivos que predominantemente pueden alterarse en adultos mayores con DM2 al ser comparado con controles sin DM2, son: eficiencia

psicomotora, función ejecutiva y habilidades de memoria y aprendizaje (VanHarten et al., 2006).

### **-Hiperlipidemia y Aterosclerosis**

La dislipidemia está asociada con atrofia cerebral (Meyers et al., 1999) y ha sido identificada como factor de riesgo para disminuir el desempeño cognoscitivo y desarrollar demencia en adultos mayores (Refolo et al., 2001).

Algunos modelos en animales de experimentación que han buscado entender la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer han encontrado que la hiperlipidemia aumenta los depósitos de beta-amiloide en el cerebro y que administrar tratamientos hipolipemiantes reduce la acumulación del amiloide (Refolo et al., 2001). En un estudio clínico (Breteler et al., 1998), todos los marcadores para aterosclerosis resultaron asociados con la presencia de demencia vascular y degenerativa. Esta evidencia sugiere que el control en los niveles de colesterol y factores de riesgo para desarrollar aterosclerosis podría disminuir la incidencia de demencia y prevenir un deterioro en desempeño cognoscitivo. Sin embargo a la fecha, no existe evidencia suficiente para comprobar que en forma prospectiva, la disminución de los niveles séricos de colesterol protege contra un declive cognoscitivo en adultos mayores sanos.

### **-Depresión**

Las personas que mantienen un alto sentido de autonomía tienden a conservar su desempeño cognoscitivo a través del tiempo (Rowe et al., 1997). La depresión, enfermedad común en la vejez, tiene claros e importantes efectos deletéreos sobre el desempeño cognoscitivo, y entre adultos mayores es la causa reversible más común de alteraciones en la función cognoscitiva.

Estudios en adultos mayores han encontrado que la depresión explica cerca del 1 y hasta el 16% de la varianza en el desempeño cognoscitivo (Earles et al., 1997; Rabbit et al., 1995; Perlumtter et al., 1990). Recientemente, las investigaciones han buscado esclarecer si la relación entre depresión y diversas formas de demencia son independientes de problemas vasculares. La más reciente de ellas, utilizando indicadores de aterosclerosis, no encontró relación alguna con la presencia de depresión (Vinkers et al., 2005). Asimismo, las investigaciones se han interesado por el papel específico de las lesiones en la corteza, proponiendo que la depresión secundaria a esas lesiones constituiría una manifestación temprana del desarrollo de demencia. Sin embargo, la evidencia aún es contradictoria y las investigaciones concluyen en la necesidad de realizar nuevos estudios que abarquen otras poblaciones, con enfoques diversos y con apoyo de técnicas avanzadas de neurodiagnóstico (Mauricio et al., 2000).

### **-Sexo**

El sexo por sí mismo no ha podido ser demostrado como determinante en el grado de deterioro cognoscitivo durante el envejecimiento ni como factor de riesgo para la

conversión de un estado cognoscitivamente normal hacia un deterioro cognoscitivo leve o demencia (Kryscio et al., 2006; Mejía et al., 2005, Unverzagt et al., 2001). Sin embargo debe destacarse lo complejo que resulta esta evaluación dado el sesgo que representa; la variada esperanza de vida entre ambos sexos, la exposición estrogénica en el caso de la mujer y la mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares en el hombre (González et al., 2001).

### **-Edad**

Un estudio (Meyer et al., 1999) evidenció como en un grupo de sujetos que convirtió a demencia habían un mayor porcentaje de sujetos con mayor edad ( $55.2 \pm 14.9$  –  $68.9 \pm 13.6$ ) aunque en su análisis de regresión logística demostró que la mayor edad no predecía de manera independiente el deterioro cognoscitivo.

### **-Escolaridad**

Algunos estudios (Mejía et al., 1998; Callahan et al., 1996; Cobb et al., 1995; Farmer et al., 1995; Snowdon et al., 1996) han demostrado que la baja escolaridad y una pobre habilidad lingüística se correlacionan con un pobre desempeño cognoscitivo en el adulto mayor, aún y cuando no todos los estudios han podido evidenciar esta asociación (Evans et al., 1993). Otros estudios (Cobb et al., 1995; Chibnall et al., 1998; Colsher et al., 1991; Stern et al., 1994) han encontrado similares asociaciones entre estos factores y la presencia de demencia en el adulto mayor. Aún y cuando la escolaridad puede ser un

marcador de nivel socioeconómico, la asociación entre la escolaridad y la disminución en el desempeño cognoscitivo parece ser un factor independiente al nivel socioeconómico. Sin embargo, la asociación entre baja escolaridad y disminución en el desempeño cognoscitivo pudiera estar también relacionada a la presencia de sesgos en estos estudios. Es claro que se necesitan realizar más estudios prospectivos que controlen estos sesgos (Cobb et al., 1995). Por otro lado, estudios transversales y longitudinales han sido consistentes al encontrar que en los individuos con alta escolaridad el desempeño cognoscitivo es mejor que en aquellos con baja escolaridad (Anstey et al., 2000). La alta escolaridad más que ser un factor protector de los cambios neurodegenerativos propios del envejecimiento podría estar asociado con una resaltada capacidad de compensación por parte del individuo ante estos cambios Compton et al., 2000; Christensen et al., 1997).

## **C. REVERSIÓN O MEJORÍA A UN ESTADO NORMAL DE FUNCIONAMIENTO COGNOSCITIVO**

Este grupo de individuos se contextualiza de la siguiente manera, es el grupo de individuos que sin tener demencia mejora después de determinado tiempo su desempeño en la evaluación cognoscitiva. En lo específico el grupo lo conforman aquellos con DCL que con el tiempo regresan a un estado de funcionamiento normal.

Acerca de este grupo, existe la siguiente evidencia. Estudios reportan cifras que van del 16 a. 50% de los individuos con DCL que revierten a un estado cognoscitivamente normal. Algunas de las cifras más altas son la reportadas por el estudio PAQUID (>40%) en el año 2002 y por la Universidad de Columbia (31%) recientemente (Manly et al., 2008).

Existen varias hipótesis que dan explicación a ello. Una de estas hipótesis radica en la posible presencia de algún trastorno psiquiátrico como depresión durante una evaluación basal. Así, ambas depresión y deterioro cognoscitivo inducido por ella desaparecerían en la siguiente evaluación, resultando en pruebas cognoscitivas normales.

Una segunda hipótesis es la asociación del estado cognoscitivo en un tiempo basal con otras enfermedades médicas que al cabo de un tiempo ceden y cesan su impacto sobre el funcionamiento cognoscitivo, esta hipótesis es una de las más fuertes en el estudio de Indianápolis (Unverzagt et al., 2001) si se considera que la tasa de reversión a la normalidad fue menos en sujetos con el subtipo de enfermedades médicas. En un

estudio (Paist et al., 1996) se documentaron condiciones potencialmente reversibles que pueden también asociarse con deterioro cognoscitivo. Algunas de estas son: reacciones adversas medicamentosas; depresión; alteraciones metabólicas, nutrimentales y endocrinas; tumores; hidrocefalia normo-tensa; traumatismos, incluyendo hemorragia subaracnoidea; alcoholismo y otras formas de abuso de sustancias; alteraciones sensoriales (problemas auditivos y visuales); e infecciones .

Una tercera hipótesis es que esta mejoría o reversión constituya un artefacto de error en la medición. La falta de familiaridad con las pruebas aplicadas es un ejemplo de ello. Sin embargo, como fue detallado en el apartado que aborda el diagnóstico de DCL, en la mayoría de los estudios el puntaje en las pruebas neuropsicológicas es solo una parte de la información necesaria para armar un diagnóstico. Además, la falta de familiaridad con al pruebas debería de reducirse con al evaluaciones siguientes y en algunos estudios sigue observándose la conversión a la normalidad después de 18 y hasta 48 meses de seguimiento (Unvergast et al., 2001).

## **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**

Para los mexicanos, el envejecimiento es un fenómeno de reemplazo demográfico novedoso que conlleva reestructuración en la familia, sociedad e instituciones públicas y privadas. En el caso particular de la familia y sociedad nos impone demandas de cuidado que impactan dramáticamente sobre su dinámica. Por su parte, las instituciones públicas en su creación no fueron ni remotamente diseñadas bajo la perspectiva actual de redistribución demográfica.

El número de mexicanos mayores de 65 años de edad incrementa en forma exponencial. Entre el año 1996 y 2001, 800 mil adultos mayores se aunaron a los 4.1 millones ya existentes. Si la tendencia se conserva para el año 2014, la cantidad de adultos mayores se habrá duplicado a los ya existentes en 1996, para el año 2035 se habrá quintuplicado y para el 2050 se habrá multiplicado ocho veces esta cantidad. Secundario a este envejecimiento, la edad media de la población aumentará de 26.7 años en el año 2000 a 45.1 años en el año 2050. La esperanza de vida en los próximos años habrá aumentado de 73.9 años en la mujer (1990) a 79.9 para el año 2010, mientras que en los hombres pasará de 67.7 años a 73.8 (CONAPO, 1995).

De la mano de esta redistribución demográfica, el número absoluto de enfermedades propias al adulto mayor aumenta en forma exponencial. Sin lugar a dudas, las enfermedades que discapacitan al individuo son las que por mucho repercuten más en el propio individuo, en su familia y sociedad. En este grupo de enfermedades radican las demencias. Y



La demencia, siendo por definición una enfermedad no reversible, el margen de maniobra terapéutica va de mínimo a nulo. Por esto, hoy día se hacen grandes esfuerzos en identificar a los sujetos en riesgo de desarrollar esta devastadora enfermedad. Para poder completar esto, los investigadores se han dado a la tarea de estudiar las etapas previas a la aparición de la demencia y específicamente el deterioro cognoscitivo sin demencia que es considerada una etapa intermedia o transicional entre el envejecimiento normal y la demencia.

Poder caracterizar al envejecimiento sin demencia y encontrar los factores que se le asocian es la meta de la presente investigación. Lo anterior constituye un gran reto si se tiene en cuenta que la disminución progresiva del funcionamiento cognoscitivo se caracteriza por una gran diversidad en sus patrones cognoscitivos y asociación con diversos factores.

Al seguir cognoscitivamente a individuos sin demencia se pueden encontrar tres grandes grupos con sus respectivos subgrupos:

- 1) Grupo que conserva estado de funcionamiento cognoscitivo
  - a) Normales que conservan estado normal
  - b) Deterioro cognoscitivo leve (DCL) que conservan estado DCL
- 2) Grupo que progresa a un estado inferior de funcionamiento cognoscitivo
  - a) Normales que progresan a DCL
  - b) Normales que progresan a demencia

- c) DCL que progresan a demencia
- 3) Grupo que vuelve a un estado normal de funcionamiento cognoscitivo (revierte o mejora)
- a) DCL que revierten a un estado normal

Así, el análisis y contraste de estos grupos nos permitirá: dimensionar en forma relativa las tasas de progresión (conversión o reversión), establecer perfiles cognoscitivos específicos y su asociación con su evolución y poder encontrar factores asociados a pertenecer al grupo de estabilidad, de progresión o reversión del estado cognoscitivo.

## **PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

- ¿Cuál es la relación entre los factores sociodemográficos y la evolución en el estado cognoscitivo de un grupo de sujetos adultos mayores sin demencia?
- ¿Cuál es la relación entre las variables de estado de salud basal y la evolución en el estado cognoscitivo de un grupo de sujetos adultos mayores sin demencia?
- ¿Cuál es el perfil de desempeño cognoscitivo en un grupo de adultos mayores sin demencia que evolucionan hacia un detrimento en sus habilidades cognitivas?

## **HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN**

H 1. La escolaridad menor es un factor sociodemográfico asociado a detrimento del funcionamiento cognoscitivo en un grupo de adultos mayores sin demencia.

H0 1. La escolaridad menor es un factor sociodemográfico no asociados a detrimento del funcionamiento cognoscitivo en un grupo de adultos mayores sin demencia.

H 2. Enfermedades que confieren riesgo de daño vascular, a saber: diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, tabaquismo y alcoholismo serán factores asociados a un detrimento del funcionamiento cognoscitivo en un grupo de adultos mayores sin demencia.

H0 2. Enfermedades que confieren riesgo de daño vascular, a saber: diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, tabaquismo y alcoholismo serán factores no asociados a un detrimento del funcionamiento cognoscitivo en un grupo de adultos mayores sin demencia.

H 3. Un perfil de desempeño cognoscitivo caracterizado por baja atención será un factor asociado a un mayor detrimento del funcionamiento cognoscitivo en un grupo de adultos mayores sin demencia.

H0 3. Un perfil de desempeño cognoscitivo caracterizado por baja atención será un factor no asociado a un mayor detrimento del funcionamiento cognoscitivo en un grupo de adultos mayores sin demencia.

## **OBJETIVOS**

### **General**

Analizar los factores que se relacionan con la evolución en el estado cognoscitivo de un grupo de sujetos adultos mayores sin demencia.

### **Específicos**

1. Analizar la relación entre los factores sociodemográficos y la evolución en el estado cognoscitivo de un grupo de sujetos adultos mayores sin demencia.
2. Analizar la relación entre el estado de salud basal y la evolución en el estado cognoscitivo de un grupo de sujetos adultos mayores sin demencia.
3. Analizar el perfil de desempeño cognoscitivo en un grupo de adultos mayores sin demencia.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Es un estudio observacional, descriptivo, de cohorte, retrolectivo-proyectivo (mixto) y longitudinal.

### **UNIVERSO DEL ESTUDIO**

Clínica de memoria del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ). Esta clínica de memoria esta conformada por pacientes referidos por otros especialistas del INCMNSZ y por pacientes que ingresaron a la clínica a través del estudio de prevalencia de demencia en la Ciudad de México (Gutiérrez et al., 2001).

### **POBLACIÓN DEL ESTUDIO**

La muestra se derivó de una población de sujetos sin demencia evaluados en el año 2003 en la clínica de memoria del INCMNSZ.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Sujetos de cualquier sexo con edad mayor o igual a 65 años cumplidos en la primera evaluación o tiempo 1 (año 2003).}
- Firmar un consentimiento informado escrito durante la segunda evaluación o tiempo 2 (año 2007) donde se acepta tener una evaluación y permitir que los

investigadores tomen del expediente clínico información arrojada durante la primera evaluación o tiempo 1 (año 2003).

- Contar con expediente completo del INCMNSZ y con una evaluación cognoscitiva geriátrica completa durante la primera evaluación o tiempo 1 (año 2003).
- Cumplir con criterios para deterioro cognoscitivo leve (DCL) o criterios para estado cognoscitivo normal durante la primera evaluación o tiempo 1 (año 2003).

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes que por tener números telefónicos de contacto no actualizado, no pudieron ser contactados para ser invitados a participar en el estudio y que además no mantuvieran un estado activo en el INCMNSZ que a su vez nos permitiera encontrarlo físicamente en alguna consulta programada por otro especialista dentro del hospital.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes que no logren completar la segunda evaluación o tiempo 2 (año 2007).

## **PROCEDIMIENTOS**

### **1. Revisión de base de datos contenedora del universo y muestra del estudio para identificar posibles participantes.**

Durante el año 2007, se realizó un análisis de la base de datos donde se contenía información sobre 1,787 pacientes que pertenecían a la clínica de memoria del INCMNSZ. De este total, se encontró una población de 139 pacientes sin demencia (cognición normal o con deterioro cognoscitivo leve (DCL)) según la evaluación hecha en el tiempo 1 (año 2003).

Revisión de factores sociodemográficos y variables de salud basal a través de revisión de base datos y revisión de lo escrito en el año 2003 en el documento fuente (expediente clínico del INCMNSZ).

La lista de candidatos generada no fue creada por el evaluador y tampoco contenía detalle sobre el perfil cognoscitivo del paciente ni factores sociodemográficos ni variables de salud, es decir el evaluador desconocía si el paciente era normal o tenía DCL o antecedentes personales patológicos según la evaluación en tiempo 1 (año 2003).

### **2. Invitación a pacientes a participar a través de contacto telefónico o encuentro personal en el INCMNSZ.**

Durante el año 2007, a través de llamada telefónica o encuentro personal en las instalaciones del INCMNSZ se invitó a pacientes a participar en protocolo. Se mantuvo registro detallado sobre las pérdidas de los 139 pacientes candidatos que se habían identificado en la base de datos. A aquellos pacientes que se logró contactar y aceptaron



invitación, se les programó cita para conducción de consentimiento informado escrito y evaluación en tiempo 2 (año 2007)

**3. Evaluación en tiempo 2 (año 2007).** Participaron en esta fase de seguimiento 112 sujetos. La visita se llevó a cabo en la clínica de memoria del INCMNSZ y el proceso de la visita consistió en:

**a.** Conducción de consentimiento informado escrito bajo estricto apego a buenas prácticas clínicas en investigación según el “The Belmont Report” y a la Ley General Mexicana de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

**b.** Aplicación del NEUROPSI, escala de demencia de Blessed, escala geriátrica de depresión por un mismo evaluador de profesión geriatra certificado por la Asociación Mexicana de Gerontología y Geriatría, A.C.

## **INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN**

**1. NEUROPSI (Batería neuropsicológica breve.** (Ostrosky-Solís et al., 1997)). Es una batería neuropsicológica breve que evalúa un amplio espectro de funciones cognitivas incluyendo orientación, atención, memoria, lenguaje, habilidades viso-perceptuales y funciones ejecutivas. Contiene reactivos que son sensibles y relevantes para la población hispana y que pueden utilizarse en sujetos analfabetos. Tiene puntuaciones normales obtenidas en población mexicana considerando 4 niveles de edad (16-30, 31-50, 51-65 y 65-85 años) y dentro de cada rango 4 niveles de escolaridad: 0 años, 1-4 años, 5-9 años y más de 10 años de escolaridad. El tiempo de administración es

de 50 a 60 minutos en poblaciones sin patología y 80 a 90 minutos en poblaciones con trastornos cognoscitivos. Este instrumento es sensible a las alteraciones cognoscitivas asociadas a diferentes grupos clínicos. Se ha reportado un índice del 83.53% de sensibilidad y 82.07% de especificidad en paciente con demencia leve a moderada (Ostrosky-Solís et al., 2000).

Para completar la comparación individual a través del tiempo, se utilizaron tablas de estandarización desarrolladas por la Dra. Silvia Mejía-Arango en el año 2005 (Mejía et al., 2005), estas permitieron convertir las puntuaciones directas de cada sujeto en puntuaciones Z. Dicha estandarización se completó en la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México con un total de 541 adultos mayores cognoscitivamente normales. La estandarización de las puntuaciones se hizo en cada una de las subpruebas del NEUROPSI para cada uno de los cuatro rangos de escolaridad permitiendo así que se construyeron los perfiles correspondientes.

**2. Escala de demencia de Blessed:** Este instrumento es una versión modificada (Morris et al., 1989) de su forma original (Blessed et al., 1968). Fue modificada para formar parte del protocolo de evaluación del Consorcio para Establecer un Registro de la Enfermedad de Alzheimer, por sus siglas en inglés CERAD. El instrumento mide cambios en las actividades de la vida diaria. Su puntuación va desde 0 hasta 17 donde los puntajes más altos son indicativos de mayor deterioro. La puntuación promedio para la demencia leve es de  $3.7 \pm 1.9$ , con un rango de 0.5 a 10.5 (Morris et al., 1989).

**3. Escala geriátrica de depresión:** Es un instrumento diseñado (Yesavage et al., 1991) para evaluar síntomas depresivos en el adulto mayor. Los conforman 30 reactivos. Se considera que el paciente tiene síntomas depresivos cuando puntúa 11 ó más. El paciente sin síntomas depresivos es aquel con 10 o menos puntos en la escala. Ha mostrado una sensibilidad de 84% y una especificidad del 95%.

## **TAMAÑO DE MUESTRA**

El presente estudio es de tipo cohorte, donde se revisaron los pacientes en dos tiempos, uno fue en el año 2003 y otro en el año 2007, por lo que el número de pacientes a ser incluidos se eligieron de acuerdo al número de pacientes que estuvieron en el segundo tiempo (año 2007). La muestra fue de 112 pacientes.

## CÁLCULO DE PODER ESTADÍSTICO

El presente estudio es de tipo cohorte, donde se revisaron los pacientes en dos tiempos, uno fue en el año 2003 y otro en el año 2007, por lo que el número de pacientes a ser incluidos se eligieron de acuerdo al número de pacientes disponibles en el segundo tiempo (año 2007). La muestra fue de 112 pacientes.

Por lo tanto para saber si el número de la muestra es suficiente para rechazar o aceptar las hipótesis, se realizó el cálculo de poder de la muestra a partir de los resultados que se mostrarán en los siguientes capítulos de esta tesis. Se considera un poder estadístico en torno al 80% como el óptimo para poder discernir si realmente existe o no una diferencia relevante. Se hace notar que dada la naturaleza de la población (adulto mayor) y que en el estudio existió un seguimiento de 4 años, las pérdidas al seguimiento merman la cohorte, lo cual repercute en forma directa sobre el poder estadístico de la muestra.

El cálculo de poder estadístico en las 3 hipótesis se realizó utilizando la siguiente fórmula. Fórmula para cálculo de poder estadístico con razón de momios:

$$Z_{(1-\beta)} = (|p_1 - p_2| \sqrt{n} - Z_{(1-\alpha)} \sqrt{2p(1-p)}) / \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}$$

Donde:

OR = razón de momios

$p_2$  = proporción de pacientes que no merman desempeño cognoscitivo

$P_1 = (OR)(p_2) / ((1-p_2) + (OR \times p_2))$

$P = p_1 + p_2 / 2$

N = tamaño de muestra

$\alpha = 0.05 = 1.96$

**Cálculo del poder estadístico:**

<b>Hipótesis</b>	<b>Factor asociado al detrimento del funcionamiento cognoscitivo en un grupo de adultos mayores sin demencia</b>	<b>OR</b>	<b>Poder estadístico calculado</b>
Hipótesis 1	Escolaridad	4.12	79.10%
Hipótesis 2	Diabetes mellitus tipo 2	4.5	75.80%
	Hipertensión arterial sistémica	4.31	76.73%
Hipótesis 3	Baja atención	1.51	94.18%

## **VARIABLES A MEDIR**

### **VARIABLES DEPENDIENTES**

**Evolución del estado cognoscitivo:** Se define la evolución del estado cognoscitivo como el cambio que pueden tener los individuos sin demencia durante un periodo de cuatro años. La evolución de los grupos sin demencia puede darse de la siguiente manera:

- Cognición normal que permanece en cognición normal
- Cognición normal evoluciona a deterioro cognoscitivo leve
- Cognición normal evoluciona a demencia
- Deterioro cognoscitivo leve evoluciona a demencia
- Deterioro cognoscitivo leve se mantiene en deterioro cognoscitivo leve
- Deterioro cognoscitivo leve revierte a un estado de normalidad

### **VARIABLES INDEPENDIENTES**

#### **1. Factores Sociodemográficas**

Se consideraron cuatro variables: sexo, edad, ocupación máxima alcanzada y escolaridad. La edad se registró en forma continua: años cumplidos al momento de la evaluación en el tiempo 1, 2003. La escolaridad: se registró en forma continua como el número de años de estudio y en forma categórica clasificando a los sujetos en cuatro

rangos como los empleados en el NEUROPSI: analfabetas, 1 a 4 años, 5 a 9 años y 10 o más años.

## **2. Variables de Salud Basal**

- a. **Antecedentes de enfermedad médica y psiquiátrica:** A través de revisión de base de datos y revisión de información documentada en expediente durante la evaluación en tiempo 1 (año 2003) se determinó la presencia de las siguientes enfermedades: hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, enfermedad vascular cerebral y depresión.
- b. **Antecedentes de alcoholismo y/o tabaquismo:** A través de revisión de base de datos y revisión de información documentada en expediente durante la evaluación en tiempo 1 (año 2003) se determinó la presencia de alcoholismo y/o tabaquismo. Éstas fueron operacionalizadas de la siguiente manera; Alcoholismo: ha tomado más de 3 bebidas alcohólicas durante 4 a 6 días a la semana por más de 10 años, tabaquismo: ha consumido 10 o más cigarrillos diarios por más de 10 años.



## ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE RESULTADOS

Se realizaron los siguientes análisis estadísticos:

- Las variables cuantitativas se mostraron a través de medidas de tendencia central con su respectiva medida de dispersión y previa demostración de tipo de distribución. Para comparar las variables cuantitativas entre 2 grupos se empleó la prueba T de de student o U de Mann Whitney cuando se tuvo una distribución normal o no-normal respectivamente. Para comparar 3 grupos se uso ANOVA o prueba de Kruskal Wallis cuando se tuvo una distribución normal o no-normal respectivamente.
- Las variables categóricas fueron mostradas mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Estas variables fueron comparadas con la prueba de chi cuadrada o exacto de Fisher para las comparaciones entre grupos con variables dicotómicas.
- Para comparar las mediciones entre el tiempo 1 y el tiempo 2 en las muestras relacionadas o grupos dependientes, se empleó la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para distribuciones no normales y prueba de T de Student para distribuciones normales.
- Se buscó asociación con riesgo relativo con su respectivo intervalo de confianza al 95%. Se empleó regresión logística con el método de pasos hacia delante para aquellas variables asociadas en el análisis univariado.

- El poder de la muestra fue calculado en cada una de las tres hipótesis a través de las siguientes fórmulas: de promedios o medias, de proporciones y de prevalencias respectivamente.
  
- Todos los resultados fueron analizados a través del programa SPSS (versión 10.00 para Windows; SPSS Inc., Chicago, IL).

## **RESULTADOS**

Los resultados y tablas que a continuación se muestran se dividen en tres apartados; Apartado A: contiene la información arrojada durante la primera evaluación o tiempo 1 (año 2003), Apartado B: compila la información y pormenores de las pérdidas al seguimiento durante la segunda evaluación o tiempo 2 (año 2007), y Apartado C: tablas. El apartado B se subdivide a su vez en seis vertientes, a saber:

- B1. Flujo de seguimiento de pacientes con detalle de las pérdidas al seguimiento
- B2. Distribución de grupos según evolución del diagnóstico cognoscitivo
- B3. Factores sociodemográficos en los diferentes grupos de evolución
- B4. Variables de salud en los diferentes grupos de evolución
- B5. Perfil del desempeño cognoscitivo de los diferentes grupos de evolución
- B6. Perfil del desempeño cognoscitivo de los grupos con estabilidad diagnóstica

### **A. Evaluación en el tiempo 1 (año 2003).**

En el tiempo 1 (año 2003) se evaluaron 139 sujetos sin demencia (101 normales y 38 con DCL) con un promedio de edad  $75.9 \pm 6.3$  años, con una escolaridad de  $6.2 \pm 5.6$  años, divididos en hombres 34% y mujeres 66%.

### **B. Evaluación en el tiempo 2 (año 2007).**

**B1.** Flujo de seguimiento de pacientes con detalle de las pérdidas al seguimiento.

En la segunda evaluación o tiempo 2 (año 2007) se contactaron a 139 pacientes. De todos ellos, 27 (19%) fueron pérdidas al seguimiento (tabla 1). El 48% del total de las pérdidas al seguimiento fue por fallecimiento durante el periodo comprendido entre el año 2003 y 2007, entre estas defunciones el diagnóstico de neumonía fue el motivo de fallecimiento más frecuente (38%) seguido por fallecimiento ocasionado por evento vascular cerebral (23%). La segunda causa por frecuencia de pérdida al seguimiento fue no poder localizar al paciente (33%) y la tercera causa por frecuencia de pérdida al seguimiento fue por no desear participar en el estudio (14%). Del total de pacientes incluidos en el protocolo (N=112) se eliminó a un paciente por cumplimiento a los criterios de eliminación.

## **B2. Distribución de grupos de evolución según el diagnóstico cognoscitivo**

Según la evolución se identificaron cuatro grupos, a saber:

- Grupo estable o que conserva diagnóstico
- Grupo que de un estado normal pasa uno con DCL
- Grupo que desarrolla demencia
- Grupo que revierte de un estado con DCL hacia un estado normal

En la tabla 2 puede verse la forma como evolucionaron cognoscitivamente los sujetos entre el tiempo 1 y el tiempo 2. El porcentaje de conversión a demencia fue bajo en los sujetos con DCL, en 4 años solo convirtió el 7% de los sujetos. De los sujetos sanos en el tiempo 1, el 4% convirtió a demencia. La reversión a la normalidad también ocurrió en muy pocos casos, solo 2 sujetos con DCL dejaron de cumplir los criterios para este diagnóstico y pasaron a estar cognoscitivamente normal.

La evolución hacia un estado de deterioro se dio en el 20% de los sujetos que habían sido clasificados como normales en el 2003 y quienes presentaron una disminución cognoscitiva determinando su inclusión dentro del grupo DCL en el año 2007. La estabilidad en el diagnóstico se presentó tanto en la mayor parte de los sujetos con DCL (87%) como en los sujetos sanos (77%) quienes mantuvieron el diagnóstico inicial después de 4 años.

### **B3. Factores sociodemográficas en los diferentes grupos de evolución**

En la tabla 3 se pueden ver las características sociodemográficas de los tres grupos según el proceso de evolución de cada uno.

Al comparar las características sociodemográficas entre los grupo normal que evolucionó hacia DCL con el grupo que siguió siendo normal, se encontraron diferencias significativas en los años de escolaridad. El promedio de los sujetos estables cumplieron con los 6 años de educación primaria, mientras que los sujetos que evolucionaron a DCL solo tuvieron 4 años de estudio en promedio. Específicamente en este grupo de más baja escolaridad se encontró una proporción significativamente mayor de sujetos analfabetas. En el análisis de regresión se vio que la presencia de analfabetismo incrementaba 4 veces el riesgo de evolucionar hacia un estado de DCL (OR= 4.12, IC=95%, 1.17-14.66; P=0.03).

En los grupos que permanecieron estables y no cambiaron su diagnóstico entre el 2003 y el 2007 las características sociodemográficas fueron similares. El análisis estadístico univariado y multivariado no mostró ninguna tendencia significativa.

#### **B4. Variables de salud en los diferentes grupos de evolución**

Como se muestra en la tabla 4, en relación a los antecedentes de salud, se ve nuevamente que el grupo que evolucionó de un estado cognoscitivamente normal a DCL tiene una mayor proporción de sujetos con algunas comorbilidades como diabetes mellitus e hipertensión, siendo esta última la que mostró diferencias en el análisis univariado. Sin embargo, en el análisis multivariado se encontró que ambas comorbilidades representaban de manera individual un mayor riesgo para la conversión a DCL, siendo levemente mayor el que confiere la diabetes mellitus: 4.5 (IC 95%, 1.42-14.3; P=0.01) que la hipertensión 4.31 (IC 95%, 0.89-20.63; p=0.07).

En el modelo de regresión logística con las tres variables (analfabetismo, diabetes mellitus e hipertensión) que habían representado de forma individual un mayor riesgo para la conversión a DCL, se encontró que la diabetes y la hipertensión conformaban el modelo, mientras que el analfabetismo quedaba por fuera. (Diabetes: OR 3.51, IC 95%, 1.03-11.58; p=0.04; Hipertensión: OR 2.8, IC 95%, 0.73-10.65; p=0.13).

Si se comparan los dos grupos que permanecieron estables a lo largo del tiempo puede verse de manera general, que el grupo que mantiene el diagnóstico de DCL tiene mejores condiciones de salud que el que se mantiene cognoscitivamente sano. La única relación de riesgo se encontró con la hipertensión. Los sujetos normales estables presentan un riesgo mayor de hipertensión (OR=3.06, IC 95%, 1.18-7.97; p=0.002) que los sujetos DCL estables.

#### **B5. Perfil del desempeño cognoscitivo en los diferentes grupos de evolución**

En la tabla 5 se observan las puntuaciones correspondientes a la primera evaluación (2003) del NEUROPSI de los tres grupos según su evolución. En comparación con el grupo que se mantuvo estable, el grupo normal que evolucionó hacia el DCL, presentó un desempeño significativamente más bajo durante la primera evaluación (2003) en todas las funciones cognitivas a excepción de la orientación, el lenguaje, y a escritura y lectura. En las demás funciones puede verse que las puntuaciones de este grupo fueron significativamente más bajas. Al interior del grupo clasificado como normal en el 2003 había un subgrupo que presentaba un desempeño inferior tanto en atención, como en memoria, praxias constructivas, fluidez verbal, y función ejecutiva conceptual y motora y que después de 4 años evolucionó a un estado DCL. El análisis de regresión de cada una de esas funciones controlando el efecto del analfabetismo mostró que a medida que mejoraba el desempeño en cada función se disminuía el riesgo de pasar a un estado de DCL, tal como se puede ver en la tabla 6.

El modelo de regresión con las tres funciones de memoria (primaria, secundaria y visual) mostró que la memoria secundaria compuesta por el recuerdo libre, con clave y por reconocimiento, es la única función de memoria que conforma el modelo de regresión para la conversión a DCL (OR=0.72, IC 95%, 0.57-0.90; p=0.0006). De las dos funciones ejecutivas: conceptual y motora, fue la función ejecutiva motora la que entró al modelo de regresión (OR=0.51, IC 95%, 0.36-0.72; p=0.0001). De la fluidez verbal, semántica y fonológica al modelo de regresión entró solamente la fluidez fonológica (OR=0.81, IC 95%, 0.67-0.99, p=0.04). Finalmente el modelo de regresión con las variables anteriores además de la atención y las praxias constructivas se encontró que la atención es la

única función cuyo aumento se relaciona con un menor riesgo de convertir a DCL (OR=0.66, IC 95%, 0.51-0.86; p=0.002).

#### **B6. Perfil cognoscitivo en los grupos con estabilidad diagnóstica (Grupo Normal-Normal y Grupo DCL-DCL)**

En la tabla 7 y 8 se pueden ver las diferencias en el desempeño cognoscitivo en el 2003 y en 2007 de los sujetos que mantuvieron el diagnóstico de Normal y de DCL respectivamente. Al analizar el promedio de todos los sujetos en cada grupo se ve que a pesar de mantener su diagnóstico, hay una tendencia hacia la disminución en la mayoría de las subpruebas y que en algunas esa disminución alcanza a ser significativa.

##### *Grupo Normal a Normal.*

Como se ve en la tabla 7, en los sujetos que mantienen el diagnóstico de normalidad, se ve un patrón diferente aunque también presentan fluctuaciones entre la evaluación en el tiempo 1 y en el tiempo 2. Hay una disminución en la memoria primaria y en la memoria visual, las praxias constructivas también bajan significativamente, mientras que la fluidez fonológica y la función ejecutiva motora mejora en el tiempo 2.

##### *Grupo DCL a DCL.*

Como se ve en la tabla 8, en los sujetos que mantienen el diagnóstico de DCL se ve una disminución significativa en la atención, en la memoria visual, en las praxias constructivas en la fluidez semántica y en la fluidez ejecutiva de tipo conceptual. La función ejecutiva motora muestra una mejora significativa.



Tabla 1. Descripción de las causas de pérdidas de la cohorte al seguimiento entre el tiempo 1 (año 2003) y el tiempo 2 (año 2007).

Grupo cognoscitivamente normal y grupo con deterioro cognoscitivo leve (DCL).

	<b>PÉRDIDAS AL SEGUIMIENTO DEL GRUPO COGNOSCITIVAMENTE NORMAL</b>	<b>PÉRDIDAS AL SEGUIMIENTO DEL GRUPO DCL</b>
<b>N</b>	19	8
<b>SEXO (Femenino)</b>	13 (68 %)	4(50%)
<b>NO LOCALIZABLE</b>	7 (37%)	2 (25%)
<b>NO DESEA PARTICIPAR</b>	3 (15%)	1 (12%)
<b>ELIMINADO</b>	1 (5%)	0
<b>FALLECIMIENTO</b>	8 (42%)	5 (63%)
<b>CAUSAS DE FALLECIMIENTO</b>		
• Accidente	0	1
• Evento Vascular Cerebral	2	1
• Neumonía	3	2
• Complicación de Cáncer	1	1
• Falla Renal Terminal	1	0
• Otro	1	0

Tabla 2. Porcentaje y número de pacientes que evolucionan de acuerdo a su diagnóstico: desempeño cognoscitivo normal, deterioro cognoscitivo leve y demencia. Tiempo 1 (año 2003) Tiempo 2 (año 2007).

EVALUACIÓN EN TIEMPO 1 (AÑO 2003)	EVALUACIÓN EN TIEMPO 2 (AÑO 2007)		
	Desempeño Cognoscitivo Normal	Deterioro Cognoscitivo Leve	Demencia
Desempeño Cognoscitivo Normal	63 (76.8%)	16 (19.5%)	3 (3.6%)
Deterioro Cognoscitivo Leve	2 (6.6%)	26 (86.6%)	2 (6.6%)

Tabla 3. Factores socio-demográficas de la muestra. Comparación entre los grupos según su forma de evolución.

	NORMAL→NORMAL 2003→2007	NORMAL→DCL 2003→2007	DCL→DCL 2003→2007	P
N	63 (56.3%)	16 (14.3%)	26 (23.2%)	
<b>FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS ‡</b>				
Edad (media y DS)	74.9±5.8	75.3±4.6	75.4±6.8	0.92
Sexo (F) %	68.3%	81.2%	61.5%	0.40
<b>ESCOLARIDAD</b>				
Escolaridad (media y DS)	6.5±5.6	4.13±3.8	8.8±6.6	0.035
Analfabetos	12.7%	37.5%	7.7%	0.021
1 a 4 años %	33.3%	6.2%	23.0%	0.082
5 a 9 años %	30.1%	50%	34.6%	0.32
10 o más años %	23.8%	6.2%	34.6%	0.11
<b>ESTADO CIVIL</b>				
Casado %	36.2%	28.6%	30.8%	0.87
Viudo %	53.4%	64.3%	57.7%	0.46
Soltero %	10.3%	7.1%	11.5%	0.85
<b>OCUPACIÓN MÁXIMA ALCANZADA</b>				
Administrador-Oficinista- Ventas-Técnico	36.5%	18.8%	48%	0.16
Prestador de servicios	55.6%	62.5%	40%	0.29
Obrero-Campesino	7.9%	18.8%	12%	0.44

P=valor de significancia según chi cuadrada para variables categóricas y análisis de varianza para variables continuas.

‡: Información obtenida durante la primera evaluación. Tiempo 1 (2003).

Tabla 4. Variables de salud. Comparación entre los grupos según su forma de evolución entre el tiempo 1 (año 2003) y el tiempo 2 (año 2007).

	NORMAL→NORMAL 2003→2007	NORMAL→DCL 2003→2007	DCL→DCL 2003→2007	P
<b>VARIABLES DE SALUD ‡</b>				
Depresión	14.3%	12.5%	11.5%	0.93
Diabetes Mellitus tipo 2	27%	62.5%	27%	0.02
Dislipidemia	28.6%	25%	23%	0.80
Enfermedad Tiroidea	9.5%	6.3%	7.7%	0.90
Hipertensión	61.9%	87.5%	34.6%	0.002
Enf. Cardiovascular	3.2%	0	3.8%	0.74
Enf. Vascular Cerebral	1.6%	6.3%	0	0.34
Alcoholismo	3.5%	7.1%	0	0.47
Tabaquismo	9.8%	13.3%	4.2%	0.58

p=valor de significancia según chi cuadrada para variables categóricas y análisis de varianza para variables continuas.

‡: Información obtenida durante la primera evaluación. Tiempo 1 (Año 2003).

Tabla 5. Puntuación en las sub-pruebas del NEUROPSI durante el tiempo 1 (año 2003) de acuerdo a cada uno de los grupos evaluados según su evolución.

	NORMAL→NORMAL (1)	NORMAL→DCL (2)	DCL→DCL (3)	P
<b>SUB-PRUEBAS DEL NEUROPSI</b>				
Orientación	5.9 ± 0.3	5.4 ± 1.03	5.6 ± 0.9	0.012
Atención	17.3 ± 6.1	10.7 ± 4.1	15.3 ± 5.2	0.0001(1-2) 0.005 (2-3)
Memoria primaria	4.6 ± 1	3.8 ± 0.8	4.3 ± 0.9	0.003 (1-2)
Memoria secundaria	13.9 ± 2.3	11.8 ± 2.9	8.4 ± 2.3	0.003 (1-2) 0.0001 (1-3) 0.0001 (2-3)
Memoria visual	8.2 ± 2.2	6.5 ± 2.2	6.5 ± 2.9	0.01 (1-2) 0.01 (1-3)
Praxias viso-construccionales	10 ± 1.7	8.2 ± 2.7	9.6 ± 1.8	0.030 (1-2)
Lenguaje	16.6 ± 1.2	16.6 ± 1.1	16.3 ± 1.4	0.79
Fluidez semántica	16.7 ± 4.7	13.5 ± 4.2	15.3 ± 4.2	0.055(1-2)
Fluidez fonológica	9.5 ± 3.9	6.6 ± 3.6	9.7 ± 5.3	0.12(1-2)
Lectura	2.8 ± 0.5	2.2 ± 0.8	2.1 ± 0.7	0.001 (1-3)
Escritura	2.00	1.7 ± 0.4	2.00	0.003
Función ejecutiva conceptual	6.8 ± 2.7	4.9 ± 3.2	6.3 ± 3.5	0.12 (1-2)
Funciones ejecutivas motoras	2.7 ± 1.5	1.98 ± 1	2 ± 1.8	NS

p=valor de significancia según chi cuadrada para variables categóricas y análisis de varianza para variables continuas. NS: no significativo.

Tabla 6. Regresión de las funciones cognitivas controlada por analfabetismo para el grupo que avanza de un estado normal en el tiempo 1 (año 2003) a un estado de Deterioro Cognoscitivo Leve (DCL) en el tiempo 2 (año 2007).

	OR	P	IC 95%
<b>FUNCIÓN COGNOSCITIVA</b>			
Orientación	0.29	0.20	0.10 – 0.82
Atención	0.71	0.0001	0.59 – 0.84
Memoria primaria	0.43	0.008	0.23 – 0.80
Memoria secundaria	0.72	0.006	0.57 – 0.90
Memoria visual	0.72	0.016	0.56 – 0.94
Praxias viso-construccionales	0.68	0.005	0.53 – 0.89
Fluidez semántica	0.84	0.019	0.73 – 0.97
Fluidez fonológica	0.81	0.041	0.67 – 0.99
Función ejecutiva conceptual	0.80	0.024	0.67 – 0.97
Funciones ejecutivas motoras	0.51	0.001	0.36 – 0.72

IC: intervalo de confianza  
 OR: razón de momios  
 p: valor de significancia

Tabla 7. Diferencias en las subpruebas del desempeño cognoscitivo en el grupo Normal en el tiempo 1 (año 2003) y en el grupo Normal en tiempo 2 (año 2007).

	<b>NORMAL TIEMPO 1 (AÑO 2003)</b>	<b>NORMAL TIEMPO 2 (AÑO 2007)</b>	<b>P</b>
Orientación	5.9 ± 0.3	5.8 ± 0.3	0.22
Atención	17.3 ± 6.1	16.5 ± 4.8	0.37
Memoria primaria	<b>4.6 ± 1</b>	<b>4.2 ± 1</b>	<b>0.002</b>
Memoria secundaria	13.9 ± 2.3	13.9 ± 2.8	0.89
Memoria visual	<b>8.2 ± 2.2</b>	<b>7.0 ± 3.2</b>	<b>0.0001</b>
Praxias viso-construccionales	<b>10 ± 1.7</b>	<b>9.0 ± 3.2</b>	0.001
Lenguaje	16.6 ± 1.2	16.7 ± 1.3	0.42
Fluidez semántica	16.7 ± 4.7	16.4 ± 5.4	0.89
Fluidez fonológica	<b>9.5 ± 3.9</b>	<b>11.6 ± 4.5</b>	<b>0.0001</b>
Lectura	2.7 ± 0.5	2.8 ± 0.6	0.82
Escritura	2.00	2.00 ± 0.2	1.00
Función ejecutiva conceptual	7.8 ± 1.8	7.4 ± 1.6	0.06
Funciones ejecutiva motora	<b>5.6 ± 1.68</b>	<b>5.9 ± 1.5</b>	<b>0.0001</b>

p=valor de significancia según prueba T de student.

Tabla 8. Diferencias en las subpruebas del desempeño cognoscitivo en el grupo con deterioro cognoscitivo leve (DCL) en el tiempo 1 (año 2003) y en el grupo con DCL en tiempo 2 (año 2007).

	DCL TIEMPO 1 (AÑO 2003)	DCL TIEMPO 2 (AÑO 2007)	P
Orientación	5.6 ± 0.9	5.27 ± 1.4	0.11
Atención	<b>15.3 ± 5.2</b>	<b>12.0 ± 5.2</b>	<b>0.001</b>
Memoria primaria	4.3 ± 0.9	4.0 ± 0.9	0.11
Memoria secundaria	8.4 ± 2.3	7.7 ± 3.6	0.18
Memoria visual	<b>6.5 ± 2.9</b>	<b>4.9 ± 3.09</b>	<b>0.012</b>
Praxias viso-construccionales	<b>9.6 ± 1.8</b>	<b>7.5 ± 3.2</b>	<b>0.001</b>
Lenguaje	16.3 ± 1.4	15.7 ± 2.6	0.19
Fluidez semántica	<b>15.3 ± 4.2</b>	<b>14.0 ± 5.0</b>	<b>0.043</b>
Fluidez fonológica	9.7 ± 5.3	9 ± 4.5	0.33
Lectura	2.1 ± 0.7	2.5 ± 0.8	0.11
Escritura	2.00	2.00	
Función ejecutiva conceptual	<b>8 ± 2.7</b>	<b>7 ± 2.6</b>	<b>0.049</b>
Función ejecutiva motora	<b>4.88 ± 2.06</b>	<b>5.3 ± 2.3</b>	<b>0.29</b>

p=valor de significancia según prueba de T de student.



## DISCUSIONES Y CONCLUSIONES

El objetivo del presente trabajo es analizar los factores que se relacionan con la evolución en el estado cognoscitivo de un grupo de sujetos adultos mayores sin demencia. En lo específico buscamos contestar las siguientes tres preguntas:

- ¿Cuál es la relación entre los factores sociodemográficos y la evolución en el estado cognoscitivo de un grupo de sujetos adultos mayores sin demencia?
- ¿Cuál es la relación entre las variables de estado de salud basal y la evolución en el estado cognoscitivo de un grupo de sujetos adultos mayores sin demencia?
- ¿Cuál es el perfil de desempeño cognoscitivo en un grupo de adultos mayores sin demencia que evolucionan hacia un detrimento en sus habilidades cognoscitiva?

Para contestar estas tres preguntas, en su metodología el trabajo se dividió en dos partes. Primera evaluación o tiempo 1 (año 2003) y segunda evaluación o tiempo 2 (año 2007). La evaluación en el tiempo 1 permitió conocer los factores o variables sociodemográficas, variables de salud y perfil cognoscitivo basal del desempeño cognoscitivo de los sujetos participantes. Conocer este perfil durante la fase basal nos serviría para poder establecer los diversos grupos de evolución en la fase de evaluación al seguimiento. Como se destacó en los resultados, fueron cuatro grupos de evolución los que se identificaron: grupo estable o que conserva diagnóstico, grupo que de un estado normal pasa a uno con DCL, grupo que desarrolla demencia y grupo que revierte de un estado con DCL a uno normal. Los factores sociodemográficos y variables de salud estudiados fueron analizadas en cada uno de estos grupos.

### **Grupo estable o que conserva diagnóstico**

La estabilidad en el diagnóstico se presentó tanto en la mayor parte de los sujetos con DCL (87%) como en los sujetos normales (77%) quienes mantuvieron el diagnóstico inicial después de 4 años. Al comparar nuestra cifra de estabilidad con la más alta reportada para el DCL se ve que el presente estudio casi duplicó al del estudio de la Universidad de Columbia (Manly et al., 2008) quienes después de un promedio de 4.7 años de seguimiento encontraron que el 47% de los sujetos clasificados con DCL seguían manteniendo el diagnóstico. Dichos resultados han sido interpretados como una evidencia del bajo funcionamiento cognoscitivo que tiene un grupo de sujetos a lo largo de su vida, lo que les lleva a cumplir con los criterios diagnósticos para DCL sin que este perfil represente una disminución con respecto a un estado previo. Nuevamente, la definición psicométrica de la estabilidad en la presente investigación esta determinada por el criterio de no disminuir el nivel de desempeño en las pruebas por debajo de -1.5ds, lo cual es algo arbitrario para las fluctuaciones que presentan los sujetos durante el proceso de envejecimiento. Efectivamente se ve que el perfil tanto de ambos grupos de sujetos que permanecen estables (normales y DCL) presenta oscilaciones con disminuciones significativas en algunas funciones como la memoria, la atención y el lenguaje, lo cual se relaciona con los patrones disminución asociados al envejecimiento que la literatura ya describe (Light et al., 1991).

Al analizar el perfil de los grupos estables se ve que tanto los sujetos normales como los DCL presentan cambios significativos entre ambas evaluaciones consistentes en su mayoría, en una baja en el desempeño, lo cual es congruente con los efectos de la edad

sobre el funcionamiento cognoscitivo. En ambos grupos se ve un patrón similar de disminución en las habilidades visoespaciales y de la memoria visual con una mejoría de la función ejecutiva motora. Por otra parte el grupo DCL estable muestra un bajo desempeño en la atención que se relaciona principalmente con dificultades en la atención sostenida y selectiva y baja fluidez fonológica. El grupo que permanece normal muestra una disminución de la memoria primaria lo que señala dificultades en el aprendizaje verbal. Además del aumento en la función ejecutiva motora también muestran un aumento en la fluidez fonológica.

Al analizar las condiciones de salud de los grupos estables se evidencia que el grupo que mantiene el diagnóstico de DCL tiene mejores condiciones de salud que el que se mantiene cognoscitivamente normal. En este último hay mayor proporción de individuos con hipertensión arterial sistémica. Así, pareciera que estos sujetos con DCL realmente no tuvieran un perfil de salud compatible con el de aquellos que evolucionan a demencia pues son más sanos que aquellos cognoscitivamente normal en los cuales hay enfermedades que tampoco determinan sus evolución hacia un estado de mayor deterioro.

### **Grupo que de un estado normal pasa a un estado con DCL**

La evolución de un estado normal basal normal hacia uno con DCL se dio en el 20% de los sujetos clasificados como normales en el 2003. Las características más importantes de este grupo fueron la presencia de analfabetismo, la hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus, sin embargo el peso como factores de riesgo dentro del modelo que predice la conversión a DCL solo lo tuvieron la hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus. Estas dos variables (hipertensión y diabetes) se

consideran sustrato de la enfermedad cerebro-vascular que a su vez es una de las condiciones en la historia médica de los sujetos que merman su desempeño cognoscitivo. Así, lo encontrado es congruente con la asociación establecida por otras investigaciones entre la comorbilidad cardiovascular y el mayor riesgo de desarrollar DCL y/o demencia en adultos mayores (Chengxuan et al., 2005; Okereke et al., 2008).

Sobre el desempeño cognoscitivo del grupo normal que evolucionó hacia el DCL se vio que aunque la mayoría de las funciones mostraban un desempeño bajo, habían algunas funciones cuyo valor como factores de riesgo era mayor. A medida que mejoraba el desempeño en las funciones de: atención, praxias, memoria secundaria, fluidez verbal semántica y función ejecutiva motora, disminuía el riesgo para evolucionar a un estado de DCL. De estas funciones, la atención fue la que se relacionó con un mayor riesgo de conversión a DCL. La atención en el individuo represente la integración de sistemas aferentes y eferentes, dada la vulnerabilidad de estos sistemas en el adulto mayor, pensamos que es posible que su afección tenga una repercusión tan relevante sobre su desempeño cognoscitivo.

### **Grupo que desarrolla demencia**

El porcentaje de individuos que estando con DCL evolucionan a demencia fue bajo, en 4 años solo desarrolló demencia el 7% de lo sujetos con DCL. Por su parte del grupo encontrados como normales en la evaluación basal, solo el 4% desarrolló demencia.

La tasa de conversión de DCL a demencia es inferior a la reportada por otros estudios donde se han encontrado tasas de progresión de hasta un 15% anual (Petersen et al., 1999; Tierney et al., 1996 Bowen et al., 1997). Además debemos resaltar que en esos

estudios la tasa de conversión está calculada en forma anual mientras que nuestras cifras están dadas en términos de cuatro años. Con esto, nuestra cifra de conversión se hace aún menor en la comparación con otros estudios. Referente a esto mencionaremos que en el presente estudio los criterios diagnósticos para el seguimiento a cuatro años fueron psicométricos lo cual implica que solo se clasificaron como sujetos con demencia aquellos que presentaban una disminución por debajo de 1.5ds en más de dos funciones cognitivas, lo que podría estar dejando por fuera a sujetos con cambios clínicamente significativos que representen una demencia.

Por otra parte, la tasa de progresión de un estado normal a demencia es similar a la reportada por el grupo de la clínica Mayo (Petersen et al., 1999) y por la Dra. Mejía-Arango (Mejía et al., 2005), a saber: 1% a 2% anual. Se aclara que aunque no se realizó una evaluación anual en los individuos, se calcula que para una tasa de conversión durante 4 años del 4% en promedio convirtió a demencia anualmente el 1% de los sujetos normales.

### **Grupo que revierte de un estado con DCL a un estado normal**

La reversión a la normalidad también ocurrió en muy pocos casos, solo 2 sujetos con DCL dejaron de cumplir los criterios para este diagnóstico y pasaron a estar cognitivamente normal.

La reversibilidad del estado cognoscitivo hacia la normalidad también fue inferior a la reportada en la mayoría de los estudios donde se encuentra que entre el 16 al 50% de los sujetos inicialmente clasificados con DCL revierte a un estado normal (O'Connor et al., 1990; Wolf et al., 1998; Unvergatz et al., 2001). Se ha visto que revierten aquellos que

tienen menor número de dominios alterados y con puntuaciones más cercanas a los puntos de corte, lo que señala una probable fluctuación en el desempeño, así mismo se ha relacionado con la presencia de mayores condiciones médicas reversibles y con depresión que ha sido tratada efectivamente. En la presente tesis solo fueron dos sujetos los que revirtieron del estado DCL al estado normal, lo cual pierde relevancia si se considera que el periodo entre la primera y la segunda evaluación fue demasiado extenso para que cualquiera de las condiciones anteriores se hubiera presentado. Además el corto número constituye una limitación para el análisis y no permite sacar conclusiones confiables sobre la evolución de este grupo.

### **Discusión de las hipótesis planteadas en la tesis**

En función a los resultados obtenidos en este estudio y el análisis de los mismos, a continuación se analizarán cada una de las hipótesis planteadas:

H1. La escolaridad menor es un factor sociodemográfico asociado a detrimento del funcionamiento cognoscitivo en un grupo de adultos mayores sin demencia.

H0 1. La escolaridad menor es un factor sociodemográfico no asociados a detrimento del funcionamiento cognoscitivo en un grupo de adultos mayores sin demencia.

Se acepta la hipótesis alternativa (H1). La baja escolaridad entre un grupo de adultos mayores cognoscitivamente normales se asocia a una progresión a un estado de menor desempeño cognoscitivo cuando se compara contra el grupo de individuos que permanecen en un estado cognoscitivamente normal. La escolaridad promedio de los sujetos que disminuyen su desempeño cognoscitivo es de 4 comparado con una

escolaridad promedio de 6 en aquellos con mantienen su condición cognoscitiva como normal. Además se resalta la proporción significativamente mayor de sujetos analfabetas entre grupo que deteriora su condición. De acuerdo al análisis de regresión logística en analfabetismo aumenta 4 veces el riesgo de evolucionar hacia un estado con DCL (OR=4.12, IC=95%, 1.17-14.66; P=0.03).

H2. Enfermedades que confieren riesgo de daño vascular, a saber: diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, tabaquismo y alcoholismo serán factores asociados a un detrimento del funcionamiento cognoscitivo en un grupo de adultos mayores sin demencia.

H0 2. Enfermedades que confieren riesgo de daño vascular, a saber: diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, tabaquismo y alcoholismo serán factores no asociados a un detrimento del funcionamiento cognoscitivo en un grupo de adultos mayores sin demencia.

La hipótesis alternativa se acepta parcialmente. Esta aceptación parcial radica que no todas las enfermedades que originalmente consideramos de alto riesgo par daño vascular resultaron estar asociadas al deterioro del estado cognoscitivo. Las enfermedades que sí se asociaron fueron a saber: hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2. El análisis multivariado evidenció que ambas comorbilidades representan de manera individual un mayor riesgo para la progresión de un estado normal a un estado con DCL, siendo levemente mayor el que confiere la diabetes mellitus de 4.5

veces (OR=4.5, IC=95%, 1.42-14.3; P=0.01) y el de hipertensión arterial sistémica de 4.31 veces (OR=4.31, IC=95%, 0.89-20.63; P=0.07).

H3. Un perfil de desempeño cognoscitivo caracterizado por baja atención será un factor asociado a un mayor detrimento del funcionamiento cognoscitivo en un grupo de adultos mayores sin demencia.

H0 3. Un perfil de desempeño cognoscitivo caracterizado por baja atención será un factor no asociado a un mayor detrimento del funcionamiento cognoscitivo en un grupo de adultos mayores sin demencia.

La hipótesis alternativa es aceptada. A través de un modelo de regresión la atención fue la única variable que demostró que en la medida que esta mejoraba el riesgo de de progresar de un estado de normalidad a un estado de DCL, este era menor (OR=0.66, IC 95%, 0.51-0.86; p=0.002). Como se mencionó anteriormente, la atención en el individuo represente la integración de sistemas aferentes y eferentes, dada la vulnerabilidad de estos sistemas en el adulto mayor, pensamos que es posible que su afección tenga una repercusión tan relevante sobre su desempeño cognoscitivo.

Las principales aportaciones de esta tesis son las siguientes y se puntualizan así:

- Baja escolaridad en el adulto mayor confiere mayor riesgo de progresar de un estado cognoscitivamente normal a un estado con DCL. Esto se hace más evidente cuando hay analfabetismo.



- Padecer hipertensión arterial sistémica y/o diabetes mellitus tipo 2 confieren mayor riesgo de progresar de un estado cognoscitivamente normal a un estado con DCL.
- Un perfil cognoscitivo caracterizado por merma en la atención se asocia a una progresión de un estado normal uno con DCL.

Estos hallazgos tienen implicaciones para la prevención de estados cognoscitivos con DCL y a su vez demencias de esta población.

### **Debilidades y fortalezas del estudio.**

En el diseño y ejecución del protocolo, se identifican dos oportunidades donde se incurrió en sesgos, a saber: sesgo de selección y sesgo de información.

El sesgo de selección se observó en dos de sus modalidades; en el seguimiento y en la selección por sí misma. En cuanto al sesgo en el seguimiento, para controlarlo los investigadores buscaron maximizar la permanencia de los participantes y mantener así tasas de pérdidas al seguimiento por abajo del 20%, además documentaron la etiología de estas pérdidas sin encontrar una que pudiera distorsionar la interpretación de los resultados. En cuanto al sesgo que confiere por sí mismo el proceso de selección, es el sesgo más incurrido en estudios que como el nuestro tiene un componente retrolectivo (Hernández-Ávila et al., 2000; Lazcano-Ponce et al., 2000). Este último se presentó cuando los investigadores incluyeron en el protocolo solamente a individuos sin demencia, entonces con todo y que el evaluador estaba cegado a saber si el paciente era normal o DCL, en todo momento supo que el paciente durante la primera evaluación es decir tiempo 1 (año 2003) había sido diagnosticado con un estado sin demencia. Como se comentó en todo estudio que utiliza diseños retrolectivos se incurre en este sesgo salvo

en aquellos que el evaluador u observador es independiente al equipo de investigadores que llevan a cabo el protocolo.

En cuanto al sesgo de información se incurrió en su modalidad de sesgo entre observadores o modo de aplicación de los instrumentos de evaluación. Los evaluadores en el tiempo 1 (año 2003) y en el tiempo 2 (año 2007) no fueron los mismos, con todo y que los evaluadores fueron profesionales de la salud certificados en su área de destreza, no se realizó un estudio piloto bajo condiciones reales que determinara concordancia entre observadores o evaluadores. Así, si se hubiera encontrado un índice kappa favorable a través de un estudio de concordancia, se hubiera disminuido la posibilidad de incurrir en sesgo entre observadores.

En cuanto al los cálculos del poder estadístico de muestra, debe mencionarse que los valores obtenidos para las primeras dos hipótesis podrían mejorarse a través de un aumento en el tamaño de la muestra y así disminuir el riesgo de estar incurriendo en un error tipo II es decir falsos negativos. Se debe mencionar que la merma observada en la cohorte entre el tiempo 1 (año 2003) y el tiempo 2 (año 2007) es propia en estudios con pacientes de esta naturaleza (adultos mayores) y más cuando estos son seguidos durante cuatro años. Con todo y esto las conclusiones obtenidas en este estudio apuntan hacia la misma dirección de lo reportado por otros investigadores.

A diferencia de otros estudios con poblaciones envejecidas, donde por la naturaleza propia de la muestra, el seguimiento es tan corto como 6 ó 12 meses, en nuestro estudio logramos dar seguimiento a 112 pacientes durante 4 años. Además de esto, mantuvimos nuestra tasa de pérdidas al seguimiento por abajo del 20%, y ambas peculiaridades le dan fortaleza al presente estudio.

Finalmente, consideramos que en la medida que con más detalle entendamos y caractericemos el envejecimiento cognoscitivo podremos brindar a las generaciones venideras de científicos más herramientas para elaborar mejores tratamientos y programas de prevención de demencia, la enfermedad con más impacto para la sociedad, la familia y sobretodo a nuestros pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical manual of mental disorders. 4a edición. Washington: Williams & Wilkins, 1994.

Ardila A, Rosselli M. La vejez: Neuropsicología del Fenómeno de Envejecimiento. 1ª edición. Colombia: Prensa Creativa, 1986.

Anstey K, Christensen H. Education, activity, health, blood pressure and apolipoprotein e as predictor of cognitive change in old age: a review. *Gerontology* 2000;46:163-177.

Arvanitakis A, Schneider JA, Wilson RS, Li Y, Arnold SE, Wang Z, et al. Diabetes is related to cerebral infarction but not to AD pathology in older persons. *Neurology* 2006;67:1960-1965.

Baddeley A. Working memory. *Science* 1992;255(5044):556-559.

National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. 1a edición. Washington: US Government Printing Office, 1979.

Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006;5:64-74.

Biessels GJ, Deary IJ, Ryan MR. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol* 2008;7:184-190.

Blessed F, Tomlinson BE, Roth. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral gray matter of elderly. *British Journal of Psychiatry* 1968;114:797-811.

Bowen J. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet* 1997;349(9054):763-765.

Breteler MM, Bots ML, Ott A, Hofman A. Risk factors for vascular disease and dementia. *Haemostasis* 1998;28:167-173.

Bruscoli M. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr* 2004;16(2):129-140.

Callahan CM, Hall KS, Hui SL, Musick BS, Unverzagt FW, Hendrie HC. Relationship of age, education, and occupation with dementia among a community-based sample of African Americans. *Arch Neurol* 1996;53:134-140.

Chibnall JT, Eastwood R. Postsecondary education and dementia risk in older Jesuit priests. *Int Psychogeriatr* 1998;10:359-368.

Chengwan Q, Bengt W, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:487-499.

- Christensen H, Korten AE, Jorm F, Henderson AS, Jacomb PA, Rodgers B. Education and decline in cognitive performance: compensatory but not protective. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:323-330.
- Colsher PL, Wallace RB. Longitudinal application of cognitive function measures in a defined population of community-dwelling elders. *Ann Epidemiol* 1991;1:215-230.
- Cobb JL, Wolf PA, Au R, White R, D'Agostino RB. The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the framingham study. *Neurology* 1995;45:1707-1712.
- Compton DM, Bachman LD, Brand D, Avet TL. Age-associated changes in cognitive function in highly educated adults: emerging myths and realities. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:75-85.
- Consejo Nacional de la Población. Proyecciones de población en México. Censo de población. Ciudad de México, 1995.
- Craik FI. Age-related differences in three tests of visual imagery. *Psychol Aging* 1992; 7(4):661-665.
- Crook T, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change-report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Developmental Neuropsychology* 1995;2:261-276.
- Daly E, Saitchik D, Copelan M, Schmahmann A, Gunther J, Marilyn A. Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized information. *Archives of Neurology* 2000;57(5):675-680.
- Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007;356:1842-1852.
- Devanand DP, Folz M, Gorlyn M, Moeller JR, Stern Y. Questionable dementia, clinical course and predictor of outcome. *Journal of the American Geriatric Society* 1997;45:321-328.
- Di Carlo A. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factor, progression to dementia. *Neurology* 2007;68(22):1909-1916.
- Earles JL, Connor LT, Smith AD, Park DC. Interrelations of age, self-reported health, speed, and memory. *Psychol Aging* 1997;12(4):675-683.
- Evans DA, Beckett LA, Albert MS. Level of education and change in cognitive function in a community population of older persons. *Ann Epidemiol* 1993;3:71-77.
- Farmer ME, Kittner SJ, Rae DS, Bartko JJ, Regier DA. Education and change in cognitive function: the Epidemiologic Catchment Area Study. *Ann Epidemiol* 1995;5:1-7.
- Glynn RJ, Beckett LA, Herbert LE, Morris MC, Scherr PA, Evans DA. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA* 1999;281:438-445.
- González M, Zarepari S, Cmicoli R, Dame A, Howieson D, Quinn J, et al. Predictors of Healthy Brain Aging. *Journal of Gerontology: BIOLOGICAL SCIENCES* 2001;56(A7):294-301.

- Gregg EW. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 2000;160(2):174-180.
- Grut M. Memory complaints of elderly people in a population survey: variation according to dementia stage and depression. *J Am Geriatr Soc* 1993;41(12):1295-1300.
- Gutiérrez LM, Ostrosk F, Sánchez S, Villa A. Prevalence of dementia and mild cognitive impairment in subjects 65 years older in Mexico City: an epidemiological survey. *Gerontology* 2001;47(1):145-152.
- Gutiérrez-Robledo LM. Active and cognitive impairment free life expectancies: results from an epidemiological survey in 65+ in Mexico City. Guadalajara: XV Reunión Anual REVES, 2003.
- Hernández-Ávila M, Garrido F, Salazar-Martínez E. Sesgos en estudios epidemiológicos. *Salud pública de México* 2000;42(5):438-446.
- Huppert FA, Boller F. Age related changes in memory: learning and remembering new information. 1a edición. Amsterdam: Editoiral Elsevier, 1991;vol.5:123.
- Janowsky JS, Carper RA, Kaye JA. Asymmetrical memory decline in normal aging and dementia. *Neuropsychology* 1995;34:527-535.
- Kumari M, Brunner E, Fuhrer R. Minireview: mechanisms by which the metabolic syndrome and diabetes impair memory. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55(B):228-232.
- Kluger A, Gianutsos JG, Golomb J, Ferris SH, Reisberg B. Motor and psychomotor dysfunction in normal aging, mild cognitive decline, and Alzheimer's disease: diagnostic and differential diagnostic features. *International Journal of Psychogeriatric* 1997;9(1):307-316.
- Kryscio RJ, Schmitt FA, Salazar JC, Mendiondo MS, Markesbery WR. Risk factors for transitions from normal to mild cognitive impairment and dementia. *Neurology* 2006;66:828-832.
- LaVoie D. Adult age differences in repetition priming: a meta-analysis. *Psychol Aging* 1994;9(4):539-553.
- Launer LJ, Ross GW, Petrovich H. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobio Aging* 2000;21:49-55.
- Lazcano-Ponce E, Fernández E, Salazar-Martínez E, Hernández-Ávila M. Estudios de cohorte. Metodología, sesgos y aplicación. *Salud pública de México* 2000;42(3):230-241.
- Levy R. Aging-associated cognitive decline. *International Psychogeriatrics* 1994;6:63-68.
- Liakishev AA. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes, results of the DCCT/EDIC study. *Kardiologia* 2006;46(3):73-77.
- Light LL. Memory and aging: four hypotheses in search of data. *Annu Rev Psychol* 1991;42:333-376.

Manly JJ, Tang M, Schupf N, Stern Y, Vonsattel JP, Mayeux R. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Annals of Neurology* 2008;63(4):494-506.

Mauricio M, O'Hara R, Yesavage JA, Friedman L, Kraemer HC, Van de Water M, et al. A longitudinal study of apolipoprotein-E genotype and depressive symptoms in community-dwelling older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000;8(3):196-200.

McKhann GM. Clinical approaches to dementia. *Prog Brain Res* 1994;101:375-382.

Mejía S, Pineda D, Álvarez LM, Ardila A. Individual Differences in Memory and Executive Function Habiliteís During Normal Aging. *Intern. J. Neuroscience* 1998;95:271-284.

Mejía S. Deterioro Cognoscitivo Leve: Un Estudio Longitudinal del Perfil Neuropsicológico, Factores Asociados e Imágenes Cerebrales, tesis presentada para obtener grado de Doctor en Psicología Facultad de Psicología UNAM. Ciudad de México 2005.

Meyers JS, Rauch GM, Crawford K, et al. Risk factors accelerating cerebral degenerative changes, cognitive decline and dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:1050-1061.

Morris JC, Herman A, Mohs RC, Hughes JP, VanBelle G, Fillenbaum G, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease CERAD Part 1, clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989;39:1159-1165.

O'Connor DA, Pollit PA, Hyde JB, Fellows JL, Miller ND, Roth M. A follow-up study of dementia diagnosed in the community using the Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination. *Acta Psychiatry Scandinavia* 1990;81:78-82.

Okereke OI, Kang JH, Cook NR, Graziano JM, Manson JE, Buring JE, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Cognitive Decline in Two Large Cohorts of Community-Dwelling Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2008.

Ostrosky-Solís F, Ardila A, Rosselli M. NEUROPSI: A brief Neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Journal of the International Neuropsychological Society* 1997;5:413-433.

Ostrosky-Solís F, López G, Ardila A. Sensitivity and specificity of the mini-mental state examination in a spanish speaking population. *Applied Neuropsychology* 2000;7:25-31.

Paist SS, Martin JR. Brain failure in older patients: uncovering treatable causes of a diminished ability to think. *Postgrade Med* 1996;99:125-136.

Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment : clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology* 1999;56:303-308.

Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (a evidence based review). *Neurology* 2001;56:1133-1142.

Petersen RC, Morris JC. *Clinical Features In Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's disease*. 1a edición. New York: Oxford University Press, 1995.

Perlumtter M, Nyquist L. Relationship between self-reported physical and mental health and intelligence performance across adulthood. *J Gerontol* 1990;45(4):145-155.

Rabbitt P, Donlan C, Watson P, McInnes L, Bent N. Unique and interactive effects of depression, age, socioeconomic advantage, and gender on cognitive performance of normal healthy older people. *Psychol Aging* 1995;10(3):207-213.

Refolo LM, Pappolla MA, LaFrancois J. A cholesterol lowering drug reduces beta amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2001;8:890-899.

Ritchie K. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology* 2001;56(1):37-42.

Rowe JW, Kahn RL. *Successful Aging*. 1a edición. New York: Pantheon Books, 1998.

Schacter DL. Source memory: extending the boundaries of age-related deficits. *Psychol Aging* 1994;9(1):81-89.

Smith G. Age-associated memory impairment diagnoses: problems of reliability and concerns for terminology. *Psychol Aging* 1991;6(4):551-558.

Snowdon DA, Kemper SJ, Mortimer JA, Greiner LH, Wekstein DR, Markesbery WR. Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life: findings from the Nun Study. *JAMA* 1996;275:528-532.

Strachan MWJ, Price JF, Frier BM. Diabetes, cognitive impairment, and dementia. *BMJ* 2008;336:6-17.

Spencer WD. Differential effects of aging on memory for content and context: a meta-analysis. *Psychol Aging* 1995;10(4):527-539.

Squire LR. Declarative and nondeclarative memory in opposition: when prior events influence amnesic patients more than normal subjects. *Mem Cognit* 1993;21(4):424-430.

Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 1994;271:1004-1010.

---

Tatemichi TK. How acute brain failure becomes chronic: a view of the mechanisms of dementia related to stroke. *Neurology* 1990;40:1652-1659.

Tierney MC. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology* 1996;46(3):661-665.

Tulving E, Donalson W. *Episodic and semantic memory*. 1a edición. New York: Editorial: Academic Press, 1992.

Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O, Ogunniyi AO, Gureje O, Perkins A, et al. Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis Study of Health and Aging. *Neurology* 2001;57:1655-1662.



Vander-Linden M. Age-related differences in updating working memory. *Br J Psychol* 1994;85(1):145-152.

Van Harten B, De Leeuw FE, Weinstein HC, Scheltens P, Biessels GJ. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2006;29:2539-2548.

Verhaeghen P, Marcoen A, Boossens L. Improving memory performance in the aged through mnemonic training: a meta-analytic study. *Psychol Aging* 1992;7:242-251

Vinkers DJ, Stek ML, Mast VD, Craen D, Cessie SL, Westendorp RG, et al. Generalized atherosclerosis, cognitive decline, and depressive symptoms in old age. *Neurology* 2005;65:107-112.

Wolf H, Grunwald M, Ecke GM, Zedlick D, Bettin S, Dannenberg C, et al. The prognosis of mild cognitive impairment in the elderly. *Journal of Neural Transmission* 1998;54:31-50.

Yesavage JA. Geriatric depression scale; consistency of depressive symptoms over time. *Perceptual and Motor Skills* 1991;73:10-32.