



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS
Y DE LA SALUD

CAMPO DEL CONOCIMIENTO: CIENCIAS DE LA SALUD

CAMPO DISCIPLINARIO: EPIDEMIOLOGÍA

DETERIORO CONDUCTUAL LEVE, EL PAPEL DE LOS SÍNTOMAS
NEUROPSIQUIÁTRICOS COMO PREDICTORES DE DEMENCIA

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

GILBERTO ISAAC ACOSTA CASTILLO

TUTOR PRINCIPAL

DR. GUILHERME LUIZ GUIMARAES BORGES

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA "RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ"

COMITÉ TUTOR

DRA. REBECA AGUIRRE HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

DRA. ANA LUISA SOSA ORTIZ

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

DR. ANTONIO VILLA ROMERO

FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

Ciudad Universitaria, Ciudad de México

mayo de 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 GENERAL	Pág.
Índice general	i
Índice de cuadros y figuras	iii
Resumen	v
Resumen en inglés (abstract)	vi
Introducción	1
Antecedentes	2
¿Qué es la demencia?	2
El impacto de la demencia	2
Las manifestaciones de la demencia	4
Síntomas cognitivos	5
Alteraciones de la funcionalidad	5
¿Qué son los síntomas conductuales o psicológicos?	6
Fase prodrómica de la demencia.	6
Síntomas neuropsiquiátricos como precursores de demencia	8
La evaluación de los síntomas neuropsiquiátricos	15
Planteamiento del problema	16
Modelo conceptual	16
Justificación	17
Objetivos	18
Hipótesis	18
Material y métodos	19
Muestra y procedimiento	19

ÍNDICE GENERAL	Pág.
Selección de sujetos para el inicio del seguimiento	19
Evaluaciones y procedimiento	20
Tamaño de muestra y poder estadístico	21
Mediciones	22
Criterios de inclusión y exclusión	23
Análisis estadístico	23
Consideraciones éticas	24
Resultados	25
Discusión	37
Conclusión	42
Financiamiento	43
Referencias	44
Anexos	51
Anexo 1. Modelos de Poisson con estimadores de varianza robustos	52
Anexo 2. Publicación de los resultados de la tesis	55
Anexo 3. Otros trabajos sobre adultos mayores o demencia en los que participó el alumno durante el doctorado	56

ÍNDICE DE CUADROS Y FIGURAS	Pág.
Cuadro 1. Incidencia de demencia en México	5
Cuadro 2. Estudios que analizan la relación entre síntomas neuropsiquiátricos y el desarrollo de demencia	12
Cuadro 3. Sensibilidad y especificidad de cada uno de los doce síntomas evaluados por el Inventario Neuropsiquiátrico en su validación al idioma español.	15
Cuadro 4. Distribución del sexo, edad, escolaridad, área de residencia según estatus en el seguimiento	25
Cuadro 5. Distribución de variables sociodemográficas, clínicas, de función cognitiva y síntomas neuropsiquiátricos al inicio del seguimiento, según diagnóstico de demencia incidente	26
Cuadro 6. Riesgo de demencia (razón de incidencias acumuladas) en presencia de síntomas neuropsiquiátricos, modelos síntomas desagregados y con una variable de conteo	29
Cuadro 7. Riesgos para demencia (razón de incidencias acumuladas) estimaciones para variables sociodemográficas, clínicas, de función cognitiva y síntomas neuropsiquiátricos.	31
Cuadro 8. Estimadores de ajuste para los modelos de estimación de riesgo de demencia (cuadro 7)	32
Cuadro 9. Valores para índices de riesgo de demencia	33
Cuadro 10. Utilidad diagnóstica para la clasificación de demencia con los índices completo, sin MCI y sin SNP	36
Cuadro 11. Simulaciones de los métodos de estimación del riesgo relativo ajustado y la cobertura del intervalo de confianza	54
Figura 1. Millones de personas con demencia a nivel mundial, estimaciones de 2015 a 2050	2
Figura 2. Prevalencias de demencia en México	3
Figura 3. Estimación de adultos mayores y casos de demencia en México	4
Figura 4. Manifestaciones de la demencia	5
Figura 5. Biomarcadores y curso clínico de la demencia	7
Figura 6. Modelo conceptual	16
Figura 7. Flujograma del seguimiento	19
Figura 8. Poder estimado para la prueba de proporciones de dos muestras	21
Figura 9. Curvas ROC para el índice completo (rango 0 a 6), índice sin MCI (rango 0 a 5) e índice sin SNP (rango 0 a 5).	34

Resumen

INTRODUCCION: Las alteraciones cognitivas y los síntomas neuropsiquiátricos son algunos de los marcadores clínicos empleados para identificar sujetos en riesgo de desarrollar demencia. Aunque la conversión a demencia en los sujetos con alteraciones cognitivas (como en el deterioro cognitivo leve) es muy heterogénea, se ha documentado que se incrementa en presencia de síntomas neuropsiquiátricos, mismos que pueden encontrarse asociados al desarrollo de demencia de manera independiente a los problemas cognitivos.

OBJETIVO: Evaluar el riesgo de desarrollar demencia en sujetos con síntomas neuropsiquiátricos y la utilidad de estos como predictores de demencia, en un seguimiento a tres años de adultos mayores de 65 años, residentes de áreas urbana o rural de ingreso económico medio o bajo.

METODOS: Se analizó una cohorte de tres años de 1,355 adultos mayores mexicanos de población abierta, participantes de los protocolos del Grupo de Investigación en Demencias 10/66 en México (GID 10/66). Las estimaciones se realizaron modelando razones de incidencia acumulada mediante modelos de Poisson con intervalos de confianza robustos. Los síntomas neuropsiquiátricos (SNP) se evaluaron mediante el Inventario Neuropsiquiátrico.

RESULTADOS: De los 12 SNP evaluados por el Inventario Neuropsiquiátrico, cinco síntomas se encontraron asociados al desarrollo de demencia incidente: delirios, alucinaciones, ansiedad, conducta motora aberrante y depresión. En comparación con los participantes que presentan ninguno o hasta un SNP, los que presentan dos SNP muestran una razón de riesgos (RR) para demencia incidente de 1.9 (con un intervalo de confianza al 95% (IC95%) de 1.2-2.9), y la presencia de tres o más SNP mostró un RR de 3.0 (IC95%, 1.9-4.8), ajustando por variables clínicas, cognitivas y sociodemográficas.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: El presente reporte documenta la asociación entre la presencia de delirios, alucinaciones, depresión, ansiedad y conducta motora aberrante, y el desarrollo de demencia de manera independiente a otras variables de riesgo reportadas en la literatura, aún en presencia de deterioro cognitivo. El desarrollo de alternativas como el índice estudiado, o hasta el simple conteo de algunos síntomas neuropsiquiátricos, puede ser en el futuro una estrategia simple y de bajo costo para identificar sujetos en riesgo de desarrollar demencia en poblaciones de escasos recursos o limitado acceso a servicios especializados.

PALABRAS CLAVE: síntomas neuropsiquiátricos, factores de riesgo, demencia, enfermedad de Alzheimer

Abstract

INTRODUCTION: Cognitive impairment and neuropsychiatric symptoms are some of the clinical markers used to identify subjects at risk of developing dementia. Although conversion to dementia in subjects with cognitive impairment (as in mild cognitive impairment) is very heterogeneous, it has been documented to increase in the presence of neuropsychiatric symptoms, which may be associated with the development of dementia independently of cognitive problems.

OBJECTIVE: To assess the risk of developing dementia in subjects with neuropsychiatric symptoms and the usefulness of these as predictors of dementia in a three-year follow-up of adults over 65 years of age, residents of urban or rural areas of medium or low-income.

METHODS: We analysed a three-year cohort of 1,355 Mexican older adults of population-based within the protocols of the Dementia Research Group 10/66 in Mexico (GID 10/66). Estimates were made by modelling cumulative incidence ratios using Poisson models with robust confidence intervals. Neuropsychiatric symptoms (SNP) were assessed using the Neuropsychiatric Inventory.

RESULTS: Of the 12 NPS evaluated by the Neuropsychiatric Inventory, five symptoms were associated with the development of incident dementia: delusions, hallucinations, anxiety, aberrant motor behaviour and depression.

Compared to participants with none or even one NPS, those with two NPS had a risk ratio (RR) for incident dementia of 1.9 (with a 95% confidence interval (CI95%) of 1.2-2.9), and the presence of three or more NPS showed a RR of 3.0 (CI95%, 1.9-4.8), adjusted for clinical, cognitive and socio-demographic variables.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS:

This report documents the association between the presence of delusions, hallucinations, depression, anxiety, and aberrant motor behaviour, and the incident dementia independently of other risk variables reported in the literature, even in the presence of cognitive impairment. The development of alternatives such as the index studied, or even the simple counting of some neuropsychiatric symptoms, may in the future be a simple and low-cost strategy to identify subjects at risk of developing dementia in low-income populations or limited access to specialized services.

KEY WORDS: neuropsychiatric symptoms, risk factors, dementia, Alzheimer's disease

Introducción

El envejecimiento de la población a nivel mundial, es el resultado tanto de la implementación de medidas socio-sanitarias como de los avances en el ámbito técnico-científico. En conjunto, esto ha contribuido a la disminución de la mortalidad infantil y al incremento de la expectativa de vida.

En el período comprendido entre 1980 y 2013, se duplicó la cantidad de personas de 60 años o más a nivel mundial, sumando 841 millones de personas y representando el 12% de la población mundial total. Las proyecciones realizadas con base en el crecimiento de esta población indican que para 2050 llegarán a ser cerca de 2 mil millones personas, representando el 21% de la población global ([ADI, 2015](#)).

El envejecimiento poblacional sucede, además, de manera heterogénea según el nivel de ingreso de los países, es decir, es más pronunciado en los países de ingreso económico medio o bajo (PIEMB). En 1990 el 58% de la población mundial de 60 años y más vivía en PIEMB y se espera que para 2020 este porcentaje represente el 67% de los adultos mayores en el mundo. Este fenómeno está sucediendo de manera semejante tanto en México como en el resto de Latinoamérica ([UN, 2015](#)).

Estos cambios en la estructura de la población han impactado de manera importante la forma en que enferman y fallecen los individuos, proceso denominado transformación o transición epidemiológica. Este proceso se ha caracterizado por una disminución en las enfermedades transmisibles y el incremento en las no transmisibles, la cuales presentan en su mayoría componentes crónicos y/o degenerativos y entre las cuales se ubican varias enfermedades mentales.

Otro fenómeno relacionado con el envejecimiento poblacional es el de las personas que requieren de algún tipo de ayuda o cuidado humano frecuente, más allá de lo que necesita un adulto sano, es decir, con algún grado de dependencia. A nivel mundial la razón de adultos mayores con dependencia pasará de 12 a 25 por cada 100 personas en edad productiva en el período de 2015 a 2050. En México este mismo fenómeno representará un incremento de 9.4 a 32.0 adultos mayores con dependencia por cada 100 personas en edad productiva en el mismo período, de 2010 a 2050 ([CONAPO, 2013](#)).

En el contexto del envejecimiento poblacional, el incremento de las enfermedades crónicas y la alta contribución de las enfermedades a la dependencia en la población que envejece, destaca uno de los padecimientos que más contribuye a la dependencia y discapacidad en la población de adultos mayores: la demencia ([WHO, 2012](#)).

¿Qué es la demencia?

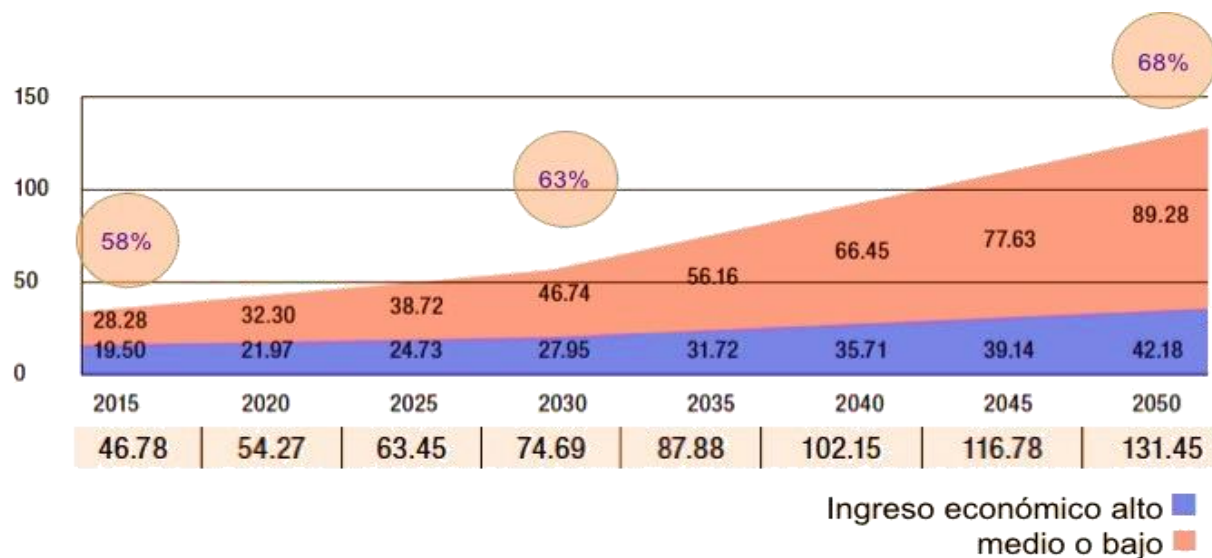
La demencia es un síndrome de origen orgánico, causado por una gran variedad de enfermedades. Se caracteriza por el deterioro progresivo de las funciones mentales tales como la memoria, el lenguaje, el razonamiento, la percepción, etc. Dicho deterioro, representa un declive en el desempeño cognitivo alcanzado previamente por el individuo que lo padece e impacta su funcionalidad y su capacidad para realizar las actividades de la vida diaria. Este síndrome, salvo algunas excepciones, progresa hasta generar discapacidad total en las diferentes esferas del individuo (laboral, social, física, cognitiva, etc) ([Ferri et al., 2005](#), [Burns and Iliffe, 2009](#), [WHO, 2012](#)).

El impacto de la demencia

Prevalencia de demencia

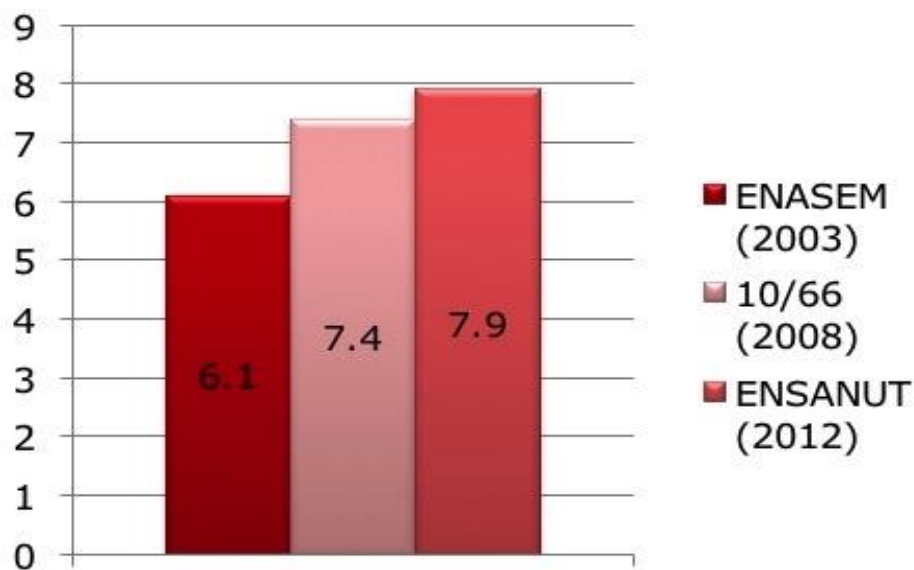
Según estimaciones de la Asociación Internacional de la Enfermedad de Alzheimer (ADI por sus siglas en inglés *Alzheimer's Disease International*) en 2015 existían en el mundo alrededor de 46.8 millones de personas afectadas por demencia y se estima que para 2050 existan en el mundo más de 131 millones de personas con este padecimiento ([ADI, 2015](#)) (figura 1). Se estima además, que del total de las personas que padecen demencia cerca del 66.0% (dos terceras partes) viven en países de ingreso económico medio o bajo, como nuestro país ([Kalaria et al., 2008](#), [Maestre, 2008](#), [Prince et al., 2003](#)).

Figura 1. Millones de personas con demencia a nivel mundial, estimaciones de 2015 a 2050 ([ADI, 2015](#))



En México, datos del Estudio Nacional de Salud y Envejecimiento en México (ENASEM) estimaron una prevalencia de demencia del 6.1% para adultos mayores de 60 años o más en 2003 ([Mejia-Arango et al., 2007](#), [Mejia-Arango and Gutierrez, 2011](#)), similar a la prevalencia de 7.4%, estimada en adultos mayores de 65 años, residentes de áreas de ingreso económico medio o bajo, obtenida por el Grupo de Investigación en Demencias 10/66 (GID 10/66), en 2008 ([Llibre Rodriguez et al., 2008](#)) (figura 2).

Figura 2. Prevalencias de demencia en México ([Mejia-Arango and Gutierrez, 2011](#), [Manrique-Espinoza et al., 2013](#), [Llibre Rodriguez et al., 2008](#))



La estimación más reciente en México, realizada en el marco de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, es del 7.9% ([Manrique-Espinoza et al., 2013](#)) en adultos de 60 años o más, en 2012. Estas estimaciones han permitido calcular que existe en México más de 900 mil personas con demencia en la población de 60 años o más ([Högberg et al., 2012](#)) (Figura 3). Cabe mencionar que relativa consistencia entre las estimaciones se presenta aún cuando las realizadas por ENASEM y ENSANUT consisten en alteraciones cognitivas mas alteraciones de la funcionalidad, mientras que la realizada por el GID 10/66, es realizado mediante métodos mas robustos.

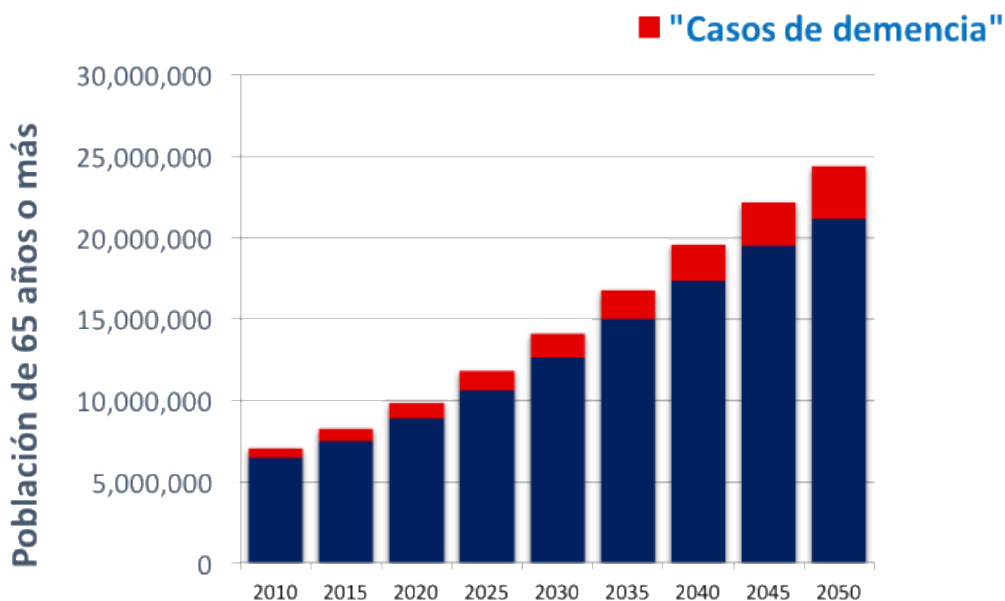
Incidencia de demencia

Respecto a la velocidad con la que aparecen los nuevos casos de demencia, estimaciones publicadas por la ADI en 2015, indican que anualmente 9.9 millones de personas desarrollan demencia en el mundo, con una tasa de incidencia de 17.3 casos por cada mil años-persona

de seguimiento en adultos de 60 años o más ([ADI, 2015](#)). Para la región latinoamericana, la tasa de incidencia estimada es de 15.1 casos por cada 1000 años-persona de seguimiento ([ADI, 2015](#)).

En México, existen dos estimaciones respecto de la incidencia anual de demencia, por un lado el ENASEM ha reportado una incidencia de 27.3 casos nuevos de demencia por cada 1000 años-persona de seguimiento en población de 60 años o más ([Mejia-Arango and Gutierrez, 2011](#)); el GID 10/66 ha reportado una incidencia de 30.4 casos nuevos por cada 1000 años-persona de seguimiento en población de 65 años o más ([Prince et al., 2012](#)) (cuadro 1).

Figura 3. Estimación de adultos mayores y casos de demencia en México ([Högberg et al., 2012](#))



Las manifestaciones de la demencia

Debido a que, en la mayoría de los casos, la demencia es consecuencia de un proceso crónico y/o neurodegenerativo, el inicio de sus manifestaciones clínicas es insidioso. Algunos autores consideran que las alteraciones cerebrales a nivel molecular se presentan entre 6 y 10 años antes de las manifestaciones clínicas ([Burns and Iliffe, 2009](#), [Sosa et al., 2005](#), [Stephan et al., 2010](#)). Aunque en la actualidad existen una gran cantidad de grupos e investigaciones, trabajando en identificar marcadores moleculares o biológicos ([Dubois et al., 2016](#)), el establecimiento del diagnóstico y el estudio del progreso del padecimiento solo pueden hacerse a través del trabajo clínico. Para esto, las manifestaciones de la demencia se agrupan generalmente en tres conjuntos: síntomas cognitivos, alteraciones de la funcionalidad y síntomas conductuales o psicológicos (figura 4).

Cuadro 1. Incidencia de demencia en México

Autor y año	Población	Estudio	Incidencia [†]
Prince et al. 2012	Abierta, ≥65 años	10/66	30.4
Mejía-Arango & Gutiérrez-Robledo, 2011	Abierta, ≥60 años	ENASEM	27.3

[†]Casos por 1000 años persona de seguimiento

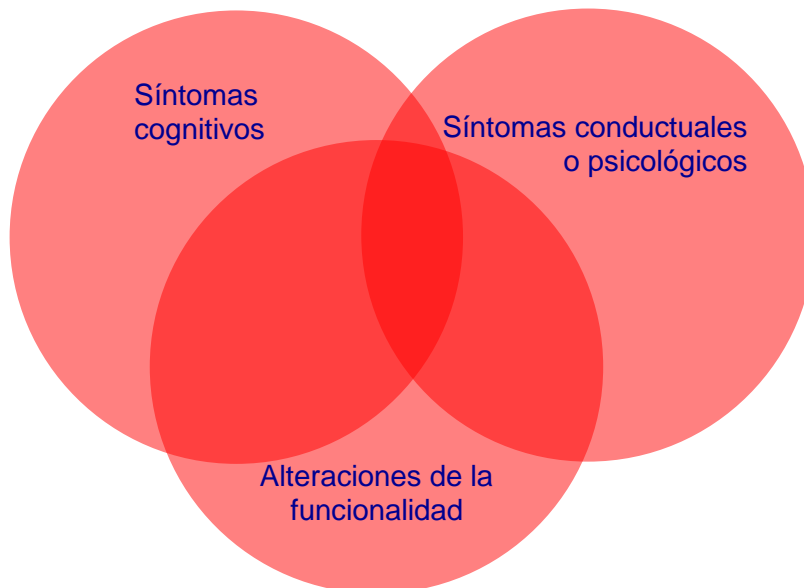
Síntomas cognitivos

Estos consisten en las alteraciones de las funciones cerebrales superiores tales como memoria, lenguaje, praxias y función ejecutiva, principalmente. Estas son las alteraciones más estudiadas debido a que forman parte esencial del diagnóstico de demencia y contribuyen de manera importante a la identificación del tipo de demencia (enfermedad de Alzheimer, de etiología vascular, demencia mixta, demencia frontotemporal, por mencionar algunas) ([Burns and Iliffe, 2009](#), [Gustafson, 1996](#)).

Alteraciones de la funcionalidad

Las alteraciones de la funcionalidad se refieren a las dificultades progresivas que sufren los pacientes mientras la enfermedad progresa, normalmente se manifiestan como discapacidad y pérdida de la autonomía, son el principal referente para estimar la severidad del síndrome demencial.

Figura 4. Manifestaciones de la demencia



¿Qué son los síntomas conductuales o psicológico?

Los síntomas conductuales o psicológicos, también conocidos como síntomas no cognitivos o síntomas neuropsiquiátricos [SNP] se definen como “síntomas que distorsionan la percepción, el contenido del pensamiento, el afecto o la conducta de los pacientes” ([Ferri et al., 2004](#)).

Los SNP representan una amplia gama de manifestaciones psicológicas y conductuales. Entre los más frecuentes destacan la agresión, depresión, apatía, alucinaciones, delirios y trastornos del sueño ([Ferri et al., 2004](#), [Lyketsos, 2007](#), [Lyketsos et al., 2002](#), [Lopez-Pousa et al., 2007](#)). Aunque no son exclusivos de los pacientes con demencia, se ha documentado una mayor frecuencia de los SNP en los pacientes con demencia, misma que va de entre el 35.0 y el 80.0% en los pacientes con demencia. En los pacientes con *deterioro cognitivo leve* [MCI por sus siglas en inglés Mild Cognitive Impairment, la entidad prodromal más estudiada] su frecuencia es de entre el 35.0 y el 75.0% ([Apostolova and Cummings, 2008](#), [Lyketsos et al., 2011](#)), y en los adultos mayores sin demencia llegan a presentarse entre el 15.0 y el 29.0% ([Chan et al., 2010](#), [Lyketsos et al., 2000](#)).

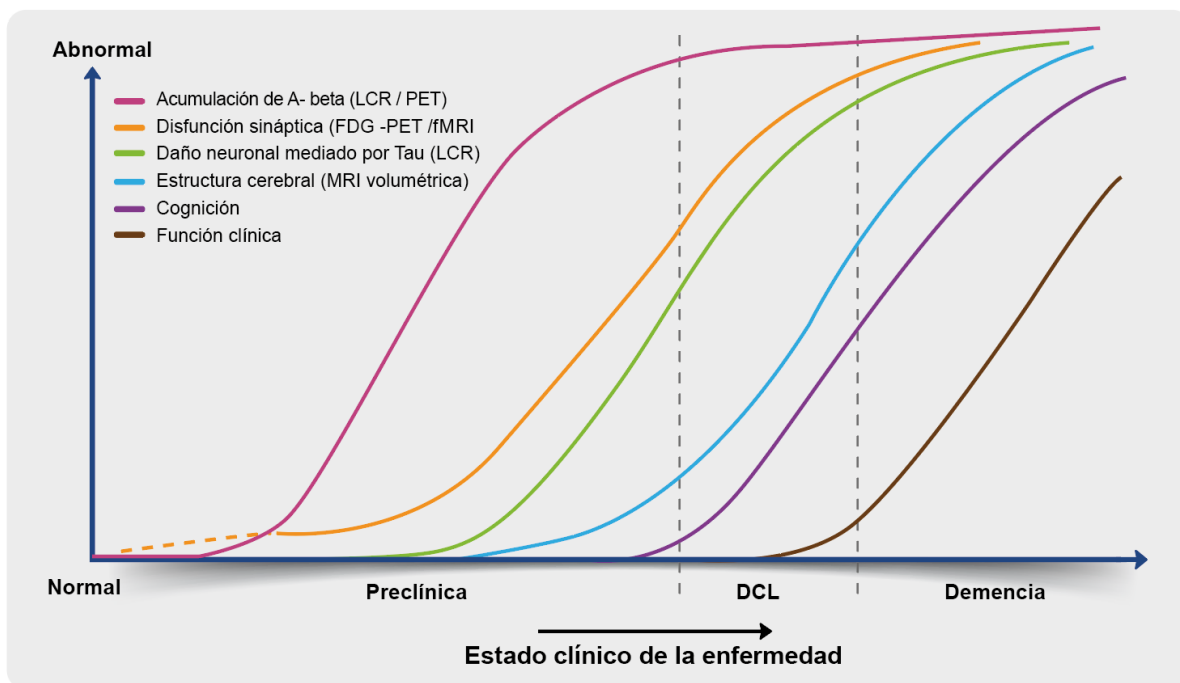
El interés actual por el estudio de los SNP tiene dos objetivos fundamentales. El primero se relaciona con el impacto y las consecuencias directas de los SNP ya que son responsables de exacerbar las alteraciones cognitivas, disminuir la funcionalidad y precipitar la institucionalización de los pacientes, incrementar el costo de la atención y afectar la calidad de vida de pacientes y cuidadores, pues son la principal fuente de estrés y sobrecarga en los cuidadores ([Ellison et al., 2008](#), [Ferri et al., 2004](#), [Lopez-Pousa et al., 2007](#), [Lyketsos et al., 2002](#), [Putnam et al., 2010](#)). El segundo, es por el posible efecto prodrómico de algunos de los SNP, se ha identificado que hay sujetos que antes de desarrollar demencia presentan algunos SNP a la par de alteraciones cognitivas o sin ellas ([Allegri et al., 2008](#), [Ellison et al., 2008](#), [Taragano et al., 2009](#)).

Fase prodrómica de la demencia

Debido a que, entre el desarrollo de las lesiones neuropatológicas y el inicio de las manifestaciones clínicas llegan a transcurrir algunos años en la mayoría de los tipos de demencia; y que los tratamientos disponibles solo permiten retrasar de manera limitada el curso del síndrome demencial ([Lyketsos, 2007](#), [Gauthier et al., 2010](#)). Múltiples investigaciones, por lo tanto, están orientadas en buscar marcadores mas efectivos (clínicos o biológicos) que permitan identificar sujetos en riesgo de desarrollar demencia ([Gainotti, 2010](#), [Gainotti et al., 2014](#), [Knopman, 2013](#), [Geda et al., 2013](#), [Tang et al., 2015](#)), con la

finalidad de implementar intervenciones para modificar el curso clínico de la enfermedad o retrasar su desarrollo ([Ismail et al., 2016](#)). Entre los marcadores clínicos más estudiados se encuentra el *deterioro cognitivo leve* ([Fisk et al., 2003](#), [Petersen, 2000](#), [Stephan et al., 2010](#)). El MCI es una entidad diagnóstica, aún controvertida, que consiste en la presencia de alteraciones en una o más de las funciones cognitivas que si bien no impactan en las actividades de la vida diaria de quien lo padece, si son suficientes para que el sujeto reporte que su cognición o memoria está afectada ([Petersen, 2000](#)).

Figura 5. Biomarcadores y curso clínico de la demencia ([Budson and Solomon, 2012](#))



No obstante que el MCI es la entidad diagnóstica más aceptada para dirigir intervenciones preventivas en relación a la demencia ([Jean et al., 2010](#), [Landau et al., 2010](#)) el porcentaje de sujetos con éste diagnóstico que desarrolla demencia [porcentaje de cambio o porcentaje de conversión] es relativamente bajo, cerca del 20% en el transcurso de dos años ([Aretouli et al., 2011](#), [Bruscoli and Lovestone, 2004](#)).

En este contexto otros factores se han sumado al estudio de la predicción de la demencia. Una revisión publicada en 2015 ([Tang et al., 2015](#)) analiza algunas propuestas que consideran diversas características que podrían ser útiles para predecir demencia en estudios de seguimiento que van de entre 18 meses y 17 años. Entre estas se encuentran factores

sociodemográficos, medidas cognitivas, variables de salud y marcadores biológicos. Las propuestas analizadas en dicho reporte muestran una variabilidad del área total bajo la curva [AUC, por sus siglas en inglés, receiving *area under ROC curve*], que va de entre 0.49 y 0.89. Este trabajo muestra que, hasta el momento, ninguna de las alternativas propuestas en los índices analizados consigue valores de sensibilidad y especificidad iguales o mayores al 80.0% simultáneamente. Una consideración pertinente antes de proponer alguna de las alternativas analizadas en dicha revisión para su uso clínico es preciso considerar las poblaciones estudiadas y la manera de combinar las mediciones y los puntos de cohorte, principalmente las de las pruebas cognitivas.

Otro de los factores que se están estudiando como marcadores clínicos potenciales para demencia, como se mencionó, son los SNP ([Apostolova and Cummings, 2008](#), [Lyketsos et al., 2011](#), [Stephan et al., 2010](#)), entre los que destacan la depresión y la ansiedad como síntomas que incrementan el riesgo de desarrollar demencia ([Allegrí et al., 2008](#), [Aretouli et al., 2011](#), [Ellison et al., 2008](#), [Landau et al., 2010](#), [Lopez-Pousa et al., 2007](#)). Este efecto prodrómico de los SNP ha sido documentado aún después de controlar para factores de riesgo conocidos como sociodemográficos, genéticos, cognitivos y metabólicos (como la diabetes) ([van der Linde et al., 2013](#)). Sin embargo, la evidencia de la capacidad predictiva de los SNP continua inconclusa ([Brodaty et al., 2012](#)). En los últimos años se han propuesto diversas alternativas que incluyen otros marcadores (sintomáticos y biológicos) para mejorar la capacidad de los SNP para identificar sujetos en riesgo de desarrollar demencia ([Taragano et al., 2009](#), [Gainotti et al., 2014](#), [Geda et al., 2013](#)). Entre estos se encuentran alteraciones cognitivas específicas en la memoria, en el juicio, funcionamiento ejecutivo, así como indicadores de volumetría y metabolismo cerebral obtenidos principalmente por resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones o por tomografía computarizada de emisión monofotónico.

Síntomas neuropsiquiátricos como precursores de demencia

Se estima que un número importante de adultos mayores que presentan SNP desarrollarán demencia más rápidamente que los sujetos que sólo muestran problemas en la memoria o en el resto de las funciones cognitivas ([Ellison et al., 2008](#), [Brodaty et al., 2012](#), [Chan et al., 2011](#), [Hwang et al., 2004](#), [Lyketsos et al., 2011](#), [Teng et al., 2007](#), [Geda et al., 2013](#)). Por lo tanto, y dada la limitada efectividad del MCI para identificar a sujetos en una etapa predemencial ([Gainotti, 2010](#)), es decir, el bajo porcentaje de conversión a demencia, principalmente en estudios comunitarios, se está estudiando el papel de otros marcadores como precursores de demencia, entre los que se encuentran los SNP.

El cuadro 2 resume estudios en los que se ha evaluado la asociación de la demencia con los SNP, en presencia de MCI y/o en ausencia de alteraciones cognitivas. Estos artículos fueron identificados a partir de búsquedas realizadas en Pubmed y Scous mediante el uso de términos como: “behavioral symptoms”, “behavioural symptoms”, “neuropsychiatric symptoms”, “predict*” OR “risk factor”, “alzheimers disease” y “dementia” (como término MeSH) en los títulos o resúmenes. En estudios transversales (parte superior del cuadro), se ha documentado que los SNP se asocian a la presencia de MCI y de disfunción ejecutiva, de deterioro cognitivo global, además de que son más frecuentes en pacientes con enfermedad de Alzheimer de inicio temprano y con MCI que en sujetos cognitivamente sanos ([Chan et al., 2010](#), [Hwang et al., 2004](#), [Rosenberg et al., 2011](#), [Zhang et al., 2012](#), [Toyota et al., 2007](#)).

Otros reportes analizan la relación de los SNP con la demencia incidente en estudios de cohorte que han realizado seguimientos de entre 6 meses ([Ryu et al., 2011](#)) y 5.4 años ([Richard et al., 2013](#)) (parte inferior del cuadro 2). Estos reportes se han realizado en países de Norteamérica y Europa, excepto dos estudios en Argentina ([Taragano et al., 2008](#), [Taragano et al., 2009](#)), uno en Australia ([Brodaty et al., 2012](#)), uno en China ([Chan et al., 2011](#)) y uno en Corea del Sur ([Ryu et al., 2011](#)). En su mayoría consisten en estudios en adultos mayores con MCI y solo algunos estudios en población abierta o cognitivamente sanos ([Beaudreau et al., 2013](#), [Brodaty et al., 2012](#), [Lobo et al., 2008](#), [Palmer et al., 2007](#), [Richard et al., 2013](#), [Taragano et al., 2008](#), [Wadsworth et al., 2012](#)). Algunos no encuentran relación entre los SNP y la incidencia de demencia evaluados en conjunto ([Brodaty et al., 2012](#), [Beaudreau et al., 2013](#)). En cambio, la mayoría de ellos identifica asociaciones en algunas combinaciones de síntomas o en síntomas por separado, entre los más consistentes se encuentran: la depresión, ansiedad, agitación, apatía, delirios, alucinaciones y trastornos del sueño ([Brodaty et al., 2012](#), [Chan et al., 2011](#), [Gallagher et al., 2011](#), [Lee et al., 2012](#), [Lobo et al., 2008](#), [Palmer et al., 2007](#), [Rosenberg et al., 2013](#), [Somme et al., 2013](#), [Teng et al., 2007](#)).

La diversidad en los resultados se atribuye a diferencias entre los estudios, como: las poblaciones estudiadas, los periodos de seguimiento, el control de otros factores de riesgo, el método y la variedad de los SNP evaluados. Aunado a esto, la evidencia disponible ha sido documentada en países alto de ingreso económico y su estudio en países de ingreso económico medio o bajo es limitado ([Tang et al., 2015](#)).

Una mención particular merece la propuesta y el desarrollo de una entidad denominada: *deterioro conductual leve* (MBI por sus siglas en inglés *Mild Behavioral Impairment*) ([Taragano](#)

[et al., 2009](#), [Ismail et al., 2016](#)). Esta nueva entidad pretende considerar la influencia de los SNP como pródromos de la demencia.

El primer seguimiento reportado con en la literatura utilizando criterios como: (1) la presencia de un cambio importante en el comportamiento del paciente; (2) que ocurre en la edad avanzada (> 60 años) y es persistente (> 6 meses); (3) sin queja de deterioro cognitivo por parte del paciente/informante; (4) funcionamiento laboral y social normal; (5) sin alteraciones en las actividades de la vida diaria, y (6) ausencia de demencia, compró cuatro grupos de sujetos. Dos grupos con MCI, uno con SNP (n=85) y otro sin ellos (n=154), y dos grupos más con los criterios de MBI propuestos, uno con alteraciones cognitivas (n=59) y otro sin ellas (n=60). Este seguimiento reportó una tasa de conversión para demencia mayor en los grupos de sujetos con MBI con y sin alteraciones cognitivas y en el grupo de MCI con SNP, en comparación con los sujetos que solo presentaban MCI ([Taragano et al., 2009](#)).

De manera reciente, el grupo de estudio conformado por el *área profesional de interés de los síntomas neuropsiquiátricos* de la International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment (ISTAART) de la Asociación de Alzheimer de los Estados Unidos, ha revisado estos los criterios previos, proponiendo una definición más exhaustiva y que permite una operacionalización más clara para su uso en el ámbito de la investigación. Esta propuesta liderada por el Dr. Zahinoor Ismail ([2016](#)) considera los siguientes criterios:

1. Cambios en la conducta o la personalidad observados por los paciente, informantes o clínicos, de inicio en la edad adulta (después de los 50 años), persistente o al menos de manera intermitente durante 6 meses o más.
2. Que las manifestaciones conductuales sean de la severidad suficiente para producir al menos deterioro mínimo en las relaciones personales, el funcionamiento social y/o en las actividades laborales.
3. Que los pacientes puedan mantener su funcionalidad en las actividades de la vida diaria con apoyo o asistencia mínimos.
4. No obstante, de las condiciones comorbidas presentes, los cambios en la conducta o la personalidad no son atribuibles a otro trastorno psiquiátrico presente (como trastorno de ansiedad generalizada, depresión mayor, trastornos psiquiátricos o maníacos), causas traumáticas o médicas, o efectos fisiológicos por abuso de sustancias o fármacos.
5. Los pacientes no cumplen criterios para síndrome demencial (como enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular u otras demencias). El MCI puede ser un diagnóstico concurrente con MBI.

Aunque aún no hay evidencia, en estudios de seguimiento, para probar la utilidad diagnóstica de estos criterios, parecen una alternativa estructurada de estudiar el impacto de los SNP en relación a la demencia, semejante al constructo cognitivo del MCI ([Ismail et al., 2016](#)).

La evidencia generada en estudios epidemiológicos, tanto en población con MCI como en sujetos son alteraciones cognitivas. Así como, los estudios que realiza el panel de estudio de los síntomas neuropsiquiátricos de la ISTAART, sugieren que, aunque hasta el momento no existe evidencia contundente del papel prodrómico de los SNP para el desarrollo de demencia, esto puede deberse a que no se han empleado criterios homogéneos para la valoración de los SNP, en términos de temporalidad y de la amplia gama de manifestaciones que representan. Sin embargo, lo que es contundente, es que el porcentaje de conversión a demencia es mayor en sujetos que presentan SNP que en los que no los presentan ([Allegri et al., 2008](#), [Aretouli et al., 2011](#), [Ellison et al., 2008](#), [Landau et al., 2010](#), [Lopez-Pousa et al., 2007](#))

Cuadro 2. Estudios que analizan la relación entre síntomas neuropsiquiátricos y el desarrollo de demencia

Autor (año)	País	n (población)	Diseño	Resultados
Chan et al. (2010)	China	-450 sin deterioro -338 MCI Prevalence study of dementia in Hong Kong	Transversal	Los SNP se asocian a la presencia de MCI, en particular la apatía, irritabilidad y agitación.
Di Iulio et al. (2010)	Italia	-119 EA -68 MCI multidominio -58 MCI amnésico -107 sin deterioro	Transversal	Depresión, apatía, agitación, irritabilidad y trastornos del apetito parecen estar más relacionados con el progreso del deterioro cognitivo (MCI amnésico, MCI multidominio y EA). La apatía y la ansiedad son las manifestaciones más frecuentes a nivel sintomático y sindrómico, en el marco de la evidencia en la literatura parecen tener características y roles particulares.
Hwang et al. (2004)	EUA	-202 (28 MCI, 128 EA y 50 sin deterioro cognitivo)	Transversal	La distribución de los SNP es distinta entre los pacientes con MCI y los sujetos sanos, pero no entre el MCI y la EA leve. Los síntomas más frecuentes en ese grupo fueron apatía, disforia, irritabilidad, ansiedad, agitación y conducta motora aberrante.
Rosenberg et al. (2011)	EUA	-1379 (MCI)	Transversal	Depresión y ansiedad se relacionan a la presencia de MCI y disfunción ejecutiva.
Zhang et al. (2012)	China	-157 (46 EA leve, 38 MCI, 24 deterioro cognitivo subjetivo y 49 sujetos sanos)	Transversal	En el espectro del deterioro de la memoria la presencia de SNP se incrementa, particularmente la depresión, apatía y la conducta motora aberrante. La apatía parece además ser determinante para el desarrollo de demencia.
Toyota et al. (2007)	Japón, Osaka	-46 sujetos con EA de inicio temprano -261 sujetos con EA de inicio tardío	Transversal	En los sujetos con EA de inicio temprano los SNP fueron menos frecuentes que en los sujetos con EA de inicio tardío, la diferencia fue en el número total de síntomas, los delirios, alucinaciones, agitación, desinhibición y conducta motora aberrante.
Ryu et al. (2011)	Corea del Sur	-241 (MCI)	Seguimiento a seis meses	SNP son frecuentes en sujetos con MCI, su persistencia a seis meses se relaciona a una progresión del deterioro cognitivo y calidad de vida.
Rosenberg et al. (2013)	EUA	-1,821 MCI	Seguimiento a 1 año	Depresión y la presencia de uno o más de los síntomas neuropsiquiátricos se asociaron al incremento del riesgo de desarrollar demencia.
Brodaty et al. (2012)	Australia	-799 (319 MCI y 488 sin deterioro cognitivo) Sydney Memory and Ageing Study	Seguimiento a 2 años	Los SNP en conjunto no predicen demencia a 2 años. Depresión es un predictor de demencia pero no de MCI. Agitación es predictor de MCI pero no de demencia.

Cuadro 2. Estudios que analizan la relación entre síntomas neuropsiquiátricos y el desarrollo de demencia

Autor (año)	País	n (población)	Diseño	Resultados
Chan et al. (2011)	China	-321 (MCI población abierta 60+) Prevalence study of dementia in Hong Kong	Seguimiento a 2 años	Depresión es un factor de riesgo para demencia Conducta motora aberrante se asoció con deterioro cognitivo, no con demencia.
Lee et al. (2012)	EUA	-243 sujetos MCI Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative	Seguimiento a 2 años	Comparando sujetos con depresión, otros SNP y sin SNP las tasas de conversión a EA fueron del 50, 40 y 34% respectivamente. Los sujetos con depresión por al menos dos años mostraron atrofia en regiones frontales, temporales y parietales así como en sustancia blanca por imagen.
Gallagher et al. (2011)	EUA	-161 MCI	Seguimiento a 2 años (27±18.1 meses)	La ansiedad(de eventos futuros y actividades si sentido) resultaron predictores de EA pero no de manera independiente al estado cognitivo basal, por lo que podría ser indicador de la severidad más que riesgo independiente. El MBI como una contraparte del MCI aparenta una etapa transicional entre envejecimiento normal y la demencia. El estudio de la sintomatología neuropsiquiátrica parece tan importante como los aspectos cognitivos estudiados en el envejecimiento, la identificación de estos problemas abre una ventana para el diseño de objetivos de tratamiento y la identificación de factores que permitan retrasar el establecimiento del síndrome demencial.
Taragano et al. (2008)	Argentina	-1,491 sujetos sin demencia	Seguimiento a 2.5 años	El valor predictivo del MCI para identificar sujetos que desarrollarán EA mejora con la presencia de ansiedad. Los síntomas afectivos (disforia, ideación suicida, etc.) se relacionan con un mecanismo neuropatológico que parece ser preclínico a la EA.
Palmer et al. (2007)	Suecia	-185 sujetos sanos -47 MCI Population-based Kungsholmen Project	Seguimiento a 3 años	La depresión es un factor de riesgo para demencia, cuando esta es recurrente es particularmente riesgosa. Evitar la recurrencia puede prevenir o retrasar el inicio de la demencia.
Dotson et al. (2010)	EUA	-1,239 sujetos sanos Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA)	Seguimiento a 3 años	-Depresión y apatía como síntomas individuales predictores de demencia
Teng et al. (2007)	EUA	-51 (MCI)	Seguimiento a 3 años	-Alucinaciones, apatía y ansiedad se asocian a un incremento en el riesgo para progresión de la demencia
Wadsworth et al. (2012)	EUA - Canadá	229 sin deterioro, 395 MCI y 188 EA	Seguimiento a 3 años	Los síntomas neuropsiquiátricos predicen la conversión a CIND o demencia longitudinalmente.
Beaudreau et al. (2013)	EUA	-208 sin deterioro - 97 MCI (CIND) Aging, Demographics, and Memory Study	Seguimiento a 3 años n=180(16-18 meses) y n=301 (36-48 meses)	Ni la presencia de APOE e4 ni su interacción con los NPS parecen un predictor de conversión a deterioro cognitivo o a demencia.

Cuadro 2. Estudios que analizan la relación entre síntomas neuropsiquiátricos y el desarrollo de demencia

Autor (año)	País	n (población)	Diseño	Resultados
Somme et al. (2013)	España	-132 pacientes con MCI amnésico	Seguimiento a 3.5 años	En sujetos con MCI, la ansiedad, la apatía y los trastornos del sueño resultaron predictores de demencia de manera independiente. Dichos síntomas duplican el riesgo de desarrollar demencia y su evaluación puede ser útil para el seguimiento de pacientes, ensayos clínicos y el desarrollo de intervenciones terapéuticas.
Taragano et al. (2009)	Argentina	358 (239 MCI y 119 MBI)	Seguimiento a 4 años	MBI como un estado transicional entre el envejecimiento normal y un síndrome demencial, este confiere un mayor riesgo para desarrollar demencia que el MCI
Lobo et al. (2008)	España	-3,244 sujetos sanos	Seguimiento a 4.5 años	La ansiedad, problemas para dormir y enlentecimiento incrementan el riesgo de desarrollar EA. El perfil de SNP es distinto para los sujetos que desarrollarán EA y MCI.
Richard et al. (2013)	USA, Manhattan	-1,943 sujetos sin demencia	Seguimiento a 5.4 años	La depresión es un factor de riesgo para desarrollar demencia ante la presencia o no de MCI. Esta no incrementa el riesgo de MCI por lo que puede presentarse a la par de este problema pero no parece antecederlo de manera consistente.

EA=enfermedad de Alzheimer; MCI= Mild cognitive impairment (deterioro cognitivo leve); MBI= Mild behavioral impairment (deterioro conductual leve); SNP = síntomas neuropsiquiátricos

La evaluación de los síntomas neuropsiquiátricos

Respecto a la evaluación de los SNP, se utilizan diversas escalas clínicas, entrevistas, inventarios, ocasionalmente orientados a algún síntoma particular como en el caso de la depresión o la ansiedad, y por supuesto evaluaciones estructuradas aplicadas por clínicos entrenados, o de fuente “indirecta”, aplicadas a los cuidadores. Algunas más susceptibles de sesgos de memoria, subestimación o sobreestimación de los síntomas dependiendo del síntoma, el entrenamiento o la fuente a evaluar ([van der Linde et al., 2014](#)).

El estado del arte de la evaluación de los SNP consiste en escalas aplicadas a los familiares/cuidadores en paralelo de la evaluación clínica, en donde se puntúan síntomas claramente definidos, la frecuencia y severidad de los mismos, el impacto que generan en los cuidadores y que incluyen periodos breves de tiempo, regularmente los últimos 30 días ([Lyketsos, 2007](#), [Geda et al., 2013](#)).

De entre los instrumentos más utilizados, sobre todo en estudios epidemiológicos es el Inventario Neuropsiquiátrico [NPI, por sus siglas en inglés Neuropsychiatric Inventory] desarrollado por Cummings ([Cummings et al., 1994](#)). De este instrumento, la versión para su aplicación como un cuestionario al informante/cuidador del paciente ha sido validada teniendo el CAMDEX como estándar de oro, esta versión es nombrada NPI-Q [por sus siglas en inglés Neuropsychiatric Inventory Questionnaire] ([Kaufert et al., 2000](#)). Éste consiste en una entrevista estructurada que recoge información de 12 síntomas: delirios, alucinaciones, agitación/agresión, depresión, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad, trastornos motores, de la alimentación y del sueño (cuadro 3). Dicho instrumento es utilizado en investigación clínica tanto para la evaluación de los síntomas como para el seguimiento de los pacientes ([Lyketsos, 2007](#), [Geda et al., 2013](#)).

Cuadro 3. Sensibilidad y especificidad de cada uno de los doce síntomas evaluados por el Inventario Neuropsiquiátrico en su validación al idioma español ([Vilalta-Franch et al., 1999](#))

	Sensibilidad	Especificidad
Ideas delirantes	1.00	9.41
Alucinaciones	8,89	1.00
Agitación	1.00	9.78
Depresión	9.55	9.02
Ansiedad	1.00	8.71
Euforia	1.00	9.51
Apatía	1.00	8.57
Desinhibición	1.00	9.49
Irritabilidad/agresividad	1.00	9.49
Conducta motriz anómala	1.00	9.09

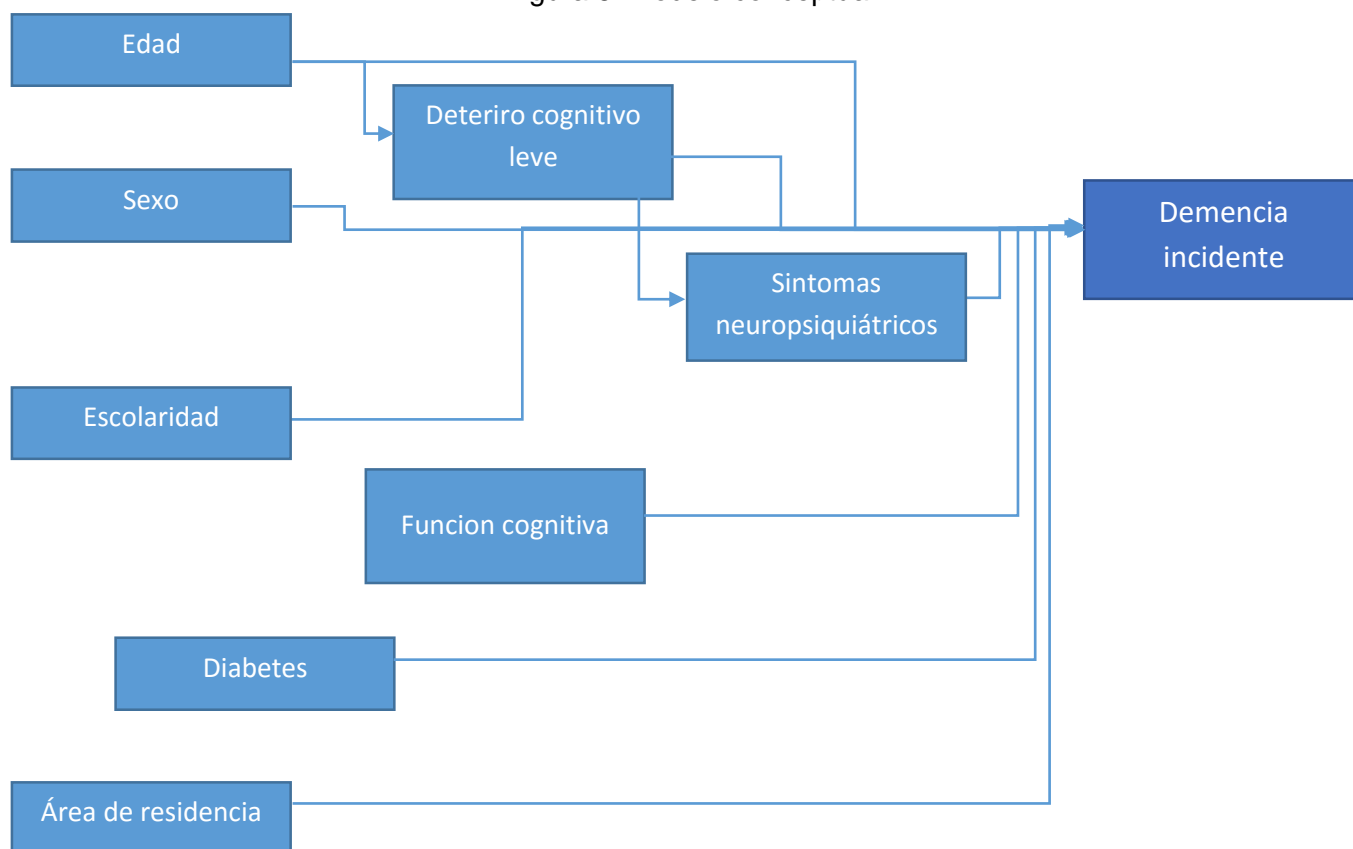
Planteamiento del problema

Dada la emergencia de la demencia como un problema de salud pública y a la limitación de las acciones terapéuticas para el tratamiento de la demencia, es necesario explorar métodos que permitan la identificación de sujetos en riesgo de desarrollar demencia en etapas en donde las intervenciones preventivas permitan modificar el curso del síndrome. El presente trabajo pretende analizar si existe una relación entre la presencia de síntomas neuropsiquiátricos y el desarrollo de demencia incidente en un seguimiento a tres años.

Modelo conceptual

La capacidad predictiva de los SNP para el desarrollo de demencia depende de la edad, escolaridad, el lugar de residencia (urbano/ rural) y las comorbilidades de los adultos mayores. Se ve influenciado, además, por la presencia de deterioro cognitivo leve y de otros indicadores de función cognitiva tales como fluencia verbal semántica, la capacidad de lecto-escritura y el funcionamiento ejecutivo.

Figura 6. Modelo conceptual



Debido a que, en la mayoría de los casos, la demencia es consecuencia de un proceso crónico y/o neurodegenerativo, el inicio de sus manifestaciones clínicas es insidioso. Existen una gran cantidad de grupos e investigadores, trabajando en identificar marcadores clínicos, moleculares o biológicos, para el establecimiento del diagnóstico y el estudio del progreso del padecimiento. Esto es de suma importancia ya que los tratamientos disponibles solo permiten retrasar de manera limitada el curso del síndrome demencial. Entre los marcadores clínicos que se estudian se encuentran los síntomas neuropsiquiátricos, éstos parecen estar presentes en fases previas al síndrome demencial, incrementar el riesgo de padecerlo y quizá hasta de predecir su aparición. No obstante, de que su evidencia es limitada y poco sistematizada, de ser útiles los SNP, ofrecerían una opción sencilla y económica para identificar sujetos en riesgo, como alternativa de: 1) los cada vez más costosos marcadores biológicos, genéticos o de neuroimagen, y 2) las entidades predemenciales basadas en criterios cognitivos que no han mostrado ser muy eficientes como el MCI.

Objetivos

Objetivo general

Evaluar el riesgo de desarrollar demencia en sujetos con síntomas neuropsiquiátricos y su utilidad como predictores de demencia, en un seguimiento a tres años de adultos mayores de 65 años o más, residentes de áreas urbana o rural de ingreso económico medio o bajo.

Objetivos específicos

- Describir la frecuencia de los síntomas neuropsiquiátricos en adultos mayores al inicio de un seguimiento a tres años
- Evaluar la relación de los síntomas neuropsiquiátricos y la presencia de demencia incidente.
- Estimar el efecto de los síntomas neuropsiquiátricos en la demencia incidente independientemente de variables sociodemográficas y área de residencia.
- Estimar el efecto de los síntomas neuropsiquiátricos en la demencia incidente ajustados por variables de salud (diabetes, discapacidad y deterioro cognitivo).
- Estimar el efecto de los síntomas neuropsiquiátricos en la demencia incidente ajustado por variables de función cognitiva como la fluencia verbal, capacidad de lectura y una tarea de funcionamiento ejecutivo.
- Articular y estimar la utilidad diagnóstica de indicadores de riesgo para demencia incidente, entre variables sociodemográficas, de salud, función cognitiva y síntomas neuropsiquiátricos.

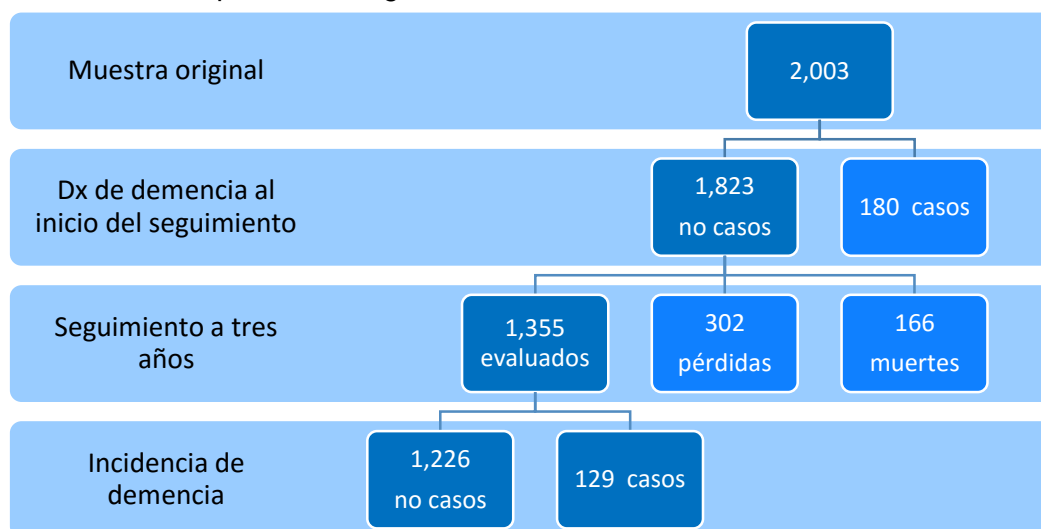
Hipótesis

La presencia de síntomas neuropsiquiátricos incrementará el riesgo de desarrollar demencia en un grupo de adultos mayores seguidos durante tres años, esta relación será independiente de la presencia de deterioro cognitivo leve y de indicadores de función cognitiva.

Muestra y procedimiento

El presente reporte consta de información de 1,823 adultos de 65 años de edad o más, sin diagnóstico de demencia al momento de la evaluación basal (figura 7), residentes de zonas urbanas o rurales, seguidos durante tres años dentro de los protocolos del Grupo de Investigación en Demencias 10/66.

Figura 7. Flujograma del seguimiento
Grupo de Investigación en Demencias 10/66 México.



Los detalles de la selección, instrumentos y seguimiento de la muestra se han descrito de manera exhaustiva en documentos publicados previamente por el mencionado grupo de investigación 10/66 ([Prince et al., 2007](#), [Prince et al., 2012](#), [Prina et al., 2017](#)), a continuación se detallarán algunos de los aspectos mas relevantes del reclutamiento de las evaluaciones (basal y de seguimiento) y las mediciones realizadas.

Selección de sujetos para el inicio del seguimiento

La muestra inicial se compuso por 2,003 adultos de 65 años o más, residentes de áreas geográficas de ingreso económico medio y bajo. Las zonas de reclutamiento urbano fueron seleccionadas por conveniencia al sur de la Ciudad de México y zonas rurales, en los municipios de Huitzilac y Tepoztlán, en el estado de Morelos. Los participantes del estudio fueron identificados e invitados a participar mediante un censo puerta a puerta en las zonas de captación seleccionadas. Las tasas de respuesta fueron en el área urbana de 84.0% y del 86.0% en el área rural.

El tamaño de la muestra inicial se calculó con el objetivo de estimar la prevalencia de demencia, se estimó con base en una prevalencia de demencia del 4.5%, reportada en la literatura, error alfa de 0.05 y una precisión de $\pm 0.9\%$ para cada área de residencia, misma que permite estimaciones en la muestra total con una precisión del $\pm 1.2\%$. Los resultados de esta fase del estudio han sido publicados previamente

([Llibre Rodriguez et al., 2008](#)). Con los sujetos identificados como *no casos* de demencia, se inició un estudio de cohorte con un seguimiento a tres años.

Evaluaciones y procedimiento

El contacto para el seguimiento se realizó con base en la información de los participantes y familiares recolectada en la evaluación basal. En todos los casos, los adultos mayores (AM) elegibles fueron contactados personalmente. Se proporcionó información de los detalles, objetivos y alcances del estudio a los AM y sus familiares en al menos tres ocasiones, con la finalidad de disminuir el porcentaje de rechazo tanto en la evaluación basal como en la de seguimiento. Algunos de los participantes tuvieron que rastrearse fuera de las zonas de reclutamiento por cambio de domicilio de los AM.

Las evaluaciones se realizaron por pasantes y egresados de las licenciaturas en Psicología y Trabajo Social, capacitados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN). La capacitación se realizó con base en los manuales y material audiovisual diseñado para el entrenamiento en los centros participantes. Las evaluaciones se realizaron en el domicilio de los adultos mayores o en espacios proporcionados por las autoridades locales como centros de salud o ayudantías municipales, excepcionalmente los participantes acudieron al INNN para ser evaluados. El criterio fue disponer del lugar más cómodo y adecuado para hacer las evaluaciones. Además, algunos adultos mayores y/o familiares, preferían acudir al INNN para constatar la sede del estudio o evitar el acceso de los evaluadores a su domicilio por desconfianza.

En ambas evaluaciones (basal y de seguimiento) se aplicaron los mismos instrumentos: un cuestionario del hogar, evaluación cognitiva, inventario del estado mental geriátrico, cuestionario sociodemográfico y de factores de riesgo, además de una evaluación física-neurológica general. En ambas evaluaciones se realizó una entrevista a un informante/cuidador cercano al adulto mayor, lo que permitió corroborar parte de la información obtenida y tener otra fuente de información. En la evaluación basal, además, se realizaron análisis básicos de laboratorio ([Prince et al., 2007](#)).

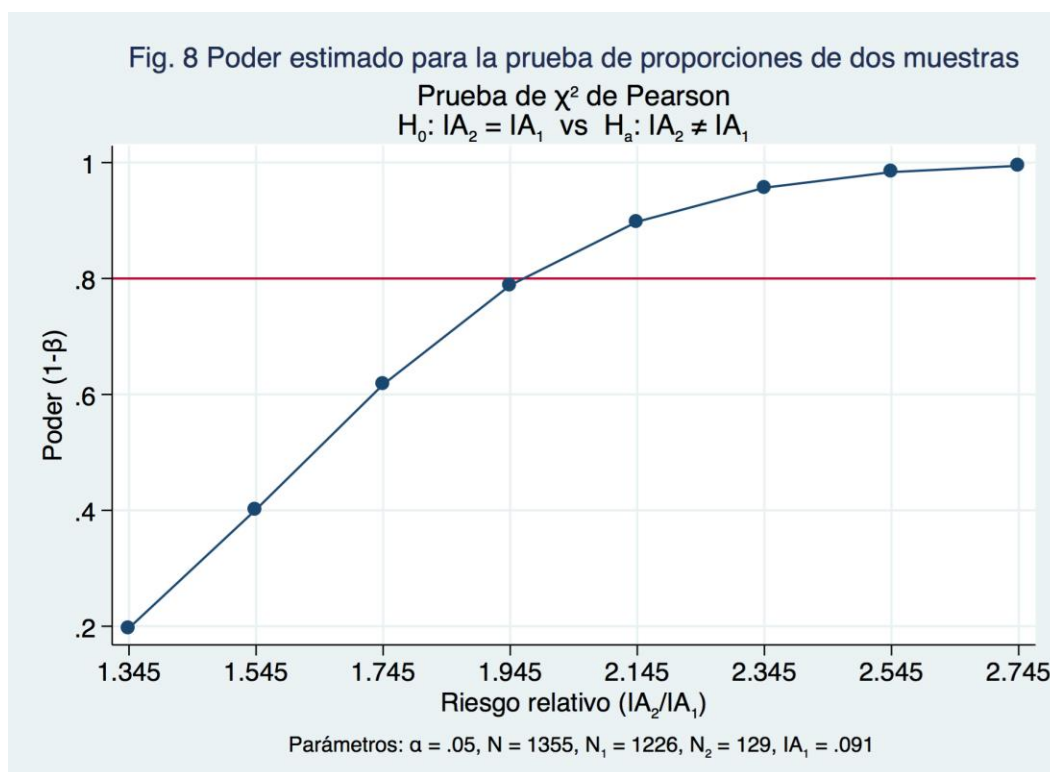
Una vez obtenida la información se concentró en el Laboratorio de Demencias del INNN. Se realizó una doble captura en el programa EpiData 3.0 ([Lauritsen, 2000-2008](#)) para verificar inconsistencias. Posteriormente se exportaron los datos al programa SPSS versión 19 ([IBM-Corp, 2010](#)) para la ejecución de los algoritmos de demencias, MCI y otras variables ([Prince et al., 2007](#)). Finalmente se transfirió la base de datos al programa Stata 13.2 ([StataCorp, 2013](#)) para el análisis estadístico.

Tamaño de muestra y poder estadístico

Dado que se trata del análisis de una cohorte de 1,355 AM, de los cuales 1,226 resultaron *no casos* y 129 casos incidentes a tres años de seguimiento, no es viable estimar el tamaño de muestra para identificar la asociación de los SNP con la demencia incidente. Sin embargo, es posible estimar el poder estadístico para detectar un tamaño de efecto o fuerza de asociación mínimos. Se estimó el poder estadístico utilizando la rutina de Stata para diferencia entre dos proporciones (*power twoproportions*) ([StataCorp, 2013](#)):

$$z = \frac{(\hat{p}_2 - \hat{p}_1) - (p_2 - p_1)}{\sqrt{\hat{p}(1 - \hat{p}) \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$

que se aproxima a una distribución de χ^2 con un grado de libertad y la prueba correspondiente es la χ^2 de Pearson, considerando que se trata de un tamaño de muestra relativamente grande ([Fleiss et al., 2004](#)). Con base en lo anterior, se calculó una potencia de 81.9%, considerando como principal variable de exposición la presencia de MCI, bajo los siguientes supuestos: dos grupos de comparación MCI vs no MCI, con una incidencia acumulada de demencia de 9.14 en los no casos de MCI y de al menos 17.8 en los casos de MCI (por lo tanto, una $d = 8.6$) que corresponde a un riesgo relativo de al menos 1.945. La relación de la potencia del estudio considerando diferentes razones de incidencia acumulada (riesgo relativo=RR) se muestran en la figura 8.



Mediciones

Demencia

Se estableció con base en un algoritmo diagnóstico computarizado desarrollado por el GID 10/66, éste método de clasificación fue probado contra los criterios de demencia de la cuarta versión del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM, por sus siglas en inglés, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV), en 25 centros de investigación de países de ingreso económico medio o bajo ([Prince et al., 2003](#)). El mismo algoritmo ha sido validado en muestras poblacionales, considerando como estándar de oro el diagnóstico realizado por médicos especialistas con base en el DSM-IV ([Prince et al., 2008](#)).

Síntomas neuropsiquiátricos (SNP).

Para evaluar los SNP se utilizó el Inventario Neuropsiquiátrico versión cuestionario ([Kaufer et al., 2000](#)). Este instrumento consiste en una entrevista estructurada que se aplica a un informante/cuidador del adulto mayor y recaba información, durante el último mes, de la presencia, gravedad y estrés generado en los cuidadores, por doce de los síntomas más comunes en los pacientes con demencia: delirios, alucinaciones, agitación/agresión, depresión, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad, conducta motora aberrante, trastornos de la alimentación y trastornos del sueño.

Deterioro cognitivo leve (MCI).

Se operacionalizó de acuerdo a los criterios de la Clínica Mayo, considerando la presencia de quejas subjetivas de memoria, deterioro en al menos dos pruebas de memoria, ausencia de alteraciones en las actividades de la vida diaria y de demencia ([Sosa et al., 2012](#)).

Diabetes mellitus tipo 2 (DM).

La presencia de DM2 se consideró con base en dos indicadores: a) si el adulto mayor presentaba una glicemia en ayuno, realizada en la evaluación basal, ≥ 126 mg/dl; o b) si el adulto mayor reportaba haber sido diagnosticado como diabético y encontrarse en tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina, ([ADA, 2013](#)).

Discapacidad.

Se utilizó como criterio de clasificación un puntaje igual o mayor al correspondiente al percentil 90 de la escala de discapacidad de la Organización Mundial de la Salud (WHO-DAS) cuyas propiedades psicométricas se han descrito ampliamente ([Sousa et al., 2010](#)).

Variables cognitivas

Entre las variables asociadas a la función cognitiva, se consideraron: *deterioro en la fluencia verbal semántica* de la categoría “animales” (FVSa) en un minuto, considerando como alteración un rendimiento ≤ 1.5 desviaciones estándar, ajustando por grupo de edad y nivel de escolaridad; *incapacidad de leer el periódico*; *alteraciones en la secuencia motora de Luria* (fist-edge-palm/puño-canto-palma), considerando alteración la incapacidad de llevar a cabo cinco secuencias correctas con hasta una re-demostración de la secuencia ([Prince et al., 2012](#)).

Por último, entre las variables socioeconómicas, se consideró el número de *activos/servicios* en el domicilio (auto, televisión, refrigerador, teléfono, agua potable, drenaje y electricidad) y la presencia de *inseguridad alimentaria*, falta de alimento en el domicilio después de haber terminado de comer. Ésta información fue extraída del cuestionario sociodemográfico y de factores de riesgo, utilizado para recabar información de antecedentes personales y de salud ([Prince et al., 2007](#)).

Criterios de inclusión

-Adultos mayores 65 años o más al inicio del seguimiento, que hayan completado las evaluaciones en el seguimiento a tres años dentro de los protocolos del GID 10/66

Criterios de exclusión

-Presencia de demencia al inicio del seguimiento
-Evaluación incompleta del Inventario Neuropsiquiátrico

Análisis estadístico

Se calcularon estadísticas de resumen para: sexo, edad, escolaridad, área de estudio y MCI para los sujetos reevaluados, las pérdidas y las defunciones durante el seguimiento.

Se describió la distribución de variables sociodemográficas, clínicas, de función cognitiva y de cada uno de los doce síntomas neuropsiquiátricos evaluados en casos y no casos de demencia incidente, así como la incidencia acumulada para cada una de estas variables. Todas las estimaciones se ajustaron por el identificador del hogar (household clustering), al considerar que por el diseño muestral las mediciones de los adultos mayores que viven en el mismo domicilio pueden estar correlacionadas ([Llibre Rodriguez et al., 2008](#)).

Para evaluar la asociación entre la incidencia de demencia y los SNP, se estimaron razones de incidencia acumulada ajustando modelos de regresión de Poisson y calculando intervalos robustos al 95% de confianza ([Cummings, 2009](#), [Zou, 2004](#)); procedimiento adecuado para estimar del riesgo relativo (RR) cuando se tiene una variable dicotómica como desenlace ([Dupont, 2009](#)).

Posteriormente, se estimó la asociación entre la demencia incidente y los SNP a través de un modelo de regresión múltiple de Poisson ajustando por el efecto de variables sociodemográficas, clínicas y de función cognitiva. Los criterios considerados para la selección de los modelos fueron las pruebas de bondad de ajuste (Pearson y de la devianza) y el valor de los criterios de información Bayesiano y de Akaike (como criterio preponderante) ([Frome and Morris, 1989](#)).

Por último, creamos un índice con la suma de las categorías de riesgo para demencia y probamos su capacidad para clasificar a los sujetos como demencia/no demencia mediante diferentes puntos de corte. La capacidad de clasificar a los sujetos se evaluó con base en: sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos, negativos y el área total bajo la curva, comparando la clasificación mediante el índice

con la realizada mediante el algoritmo del GID 10/66. Todos los análisis fueron realizados en Stata13.1 ([StataCorp, 2013](#)).

Consideraciones éticas

La aceptación para participar en el estudio se obtuvo mediante la firma de un consentimiento informado, por parte del adulto mayor participante, así como de un informante/cuidador, generalmente el familiar más cercano. Las personas analfabetas proporcionaron su consentimiento verbal en presencia de un testigo. Durante y posterior al levantamiento, la identidad de los participantes fue manejada de manera confidencial. Antes de iniciar las evaluaciones el protocolo de estudio fue sometido a los comités de investigación y bioética, del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, así como del Kings College London, del Reino Unido ([Prince et al., 2007](#)).

Resultados

Seguimiento y pérdidas

De los 1,823 adultos mayores sin demencia que iniciaron el seguimiento se reevaluaron un total de 1,355 (74.3%); 166 (9.1%) sujetos fallecieron antes de poder ser reevaluados y 302 (16.6%) fueron pérdidas del seguimiento debido a rechazos, cambios de residencia o sujetos que no pudieron ser contactados. Con el seguimiento de 1,355 personas, obtuvimos un total de 4,163.7 años persona de seguimiento, la media de seguimiento fue de 3.1 años, la mediana de seguimiento fue de 3.0 años y el rango intercuartílico fue de 3.0 a 3.2 años.

Los sujetos que se perdieron en el seguimiento eran en promedio más viejos ($p < 0.01$), hombres en un mayor porcentaje ($p = 0.015$), así como residentes del área rural ($p = 0.019$), en comparación a los que completaron el seguimiento, aunque ambos grupos fueron similares en su distribución por escolaridad y presencia de MCI (cuadro 4).

Cuadro 4. Distribución del sexo, edad, escolaridad, área de residencia según estatus en el seguimiento. Grupo de Investigación en Demencias 10/66 México.

	Re-entrevistados n=1,355	Pérdidas n=468	Valor <i>p</i>
Edad promedio (error estándar)	73.2(0.17)	74.8(0.32)	<0.001
Grupos de edad %	68-72	30.6	<0.001
	73-77	31.9	
	78-82	20.7	
	83+	16.8	
Mujeres %	64.3	58.3	0.015
Hombres	35.7	41.7	
Nivel de escolaridad %	Escolaridad nula	22.8	0.157
	Primaria (completa o incompleta)	67.0	
	Secundaria o superior	10.2	
Residencia en área rural %	48.3	55.1	0.019
Deterioro cognitivo leve (MCI) %	3.1	3.6	0.572

Distribución de variables sociodemográficas, clínicas, de función cognitiva y síntomas neuropsiquiátricos en casos y no casos de demencia incidente.

Al analizar la distribución de las variables sociodemográficas en relación con la incidencia de demencia, el sexo mostró una distribución semejante entre casos y no casos de demencia incidente ($p = 0.552$). La distribución de otras categorías, en cambio, mostraron una mayor frecuencia en los casos incidentes de demencia en comparación con los adultos mayores (AM) que permanecieron sin demencia en el seguimiento, tales como la edad avanzada ($p < 0.001$), el bajo o nulo nivel de escolaridad ($p < 0.001$), el área de residencia rural ($p = 0.001$), menos activos en el domicilio y la falta de alimento ($p < 0.001$) (cuadro 5).

Respecto a las variables clínicas, en los participantes con demencia incidente hubo una mayor prevalencia de deterioro cognitivo leve ($p=0.007$), discapacidad ($p=0.020$) y la diabetes ($p=0.008$), en comparación con los participantes libres de demencia al final del seguimiento (cuadro 5).

Cuadro 5. Distribución de variables sociodemográficas, clínicas, de función cognitiva y síntomas neuropsiquiátricos al inicio del seguimiento, según diagnóstico de demencia incidente.
Grupo de Investigación en Demencias 10/66 México.

		Demencia		Total %(n)	Tasa de incidencia por 1000 años persona de seguimiento
		No casos %(n)	Casos %(n)		
Sexo	Hombres	36.0(441)	33.3(43)	35.7(484)	30.0
	Mujeres	64.0(785)	66.7(86)	64.3(871)	33.7
Grupos de edad	68-72	32.9(404)	7.8(10)	30.6(414)	7.9
	73-77	32.3(396)	27.9(36)	31.9(432)	28.5
	78-82	19.7(241)	31.0(40)	20.7(281)	50.0
	83+	15.1(185)	33.3(43)	16.8(228)	68.0
Nivel de escolaridad	Nula	20.8(254)	42.2(54)	22.8(308)	62.4
	Primaria incompleta o completa	68.5(838)	52.3(67)	67.0(905)	25.0
	Secundaria o superior	10.7(131)	5.5(7)	10.2(138)	16.9
Área de residencia	Urbana	53.4(655)	34.9(45)	51.7(700)	21.6
	Rural	46.6(571)	65.1(84)	48.3(655)	44.7
Activos y alimento	>3 activos, no falta alimento	79.2(967)	60.9 (78)	77.4(1314)	25.2
	≤3 bienes, no falta de alimento	14.9(182)	28.1 (36)	16.2(42)	41.2
	>3 activos, falta alimento	3.7(45)	4.7(6)	3.8(52)	58.4
	≤3 bienes, falta de alimento	2.2 (27)	6.3(8)	2.6(52)	82.5
Deterioro cognitivo leve (MCI)		2.7(33)	7.0(9)	3.1(444)	77.5
Discapacidad (puntaje ≥Pc 90 en escala WHO-DAS)		5.1(62)	10.1(13)	5.5 (75)	62.8
Diabetes		24.1(267)	35.3(41)	25.2(308)	46.6
Incapacidad para leer el periódico (alfabetización)		19.4(236)	46.1(59)	21.9(295)	72.2
Fluencia verbal alterada		2.8(34)	7.0(9)	3.2(43)	76.9
Menos de cinco secuencias en la prueba motora de Luria (puño, palma, canto)		84.7(1029)	93.7(120)	85.5(1149)	35.8
Síntomas neuropsiquiátricos	Delirios	7.0(84)	17.1(22)	7.8(106)	75.8
	Alucinaciones	3.2(39)	10.1(13)	3.8(52)	93.0
	Agitación	14.8(181)	18.6(24)	15.1(205)	40.9
	Depresión	31.6(387)	44.2(57)	32.8(444)	44.9
	Ansiedad	15.9(195)	32.6(42)	17.5(237)	63.2
	Euforia	2.1(26)	2.3(3)	2.1(29)	35.5
	Apatía	8.6(105)	12.4(16)	8.9(121)	46.4
	Desinhibición	5.8(71)	8.5(11)	6.1(82)	47.0
	Irritabilidad	23.8(292)	30.2(39)	24.5(331)	40.9
	Conducta motora aberrante	3.0(37)	7.0(9)	3.4(46)	71.0
	Trastornos del sueño	25.1(308)	29.5(38)	25.5(346)	38.0
	Trastornos del apetito	14.9(182)	17.1(22)	15.1(204)	37.3
	Cualquier síntoma		62.6(767)	75.2(97)	63.8(864)
Total		100.0(1226)	100.0(129)	100.0(1355)	32.5

En relación a las variables de funcionamiento cognitivo, la incapacidad para leer el periódico, indicador de analfabetización y de integridad sensorial, así como las alteraciones en la fluencia verbal y la incapacidad para realizar cinco secuencias correctas en la prueba de la secuencia motora de Luria, fueron

significativamente más frecuentes en los casos de demencia incidente que en los adultos mayores (AM) sin demencia al final del seguimiento (cuadro 5).

De entre los síntomas neuropsiquiátricos, todos fueron más frecuentes entre los casos incidentes de demencia que en los AM sin demencia al final del seguimiento, las prevalencias mostraron un incremento de entre el 3.0% y el 15.0, sin embargo, solo los delirios ($p<0.001$), las alucinaciones ($p<0.001$), la depresión ($p=0.004$), ansiedad ($p<0.001$) y la conducta motora aberrante ($p=0.015$), mostraron diferencias estadísticamente significativas (cuadro 5). Respecto a la presencia de cualquier síntoma, la prevalencia fue muy alta en los grupos de no casos (62.6%) y casos incidentes (75.2%) mostrando diferencias significativas ($p=0.005$).

Tasas de incidencia

La tasa de incidencia de demencia en la muestra total fue de 32.5 casos por cada 1000 años persona de seguimiento. Se observaron mayores tasas en: los sujetos de mayor edad, en las mujeres, los AM con baja escolaridad (nula y básica), en los residentes de área rural, en aquellos con menos activos e inseguridad alimentaria, así como, en los AM con deterioro cognitivo leve, diabetes, discapacidad, analfabetismo, alteraciones en la fluencia verbal semántica e incapacidad para realizar la secuencia motora de Luria. Respecto a los SNP, las tasas de incidencia más altas se presentaron en presencia de: alucinaciones (93.0), delirios (75.8), conducta motora aberrante (71.0), ansiedad (63.2), desinhibición (47.0), apatía (46.4) y depresión (44.9), todas ellas calculadas por 1000 años persona de seguimiento (cuadro 5).

Asociación de los SNP con la demencia incidente

Como se describió previamente, para evaluar la asociación de la incidencia de demencia y los síntomas neuropsiquiátricos se estimaron razones de riesgos (RR) modelando de manera multivariada razones de incidencia acumulada mediante modelos de Poisson. Dada la correlación de algunos síntomas entre sí, que se observaron en análisis preliminares, y con la finalidad de simplificar su análisis, se exploraron algunos modelos alternativos con diferentes agrupaciones de síntomas, algunas de las cuales se describen en el cuadro 6. En éste se presentan, en la primera columna, los estimadores del RR de cada uno de los doce síntomas y la incidencia de demencia, en la siguiente columna un modelo ajustando los doce síntomas simultáneamente, a continuación, un modelo con una variable de conteo con la presencia/ausencia de los doce síntomas. Los últimos dos modelos se estimaron utilizando solo cinco de los doce síntomas, estos son los que obtienen significancia estadística en el análisis de los síntomas separados y presentan valores $p\leq 0.15$ en el modelo que ajusta los doce síntomas simultáneamente. A excepción de los estimadores crudos (primera columna), el resto de los RR presentados del cuadro 6 se ajustaron por sexo, edad, escolaridad y deterioro cognitivo leve. Los estimadores crudos de cinco síntomas resultaron significativos, estos corresponden a las alucinaciones, con un riesgo relativo

(RR)=2.8 (intervalo al 95% de confianza, IC95% 1.7-4.6), los delirios RR=2.4 (IC95% 1.6-3.7), la ansiedad RR=2.3 (IC95% 1.6-3.2), la conducta motora aberrante RR=2.1 (IC95% 1.2-3.9) y la depresión RR=1.6 (IC95% 1.2-2.3).

Al ajustar simultáneamente los doce SNP, la conducta motora aberrante (RR=2.0, IC95% 1.1-3.7), la ansiedad (RR=1.9, IC95% 1.3-2.6), los delirios (RR=1.6, IC95% 1.1-2.5) y la depresión (RR=1.5, IC95% 1.1-2.1), resultaron estadísticamente significativos (cuadro 6).

Al analizar variable de conteo con los doce SNP resultó significativa la categoría de tres o más SNP (RR=1.9, IC95% 1.3-2.6). Posteriormente se ajustaron dos modelos considerando sólo los delirios, las alucinaciones, la depresión, ansiedad y la conducta motora aberrante. Al estimar los RR de estos cinco síntomas de manera separada solo la ansiedad resultó significativa (RR=1.7, IC95% 1.2-2.5). Al crear una variable de conteo con esto cinco síntomas resultaron significativas la presencia de 2 síntomas (RR=2.3, IC95% 1.6-3.3) y de 3 o mas de ellos (RR=3.6, IC95% 2.4-5.3), teniendo como referencia la presencia de ninguno o uno de esos cinco (cuadro 6). Esta solución, de la variable de conteo con cinco síntomas mostró el mejor ajuste, minimizando el valor de los criterios de información Bayesiano y Akaike (datos no mostrados), y se eligió después de probar estimaciones crudas y ajustadas por sexo, edad, escolaridad y MCI.

Cuadro 6. Riesgo de demencia (razón de incidencias acumuladas) en presencia de síntomas neuropsiquiátricos, modelos síntomas desagregados y con una variable de conteo.
Grupo de Investigación en Demencias 10/66 México.

		Estimador crudo	SNP ajustados mutuamente	Variable de conteo 12 síntomas	Modelo con 5 síntomas [†]	Variable de conteo con 5 síntomas [*]
Síntomas neuropsiquiátricos	Delirios	2.4(1.6-3.7)	1.6(1.1-2.5)		1.6(1.0-2.4)	
	Alucinaciones	2.8(1.7-4.6)	1.5(0.9-2.5)		1.3(0.8-2.2)	
	Agitación	1.3(0.8-1.9)	0.9(0.6-1.4)			
	Depresión	1.6(1.2-2.3)	1.5(1.1-2.1)		1.4(1.0-2.0)	
	Ansiedad	2.3(1.6-3.2)	1.9(1.3-2.6)		1.7(1.2-2.5)	
	Euforia	1.1(0.4-3.1)	0.7(0.3-2.0)			
	Apatía	1.4(0.9-2.3)	1.1(0.7-1.7)			
	Desinhibición	1.5(0.8-2.6)	0.9(0.5-1.6)			
	Irritabilidad	1.3(0.9-1.9)	1.0(0.7-1.5)			
	Conducta motora aberrante	2.1(1.2-3.9)	2.0(1.1-3.7)		1.7(1.0-3.1)	
	Trastornos del sueño	1.2(0.9-1.7)	0.8(0.6-1.2)			
	Trastornos del apetito	1.2(0.7-1.8)	0.8(0.5-1.2)			
	0-1			1.0		1.0
Conteo de síntomas	2			1.5(0.9-2.4)		2.3(1.6-3.3)
	3+			1.9(1.3-2.6)		3.6(2.4-5.3)

[†] Estimadores ajustados para delirios, alucinaciones, depresión, ansiedad y conducta motora aberrante (p≤15 en estimadores ajustados mutuamente)

^{*} Estimadores ajustados para variable de conteo con cinco síntomas: delirios, alucinaciones, depresión, ansiedad y conducta motora aberrante

⁺ En el caso de las variables de conteo, la categoría de 3 o más síntomas consideran conteos de 3 a 12 y de 3 a 5 síntomas, respectivamente.

Todos los estimadores se ajustaron por sexo, edad, escolaridad y deterioro cognitivo leve.

Asociación de los SNP en presencia de variables sociodemográficas, clínicas y de función cognitiva

Una vez seleccionada como la alternativa de la variable de conteo se evaluó la asociación de los SNP con la incidencia de demencia ajustando por variables sociodemográficas, clínicas y de función cognitiva, de nuevo se probaron varios modelos, mismos que se muestran en el cuadro 7. La estrategia inicial fue considerar como variables de ajuste el sexo, la edad, nivel de escolaridad, el área de residencia, los activos en el domicilio y la inseguridad alimentaria, así como los SNP, a este modelo se fueron agregando primero el deterioro cognitivo leve (MCI), después la diabetes y la discapacidad, posteriormente las variables de función cognitiva, en los modelos dos, tres y cuatro del cuadro 7. Con las estas variables se probaron diferentes modelos, siendo la edad, el área de residencia, MCI, SNP, diabetes y la incapacidad para leer el periódico, las más consistentes considerando el criterio de la significancia estadística. Para la selección de un modelo final se utilizaron nuevamente los criterios de información Bayesiano y Akaike, siendo el modelo 5 del cuadro 7 el que frece el mejor ajuste. Dicho modelo estima un RR=6.0 (IC95% 2.7-13.5) para los AM de 78 a 82 y un RR=10.5 (IC95% 4.8-22.8) para los mayores de 83 años, teniendo como referencia al grupo de AM de entre 68 y 72 años. El RR de residir en el área rural fue de 1.6 (IC95% 1.1-2.3) en comparación con los residentes de área urbana, la presencia de MCI mostró un RR=2.5 (IC95% 1.4-4.4), la diabetes un RR=1.7 (IC95% 1.2-2.5) y la incapacidad de leer el periódico un RR de 2.2 (IC95% 1.5-3.1), la presencia de dos SNP mostró un RR de 1.9 (IC95% 1.2-2.9) y la de tres o más un RR de 3.0 (IC95% 1.9-4.8), en comparación con los AM con uno o ningún SNP. Este modelo consideró dentro del ajuste la presencia del sexo, los activos en el domicilio y la inseguridad alimentaria, sin embargo, ninguna de sus categorías resultó significativa. La información del ajuste de los modelos incluidos en el cuadro 7 se presenta en el cuadro 8 (por cuestiones de espacio). En este se señalan las categorías identificadas como de riesgo en cada uno de los modelos, así como las estimaciones de bondad de ajuste de Pearson y de la devianza, así como los correspondientes a los criterios de información Bayesiano y de Akaike.

Cuadro 7. Riesgos para demencia (razón de incidencias acumuladas) estimaciones para variables sociodemográficas, clínicas, de función cognitiva y síntomas neuropsiquiátricos.

Grupo de Investigación en Demencias 10/66 México.

		Modelo 1*	Modelo 2†	Modelo 3‡	Modelo 4£	Modelo 5‡	Modelo 6§
Sexo	Mujeres	1.2(0.8-1.6)	1.2(0.8-1.7)	1.1(0.8-1.6)	1.1(0.7-1.5)	1.0(0.7-1.5)	-
	Hombres	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	-
Grupos de edad	68-72	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	73-77	3.8(1.9-7.8)	3.6(1.7-7.5)	4.4(1.9-10.0)	3.5(1.7-7.2)	4.4(1.9-9.8)	3.9(1.8-8.3)
	78-82	5.6(2.7-11.3)	5.4(2.7-11.0)	6.6(3.0-14.5)	4.9(2.4-10.0)	6.0(2.7-13.5)	5.4(2.6-11.3)
	83+	8.0(3.9-16.4)	8.0(3.9-16.3)	9.9(4.4-22.3)	8.0(3.9-16.2)	10.5(4.8-22.8)	9.1(4.4-19.0)
Nivel de escolaridad	Nula	1.5(0.7-3.4)	1.6(0.7-3.6)	1.4(0.6-3.0)	0.9(0.4-2.3)	-	-
	Primaria incompleta- completa	0.9(0.4-1.9)	0.9(0.4-1.9)	0.8(0.4-1.7)	0.8(0.4-1.8)	-	-
	Secundaria o superior	1.0	1.0	1.0	1.0	-	-
Área de residencia	Urbana	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	Rural	1.5(1.0-2.2)	1.4(1.0-2.1)	1.5(1.0-2.3)	1.5(1.0-2.2)	1.6(1.1-2.3)	1.7(1.2-2.5)
Activos y inseguridad alimentaria	>3 activos, no falta alimento	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	-
	=<3 bienes, no falta de alimento	1.4(1.0-2.1)	1.4(0.9-2.1)	1.3(0.8-2.0)	1.3(0.9-1.9)	1.2(0.8-1.8)	-
	>3 activos, falta alimento	1.4(0.7-2.8)	1.5(0.7-2.9)	1.5(0.7-3.0)	1.4(0.7-2.9)	1.5(0.7-3.1)	-
	=<3 bienes, falta de alimento	1.8(0.9-3.5)	1.6(0.8-2.9)	1.3(0.6-2.5)	1.6(0.9-2.9)	1.3(0.7-2.4)	-
Deterioro cognitivo leve (MCI)	No	-	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	Si	-	2.4(1.4-4.3)	2.8(1.6-5.1)	2.0(1.1-3.7)	2.5(1.4-4.4)	2.6(1.4-4.7)
Síntomas neuropsiquiátricos†	0-1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	2	2.1(1.4-3.1)	2.1(1.4-3.1)	1.9(1.2-3.0)	2.1(1.4-3.1)	1.9(1.2-2.9)	1.9(1.2-2.8)
	3-5	3.3(2.2-4.9)	3.3(2.2-5.0)	3.1(2.0-4.8)	3.0(1.9-4.7)	3.0(1.9-4.8)	3.0(1.8-4.7)
Diabetes	No	-	-	1.0	-	1.0	1.0
	Si	-	-	1.7(1.2-2.4)	-	1.7(1.2-2.5)	1.7(1.2-2.4)
Discapacidad	<Pc 90	-	-	1.0	-	-	-
	≥Pc 90	-	-	1.4(0.8-2.3)	-	-	-
Puede leer el periódico (Alfabetización)	Si	-	-	-	1.0	1.0	1.0
	No	-	-	-	2.1(1.3-3.4)	2.2(1.5-3.1)	2.2(1.6-3.2)
Fluencia verbal	Conservada	-	-	-	1.0	1.0	-
	Alterada	-	-	-	2.0(1.1-3.5)	1.8(0.9-3.6)	-
Secuencia motora de luria (puño, palma, canto)	5 secuencias, hasta un error	-	-	-	1.0	-	-
	5 secuencias con redemonstración o no realiza	-	-	-	1.7(0.9-3.3)	-	-

*Modelo 1: ajustado por sexo, edad, escolaridad, área de residencia, activos e inseguridad alimentaria

†Modelo 2: Modelo 1 + MCI

‡Modelo 3: Modelo 1 + MCI, diabetes y discapacidad

£Modelo 4: Modelo 1 + MCI, no puede leer el periódico, fluencia verbal alterada e incapacidad de realizar secuencia motora de luria

‡Modelo 5: Ajustado por sexo, edad, escolaridad, área de residencia, activos e inseguridad alimentaria, MCI, diabetes, incapacidad de leer el periódico y fluencia verbal alterada

§Modelo 6: Ajustado edad, área de residencia por: edad, área de residencia, MCI, diabetes and incapacidad de leer el periódico.

Abreviaciones: MCI-deterioro cognitivo leve, DM-diabetes mellitus

† Variable de conteo con cinco síntomas neuropsiquiátricos: delirios, alucinaciones, depresión, ansiedad y conducta motora aberrante

Cuadro 8. Estimadores de ajuste para los modelos de estimación de riesgo de demencia (cuadro 7)
Grupo de Investigación en Demencias 10/66 México.

		Modelo 1*	Modelo 2†	Modelo 3‡	Modelo 4£	Modelo 5‡	Modelo 6§
Sexo	Mujeres	Mujeres	Mujeres	Mujeres	Mujeres	Mujeres	
	68-72	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Grupos de edad	73-77	73-77	73-77	73-77	73-77	73-77	73-77
	78-82	78-82	78-82	78-82	78-82	78-82	78-82
	83+	83+	83+	83+	83+	83+	83+
	Nula	Nula	Nula	Nula	Nula	Nula	
Nivel de escolaridad	Primaria incompleta-completa	Primaria	Primaria	Primaria	Primaria	Primaria	
	Secundaria o superior	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
Área de residencia	Urbana	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
	Rural	Rural	Rural	Rural	Rural	Rural	Rural
Activos e inseguridad alimentaria		NS	NS	NS	NS	NS	NS
Deterioro cognitivo leve (MCI)		-	MCI	MCI	MCI	MCI	MCI
Síntomas neuropsiquiátricos †	0-1	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
	2	2	2	2	2	2	2
	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+
Diabetes	Si			DM		DM	DM
Discapacidad	≥Pc 90			≥Pc 90			
Puede leer el periódico (Alfabetización)	No				No	No	No
Fluencia verbal	Alterada				Alterada	Alterada	
Secuencia motora de luria	No realiza 5 secuencias				NS		
Bondad de ajuste	Pearson	1106.533	1076.5210	952.1375	973.9163	895.2272	959.1480
		Prob >	Prob >	Prob >	Prob >	Prob >	Prob >
		chi2(1332) = 1.0000	chi2(1331) = 1.0000	chi2(1195) = 1.0000	chi2(1308) = 1.0000	chi2(1194) = 1.0000	chi2(1205) = 1.0000
	Devianza	489.7016	484.7729	427.6195	463.8640	418.3361	428.2415
		Prob >	Prob >	Prob >	Prob >	Prob >	Prob >
		chi2(1332) = 1.0000	chi2(1331) = 1.0000	chi2(1195) = 1.0000	chi2(1308) = 1.0000	chi2(1308) = 1.0000	chi2(1205) = 1.0000
AIC	769.7016	766.7729	687.6195	747.8640	676.3361	678.2415	
BIC	837.3555	839.6310	769.2067	836.0798	752.7993	729.2665	

*Modelo 1: ajustado por sexo, edad, escolaridad, área de residencia, activos e inseguridad alimentaria

†Modelo 2: Modelo 1 + MCI

‡Modelo 3: Modelo 1 + MCI, diabetes y discapacidad

£Modelo 4: Modelo 1 + MCI, no puede leer el periódico, fluencia verbal alterada e incapacidad de realizar secuencia motora de luria

‡Modelo 5: Ajustado por sexo, edad, escolaridad, área de residencia, activos e inseguridad alimentaria, MCI, diabetes, no puede leer el periódico y fluencia verbal alterada

§Modelo 6: Ajustado edad, área de residencia por: edad, área de residencia, MCI, diabetes and incapacidad de leer el periódico.

Abreviaciones: Ref-categoría de referencia, NS-no significativa, MCI-deterioro cognitivo leve, DM-diabetes mellitus

† Variable de conteo con cinco síntomas neuropsiquiátricos: delirios, alucinaciones, depresión, ansiedad y conducta motora aberrante

Con las variables significativas del modelo 5 del cuadro 7 se construyó un índice, asignando el valor de “1” a las categorías de riesgo como residir en área rural, presentar deterioro cognitivo leve, diabetes, incapacidad de leer el periódico, en el caso de la edad el tener 83 años o más y presentar dos o más SNP. Se implementó esta estrategia con la finalidad de probar la capacidad predictiva de los SNP en consideración de otras variables asociadas a la incidencia de demencia. El índice creado consideró un rango de 0 a 6 puntos y se probó su utilidad diagnóstica con diferentes puntos de corte. Para estimar la contribución específica de los SNP se crearon otros dos índices llamados “reducidos”, esto es porque uno excluyó al MCI y el otro los SNP, respectivamente. Esto permitió probar los indicadores de utilidad diagnóstica de los índices reducidos con el índice “completo”, además de probar la capacidad de clasificación total de los tres índices con base en el área total bajo la curva ROC. La forma en que se articularon estos índices y las categorías que se consideraron para cada uno de ellos se ilustran en el cuadro 9.

Cuadro 9. Valores para índices de riesgo de demencia

		Índice completo	Índices reducidos	
			sin MCI	sin SNP
Grupos de edad	68-72			
	73-77	0	0	0
	78-82			
	83+	1	1	1
Área de residencia	Urbana	0	0	0
	Rural	1	1	1
Deterioro cognitivo leve (MCI)	No	0	-	0
	Si	1	-	1
Síntomas neuropsiquiátricos SNP	0-1	0	0	-
	2			
	3+	1	1	-
Diabetes	No	0	0	0
	Si	1	1	1
Puede leer el periódico (Alfabetización)	No	1	1	1
	Si	0	0	0

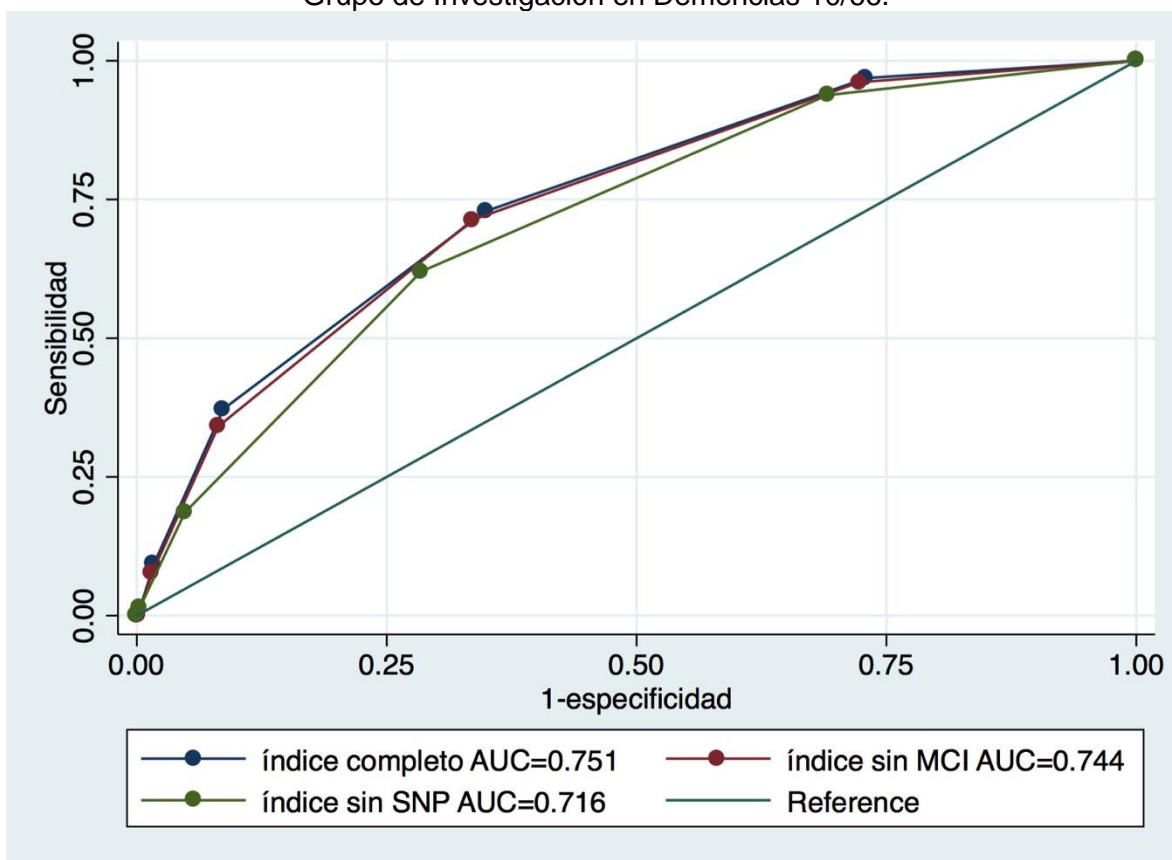
Abreviaciones: MCI-deterioro cognitivo leve, SNP-síntomas neuropsiquiátricos

El área total bajo la curva ROC (AUC) para los tres índices se ilustran en la figura 8, los estimadores de utilidad diagnóstica, considerando un punto de corte igual a 2, es decir, presentar dos o más de las categorías de riesgo mencionadas, se muestran en el cuadro 10.

El área total bajo la curva ROC (AUC) correspondiente al índice completo fue de 0.751, con un punto de corte en dos, dicho índice obtiene una sensibilidad de 72.9%, especificidad de

65.1%, un valor predictivo negativo (VPN) de 95.8% y un valor predictivo positivo (VPP) 18.0%. El AUC del modelo sin MCI fue de 0.744 y el del índice sin SNP fue de 0.716 (figura 8). Al comparar la disminución del AUC del índice completo *versus* el índice sin MCI no se encontraron diferencias ($p= 0.209$), en cambio la disminución del AUC del índice completo y el que excluye los SNP si mostró diferencias significativas ($p=0.001$), los mismo que la diferencia entre el AUC del modelo sin SNP y sin MCI ($p=0.005$).

Figura 8. Curvas ROC para el índice completo (rango 0 a 6), índice sin MCI (rango 0 a 5) e índice sin SNP (rango 0 a 5).
Grupo de Investigación en Demencias 10/66.



Abreviaciones: MCI-deterioro cognitivo leve, SNP-síntomas neuropsiquiátricos (delirios, alucinaciones, depresión, ansiedad y conducta motora aberrante), AUC-área total bajo la curva ROC.

Respecto al resto de los indicadores de utilidad diagnóstica entre los índices reducidos, (sin MCI y sin SNP), no se encontraron diferencias importantes respecto a los valores predictivos positivos, 18.3% y 18.6% respectivamente, ni respecto a los valores predictivos negativos 95.7% y 94.7% para los índices sin MCI y sin SNP respectivamente, todos ellos muy semejantes a los correspondientes al modelo completo. Los valores de sensibilidad y

especificidad, en cambio, se modificaron cuando se excluyeron los SNP, disminuyendo la sensibilidad (de 72.9% a 62.0%) y aumentando la especificidad (de 65.1% a 71.5%). Los valores de sensibilidad y especificidad resultaron semejantes en los índices completo y sin MCI (cuadro 10).

Cuadro 10. Utilidad diagnóstica para la clasificación de demencia con los índices completo, sin MCI y sin SNP. Grupo de Investigación en Demencias 10/66.

	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
*Índice completo (variable de conteo de 0 a 6) AUC = 0.751	2	72.9 (64.3-80.3)	65.1 (62.3-67.8)	18.0 (14.8-21.6)	95.8 (94.2-97.1)
† Índice sin MCI (variable de conteo de 0 a 5) AUC = 0.744	2	71.3 (62.7-78.9)	66.4 (63.7-69.0)	18.3 (15.0-21.9)	95.7 (94.1-96.9)
‡ Índice sin SNP (variable de conteo de 0 a 5) AUC = 0.716	2	62.0 (53.1-70.4)	71.5 (68.9-74.0)	18.6 (15.1-22.7)	94.7 (93.1-96.1)

* Variable de conteo con la suma de: edad de 80+, residir en área rural, MCI, diabetes, incapacidad de leer el periódico y dos o más SNP.

† Variable de conteo con la suma de: edad de 80+, residir en área rural, diabetes, incapacidad de leer el periódico y dos o más SNP.

‡ Variable de conteo con la suma de: edad de 80+, residir en área rural, MCI, diabetes e incapacidad de leer el periódico.

Abreviaciones: MCI-deterioro cognitivo leve, SNP-síntomas neuropsiquiátricos (delirios, alucinaciones, depresión, ansiedad y conducta motora aberrante), AUC-área total bajo la curva ROC

Discusión

En este estudio se documenta que 5 de los 12 SNP evaluados (delirios, alucinaciones, depresión, ansiedad y conducta motora aberrante) son útiles como predictores de demencia incidente en un seguimiento a tres años de adultos mayores mexicanos de población abierta. Estos resultados coinciden con reportes previos ([Brodaty et al., 2012](#), [Chan et al., 2011](#), [Taragano et al., 2009](#), [Teng et al., 2007](#)) que han mostrado la utilidad de algunos SNP como factores de riesgo en las etapas preclínicas de la demencia ([Knopman, 2013](#), [Dillon et al., 2013](#), [Fuentes, 2012](#), [Profenno et al., 2010](#), [Rosenberg et al., 2013](#), [Lee et al., 2010](#), [Geda et al., 2013](#)).

De los cinco síntomas que mostraron estar relacionados a la incidencia de demencia, la depresión y la ansiedad son los que se han señalado en la literatura de manera más consistente ([Brodaty et al., 2012](#), [Chan et al., 2011](#), [Teng et al., 2007](#), [Lee et al., 2010](#), [Rosenberg et al., 2013](#), [Di Iulio et al., 2010](#), [Hwang et al., 2004](#)). La asociación de la demencia incidente con la conducta motora aberrante, sin embargo, solo había sido reportada en algunos estudios transversales ([Toyota et al., 2007](#), [Zhang et al., 2012](#)) en AM con demencia en etapas iniciales; y en un estudio de seguimiento ([Chan et al., 2011](#)) a dos años con AM con deterioro cognitivo. En cuanto a los delirios y las alucinaciones, que son síntomas psicóticos más comunes en las fases avanzadas de la demencia ([Di Iulio et al., 2010](#)), su presencia podría deberse al estado “virgen de tratamiento” de los sujetos estudiados, ya que tanto el diagnóstico como las intervenciones (farmacológicas o no farmacológicas) fueron casi inexistentes en la muestra estudiada (<2.0%) ([Ismail et al., 2016](#), [Dillon et al., 2013](#)).

Los cinco síntomas seleccionados predijeron de igual forma la incidencia de demencia (RR similares en magnitud), y un mayor número de SNP incrementó la probabilidad de desarrollo de demencia. En los modelos empleados para evaluar la asociación de los SNP de manera “aditiva” (variable de conteo), se ha empleado como categoría de referencia la presencia de uno o ningún SNP ya que éstos son altamente frecuentes en AM sin deterioro cognitivo ([Brodaty et al., 2012](#)); por ejemplo, la depresión se identificó en uno de cada tres, mientras que la irritabilidad y los trastornos del sueño estuvieron presentes en casi uno de cada 4.

Los datos reportados de esta muestra de adultos mayores mexicanos son semejantes a otros estudios realizados en países de ingreso económico alto. Edwards y cols. ([Edwards et al., 2009](#)) en una aproximación similar a la nuestra, de conteo de síntomas, reportan que un elevado número de SNP incrementa el riesgo de progresión a demencia en pacientes

con MCI y una mayor frecuencia MCI amnésico. Estos resultados apoyan la importancia de la evaluación de los SNP en los AM, así como la posibilidad de que los SNP pueden estar entre las manifestaciones tempranas de los estadios preclínicos de las demencias ([Dillon et al., 2013](#), [Rosenberg et al., 2013](#)). Si esto es correcto, la presencia de SNP podría ayudar a la identificación temprana de sujetos con riesgo de desarrollar demencia, a impulsar el desarrollo e implementación de intervenciones oportunas de prevención y modificación de la historia clínica de los síndromes demenciales.

Si bien la etiopatogenia de los SNP es compleja, en ella participan en forma conjunta factores biológicos, psicológicos y sociales ([ADI, 2014](#)). La tendencia más reciente se ha enfocado en sus componentes biológicos, moleculares y neuroanatómicos, dejando de lado a los otros factores, probablemente los más complejos para su abordaje. En relación a la explicación de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a los SNP, una primera hipótesis indica que los cambios patológicos en áreas neuroanatómicas específicas correlacionan con algunas manifestaciones particulares; ya que estos síntomas se incrementan ante la presencia de lesiones vasculares en zonas elocuentes, se ha señalado que en algunos casos estas podrían también ser las responsables de dicha sintomatología ([Bidzan et al., 2014](#)). Por otro lado, también se ha documentado la asociación entre factores de riesgo genético (particularmente el alelo 4 de la apolipoproteína E - APOE ϵ 4) para demencia y los SNP, encontrándose una interacción positiva entre ambos (particularmente síntomas depresivos) ([Sando et al., 2008](#), [Villalpando-Berumen et al., 2008](#)). Estas hipótesis, sin embargo, son difíciles de probar con datos que se desprenden de estudios epidemiológicos por motivos que se comentarán en líneas posteriores dentro de las limitaciones del estudio.

El interés creciente por caracterizar las etapas tempranas de la demencia involucra elementos complejos, por un lado, cuestiones éticas, de “competencia” cognitiva y/o legal, discriminación y estigma, por otro, la posibilidad de ofrecer intervenciones para síntomas específicos como ansiedad, problemas de sueño y el manejo de las comorbilidades. Es difícil determinar cuáles son los marcadores (biológicos, cognitivos o conductuales) ideales para ser estudiados *per se*, ya que en la mayoría de los casos pueden representar pródromos o factores de riesgo de demencia. En cualquier caso, la discusión debe centrarse en su utilidad para el establecimiento de diagnósticos “oportunos o tempranos”, es decir, entre el inicio de las alteraciones neuropatológicas, la confiabilidad y estabilidad predictiva de los biomarcadores y el inicio de las manifestaciones del declive o deterioro cognitivo ([Dubois et al., 2016](#)). Hasta el momento no hay un consenso de si estas

manifestaciones deben ser consideradas como factores riesgo, pródromos o fases iniciales del proceso demencial, ya que los SNP se consideraron desde una de las primeras descripciones realizadas de la *demencia*, la realizada por el Dr. Alois Alzheimer ([Geda et al., 2013](#)).

Un hecho a destacar es la baja prevalencia de deterioro cognitivo leve en la muestra. A este respecto, nuestro grupo ha analizado la frecuencia del MCI, de sus componentes y factores asociados ([Sosa et al., 2012](#)), llegando a la consideración de que su heterogeneidad puede deberse a que es un constructo cuya definición puede estar afectada culturalmente, ya que existe una amplia variabilidad en el reporte y la medición de unos de sus principales componentes como las *quejas subjetivas de memoria*, por ejemplo. La operacionalización y conceptualización de cada uno de los componentes considerados para articular el MCI, puede ser la causa de heterogeneidad en sus estimaciones y en la progresión a demencia observadas. La incidencia de demencia estimada, sin embargo, es similar a la reportada por otros estudios con población mexicana ([Mejia-Arango and Gutierrez, 2011](#)), pero parece ser muy alta comparada con un reporte que incluye una amplia muestra de AM hispano-mexicanos ([Mayeda et al., 2016](#)). En reportes previos realizados por el GID 10/66, se ha reportado que la distribución de la demencia en la región latinoamericana es muy variable, aunque los datos de la muestra mexicana, aquí analizada, se ubican en niveles intermedios ([Libre Rodriguez et al., 2008](#), [Prince et al., 2012](#)).

Respecto del índice para identificar sujetos en riesgo de demencia, aunque sus propiedades psicométricas son limitadas, sólo pretende ilustrar un abordaje sencillo y de utilidad práctica en el ámbito clínico ([Tang et al., 2015](#)). Antes de recomendar dicho índice para fines clínicos o como herramienta diagnóstica, sus propiedades psicométricas deben ser mejoradas, principalmente por lo bajo de su poder predictivo positivo. Pues, aunque es cierto que su desempeño es inferior al esperado como una herramienta de tamizaje, sus propiedades predictivas son semejantes a otras herramientas desarrolladas y estudiadas con el mismo propósito, como las que incorporan indicadores de estilo de vida, ([Lee et al., 2010](#)), factores genéticos o de volumetría cerebral ([Beaudreau et al., 2013](#)). Entre estas alternativas, ninguna ofrece valores de sensibilidad y especificidad superiores al 80.0% simultáneamente([Tang et al., 2015](#)). A este respecto es posible señalar algunas fortalezas de la alternativa propuesta en este trabajo, y principalmente de la consideración de los SNP para este fin, tales como: (1) esta herramienta prueba la utilidad del uso de los SNP como predictores de demencia en un amplio rango de edad (sujetos mayores de 65 años) y no solo en AM “viejos” (mayores de 75 años), (2) los SNP se han probado en conjunto con

otras variables que han mostrados ser consistentes para predecir demencia (como las variables de funcionamiento cognitivo y el mismo MCI), y (3), probablemente la más importante, las variables consideradas dentro de este índice pueden ser medidas fácilmente (no se requieren evaluaciones neuropsicológicas complejas) y son de “bajo costo” (no incluye el uso de ningún biomarcador de alto costo técnico o económico). En breve, uno de los principales objetivos de esta alternativa es enfatizar la importancia de los síntomas neuropsiquiátricos en la atención de los AM y de su potencial utilidad para identificar sujetos en riesgo de desarrollar demencia. Por lo que es necesario considerar que, aunque este índice, o una herramienta semejante, podrían resultar útiles para la prevención o en la implementación de estrategias que busquen retardar desarrollo del síndrome demencial, su evaluación en este contexto es materia de otro trabajo.

En orden de enfatizar otros hallazgos realizados en esta población, es oportuno señalar que aun cuando han ocurrido algunos cambios en: 1) la disposición de recursos económicos, como pensiones no contributivas, y en 2) los recursos de asistencia sanitaria, como la implementación del seguro popular. La desigualdad es latente respecto al ingreso y gasto en la salud y la atención de la discapacidad en estas poblaciones, y que estas a su vez se ven acentuadas en la comparación de las áreas de residencia (urbano/rural) ([Prince et al., 2016](#)). Por lo que la atención de los problemas que mayor contribución tienen a la dependencia física, como las demencias, resulta preponderante con la finalidad de reducir la carga económica en los hogares que ya presentan indicadores de estrés económico.

Como parte de las limitaciones de este trabajo, ha de señalarse que si bien estos datos carecen de representatividad nacional, la distribución de algunas variables como el sexo, edad, escolaridad, son similares a las estimaciones de la población de adultos mayores en México ([Gutiérrez et al., 2012](#), [Manrique-Espinoza et al., 2013](#)). En este seguimiento, se observó una pérdida de casi 25% de la muestra que inició el estudio, similar a lo reportado en otros trabajos con poblaciones como esta ([Beaudreau et al., 2013](#), [Rosenberg et al., 2013](#)). Otra limitación fue el solo contar con el diagnóstico de síndrome demencial, sin poder caracterizar los tipos específicos de demencia que pueden tener una relación diferencial con los SNP ([Lyketsos, 2007](#)). Sin embargo, en las condiciones de los estudios poblacionales, generalmente no es posible contar con los recursos necesarios para establecer un diagnóstico nosológico específico, tales como la evaluación de un clínico entrenado, estudios neuropsicológicos o de neuroimagen, tal como para el estudio de la etiología de los síntomas, mencionado previamente. Otra limitación es que dada la complejidad de establecer el momento preciso del desarrollo del síndrome demencial,

hemos empleado como alternativa el análisis de la razón de incidencias acumuladas (a tres años de seguimiento). Aunque este método es considerablemente robusto, podría sobreestimar la asociación en comparación con el método de riesgos proporcionales de Cox, que habría sido más apropiado de haber tenido oportunidad de establecer el momento preciso en el que se instala el síndrome demencial ([Zou, 2004](#), [Preston, 2005](#)).

Dentro de las fortalezas del estudio podemos señalar que se trata de un seguimiento que analiza sujetos de población abierta, evaluados de manera integral mediante el uso de instrumentos adaptados transculturalmente, contribuyendo a generar información que es limitada en países de ingreso económico medio o bajo. Otra fortaleza, es que la información proviene de tres fuentes de información: el autoreporte del adulto mayor, mediciones clínicas y el reporte de informantes/cuidadores para cada participante ([Prince et al., 2007](#)), lo que permite operacionalizar algunas entidades de manera robusta que solo a partir de un cuestionario, tales como: demencia, deterioro cognitivo leve, diabetes, mediciones de función cognitiva, todos ellos factores reportados como de riesgo o protección para el desarrollo de demencia ([Gainotti, 2010](#), [Knopman, 2013](#), [Ávila-Funes et al., 2007](#), [Taragano, 2008](#), [Reitz et al., 2011](#), [Sosa-Ortiz et al., 2012](#), [Salinas et al., 2016](#)). En este sentido, es preciso destacar la posibilidad de descartar con los métodos empleados, otras condiciones psiquiátricas como responsables del deterioro cognitivo o la demencia, primordial para el estudio de los síntomas neuropsiquiátricos como antecedentes del síndrome demencial ([Prince et al., 2008](#)). El presente trabajo, además, explora las asociaciones de los SNP con la demencia incidente usando técnicas multivariadas para limitar confusores y durante la construcción del índice se han considerado, además de los SNP, variables sociodemográficas, cognitivas y de salud, clasificadas como factores de riesgo para demencia, en una revisión de la literatura que estudia herramientas predictivas de síndrome demencial ([Tang et al., 2015](#)).

Conclusión

El presente reporte documenta la asociación entre la presencia de delirios, alucinaciones, depresión, ansiedad y conducta motora aberrante, y el desarrollo de demencia de manera independiente a otras variables de riesgo reportadas en la literatura, aún en presencia de deterioro cognitivo. El desarrollo de alternativas como el índice estudiado, o hasta el simple conteo de algunos síntomas neuropsiquiátricos, puede ser en el futuro una estrategia simple y de bajo costo para identificar sujetos en riesgo de desarrollar demencia en poblaciones de escasos recursos o limitado acceso a servicios especializados, como la población aquí estudiada. La identificación de elementos que permitan predecir o retrasar la aparición del síndrome demencial, son una ventana de oportunidad para la implementación de estrategias de evaluación y de intervenciones terapéuticas, que vayan más allá de los esfuerzos que se realizan exclusivamente enfocados al área cognitiva.

Financiamiento

El GID 10/66 en México, ha sido financiado por la Asociación de Alzheimer de los Estados Unidos de América (IIRG-04-1286), por el Health Consequences of Population Change Programme de la Wellcome Trust (GR08002), y ha recibido donativos de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y de la Asociación Mexicana de Alzheimer y enfermedades similares A.C.

Gilberto Isaac Acosta Castillo contó para el desarrollo de este trabajo con una beca doctoral del CONACyT (344748) dentro del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud de la UNAM.

Referencias

- ADA 2013. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 36 Suppl 1, S67-74.
- ADI 2014. World Alzheimer Report 2014: Dementia and Risk Reduction: An analysis of protective and modifiable factors. London, UK: Alzheimer's Disease International.
- ADI 2015. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London, UK: Alzheimer's Disease International.
- ALLEGRI, R. F., GLASER, F. B., TARAGANO, F. E. & BUSCHKE, H. 2008. Mild cognitive impairment: believe it or not? *Int Rev Psych*, 20, 357-63.
- APOSTOLOVA, L. G. & CUMMINGS, J. L. 2008. Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 25, 115-26.
- ARETOULI, E., OKONKWO, O. C., SAMEK, J. & BRANDT, J. 2011. The fate of the 0.5s: predictors of 2-year outcome in mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc*, 17, 277-88.
- ÁVILA-FUNES, J. A., MELANO-CARRANZA, E., PAYETTE, H. & AMIEVA, H. 2007. Síntomas depresivos como factor de riesgo de dependencia en adultos mayores. *Salud Publica Mex*, 49, 367-375.
- BEAUDREAU, S. A., KACI FAIRCHILD, J., SPIRA, A. P., LAZZERONI, L. C. & O'HARA, R. 2013. Neuropsychiatric symptoms, apolipoprotein E gene, and risk of progression to cognitive impairment, no dementia and dementia: the Aging, Demographics, and Memory Study (ADAMS). *Int J Geriatr Psychiatry*, 28, 672-80.
- BIDZAN, M., BIDZAN, L. & PACHALSKA, M. 2014. Neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease with a vascular component. *Ann Agric Environ Med*, 21, 412-5.
- BRODATY, H., HEFFERNAN, M., DRAPER, B., REPPERMUND, S., KOCHAN, N. A., SLAVIN, M. J., TROLLOR, J. N. & SACHDEV, P. S. 2012. Neuropsychiatric symptoms in older people with and without cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*, 31, 411-20.
- BRUSCOLI, M. & LOVESTONE, S. 2004. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr*, 16, 129-40.
- BUDSON, A. E. & SOLOMON, P. R. 2012. New criteria for Alzheimer disease and mild cognitive impairment: implications for the practicing clinician. *Neurologist*, 18, 356-63.
- BURNS, A. & ILIFFE, S. 2009. Dementia. *BMJ*, 338, b75.
- CHAN, W.-C., LAM, L. C.-W., TAM, C. W.-C., LUI, V. W.-C., CHAN, S. S.-M., CHAN, W.-M. & CHIU, H. F.-K. 2010. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in chinese older persons with mild cognitive impairment-a population-based study. *Am J Geriatr Psychiatry*, 18, 948-954.
- CHAN, W. C., LAM, L. C., TAM, C. W., LUI, V. W., LEUNG, G. T., LEE, A. T., CHAN, S. S., FUNG, A. W., CHIU, H. F. & CHAN, W. M. 2011. Neuropsychiatric symptoms are associated with increased risks of progression to dementia: a 2-year prospective study of 321 Chinese older persons with mild cognitive impairment. *Age & Ageing* 40, 30-5.
- CONAPO 2013. La situación demográfica de México, 2013. México: Consejo Nacional de Población.
- CUMMINGS, J. 2009. Methods for estimating adjusted risk ratios. *The Stata Journal*, 9, 175-196.
- CUMMINGS, J. L., MEGA, M., GRAY, K., ROSENBERG-THOMPSON, S., CARUSI, D. A. & GORNBEIN, J. 1994. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44, 2308-2314.
- DI IULIO, F., PALMER, K., BLUNDO, C., CASINI, A. R., GIANNI, W., CALTAGIRONE, C. & SPALLETTA, G. 2010. Occurrence of neuropsychiatric symptoms and psychiatric disorders in mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment subtypes. *Int Psychogeriatr*, 22, 629-40.

- DILLON, C., SERRANO, C. M., CASTRO, D., LEGUIZAMON, P. P., HEISECKE, S. L. & TARAGANO, F. E. 2013. Behavioral symptoms related to cognitive impairment. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 9, 1443-55.
- DOTSON, V. M., BEYDOUN, M. A. & ZONDERMAN, A. B. 2010. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology*, 75, 27-34.
- DUBOIS, B., HAMPEL, H., FELDMAN, H. H., SCHELTENS, P., AISEN, P., ANDRIEU, S., BAKARDJIAN, H., BENALI, H., BERTRAM, L., BLENNOW, K., BROICH, K., CAVEDO, E., CRUTCH, S., DARTIGUES, J. F., DUYCKAERTS, C., EPELBAUM, S., FRISONI, G. B., GAUTHIER, S., GENTHON, R., GOUW, A. A., HABERT, M. O., HOLTZMAN, D. M., KIVIPELTO, M., LISTA, S., MOLINUEVO, J. L., O'BRYANT, S. E., RABINOVICI, G. D., ROWE, C., SALLOWAY, S., SCHNEIDER, L. S., SPERLING, R., TEICHMANN, M., CARRILLO, M. C., CUMMINGS, J., JACK, C. R., JR., PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE INTERNATIONAL WORKING, G., THE AMERICAN ALZHEIMER'S ASSOCIATION ON "THE PRECLINICAL STATE OF, A. D., JULY & WASHINGTON DC, U. S. A. 2016. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement*, 12, 292-323.
- DUPONT, W. D. 2009. *Statistical Modeling for Biomedical Researchers*, Cambridge, UK, Cambridge University Press.
- EDWARDS, E. R., SPIRA, A. P., BARNES, D. E. & YAFFE, K. 2009. Neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment: differences by subtype and progression to dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 24, 716-22.
- ELLISON, J. M., HARPER, D. G., BERLOW, Y. & ZERANSKI, L. 2008. Beyond the "C" in MCI: noncognitive symptoms in amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment. *CNS spectr*, 13, 66-72.
- FERRI, C. P., AMES, D. & PRINCE, M. 2004. Behavioral and psychological symptoms of dementia in developing countries. *Int. Psychogeriatr.*, 16, 441-459.
- FERRI, C. P., PRINCE, M., BRAYNE, C., BRODATY, H., FRATIGLIONI, L., GANGULI, M., HALL, K., HASEGAWA, K., HENDRIE, H., HUANG, Y., JORM, A., MATHERS, C., MENEZES, P. R., RIMMER, E. & SCAZUFCA, M. 2005. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366, 2112-2117.
- FISK, J. D., MERRY, H. R. & ROCKWOOD, K. 2003. Variations in case definition affect prevalence but not outcomes of mild cognitive impairment. *Neurology*, 61, 1179-84.
- FLEISS, J. L., LEVIN, B. & PAIK, M. C. 2004. Determining Sample Sizes Needed to Detect a Difference between Two Proportions. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. John Wiley & Sons, Inc.
- FROME, E. L. & MORRIS, M. D. 1989. Evaluating Goodness of Fit of Poisson Regression Models in Cohort Studies. *The American Statistician*, 43, 144-147.
- FUENTES, P. 2012. Clinical diagnosis in preclinical stage of Alzheimer's disease. *Arch Med Res*, 43, 667-70.
- GAINOTTI, G. 2010. Origins, controversies and recent developments of the MCI construct. *Curr Alz Res*, 7, 271-9.
- GAINOTTI, G., QUARANTA, D., VITA, M. G. & MARRA, C. 2014. Neuropsychological predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 38, 481-95.
- GALLAGHER, D., COEN, R., KILROY, D., BELINSKI, K., BRUCE, I., COAKLEY, D., WALSH, B., CUNNINGHAM, C. & LAWLOR, B. A. 2011. Anxiety and behavioural disturbance as markers of prodromal Alzheimers disease in patients with mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*, 26, 166-72.

- GAUTHIER, S., CUMMINGS, J., BALLARD, C., BRODATY, H., GROSSBERG, G., ROBERT, P. & LYKETSOS, C. 2010. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*, 22, 346-72.
- GEDA, Y. E., SCHNEIDER, L. S., GITLIN, L. N., MILLER, D. S., SMITH, G. S., BELL, J., EVANS, J., LEE, M., PORSTEINSSON, A., LANCTOT, K. L., ROSENBERG, P. B., SULTZER, D. L., FRANCIS, P. T., BRODATY, H., PADALA, P. P., ONYIKE, C. U., ORTIZ, L. A., ANCOLI-ISRAEL, S., BLIWISSE, D. L., MARTIN, J. L., VITIELLO, M. V., YAFFE, K., ZEE, P. C., HERRMANN, N., SWEET, R. A., BALLARD, C., KHIN, N. A., ALFARO, C., MURRAY, P. S., SCHULTZ, S., LYKETSOS, C. G. & NEUROPSYCHIATRIC SYNDROMES PROFESSIONAL INTEREST AREA OF, I. 2013. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: past progress and anticipation of the future. *Alzheimers Dement*, 9, 602-8.
- GUSTAFSON, L. 1996. What is dementia? *Acta Neurol Scand Suppl*, 168, 22-4.
- GUTIÉRREZ, J., RIVERA-DOMMARCO, J., SHAMAH-LEVY, T., VILLALPANDO-HERNÁNDEZ, S., FRANCO, A., CUEVAS-NASU, L., ROMERO-MARTÍNEZ, M. & HERNÁNDEZ-ÁVILA, M. 2012. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX).
- HÖGBERG, D., JUSTO, N., SOSA, A. L., JÖNSSON, L., MENEZES, P. R., ACOSTA, I., MOULD, J., WIMO, A. & SCAZUFCA, M. 2012. Manuscript: Caregiver burden and direct resource use in a population with dementia in Brazil and Mexico.
- HWANG, T. J., MASTERMAN, D. L., ORTIZ, F., FAIRBANKS, L. A. & CUMMINGS, J. L. 2004. Mild cognitive impairment is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 18, 17-21.
- IBM-CORP 2010. IBM SPSS Statistics for Windows (version 19.0). Armonk, NY: IBM Corp.
- ISMAIL, Z., SMITH, E. E., GEDA, Y., SULTZER, D., BRODATY, H., SMITH, G., AGUERA-ORTIZ, L., SWEET, R., MILLER, D., LYKETSOS, C. G. & AREA, I. N. S. P. I. 2016. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimers Dement*, 12, 195-202.
- JEAN, L., BERGERON, M. E., THIVIERGE, S. & SIMARD, M. 2010. Cognitive intervention programs for individuals with mild cognitive impairment: systematic review of the literature. *Am J Geriatr Psychiatry*, 18, 281-96.
- KALARIA, R. N., MAESTRE, G. E., ARIZAGA, R., FRIEDLAND, R. P., GALASKO, D., HALL, K., LUCHSINGER, J. A., OGUNNIYI, A., PERRY, E. K., POTOCHNIK, F., PRINCE, M., STEWART, R., WIMO, A., ZHANG, Z. X. & ANTUONO, P. 2008. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol.*, 7, 812-826.
- KAUFER, D. I., CUMMINGS, J. L., KETCHEL, P., SMITH, V., MACMILLAN, A., SHELLEY, T., LOPEZ, O. L. & DEKOSKY, S. T. 2000. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 12, 233-239.
- KNOPMAN, D. S. 2013. Alzheimer disease biomarkers and insights into mild cognitive impairment. *Neurology*, 80, 978-80.
- LANDAU, S. M., HARVEY, D., MADISON, C. M., REIMAN, E. M., FOSTER, N. L., AISEN, P. S., PETERSEN, R. C., SHAW, L. M., TROJANOWSKI, J. Q., JACK, C. R., JR., WEINER, M. W. & JAGUST, W. J. 2010. Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology*, 75, 230-8.
- LAURITSEN, J. 2000-2008. EpiData Classic, Data Management and basic Statistical Analysis System. Odense Denmark: EpiData Association.
- LEE, G. J., LU, P. H., HUA, X., LEE, S., WU, S., NGUYEN, K., TENG, E., LEOW, A. D., JACK, C. R., TOGA, A. W., WEINER, M. W., BARTZOKIS, G., THOMPSON, P. M. & ADNI 2012. Depressive

- Symptoms in Mild Cognitive Impairment Predict Greater Atrophy in Alzheimer's Disease-Related Regions. *Biol Psychiatry*, 71, 814-21.
- LEE, Y., BACK, J. H., KIM, J., KIM, S. H., NA, D. L., CHEONG, H. K., HONG, C. H. & KIM, Y. G. 2010. Systematic review of health behavioral risks and cognitive health in older adults. *Int Psychogeriatr*, 22, 174-87.
- LLIBRE RODRIGUEZ, J. J., FERRI, C. P., ACOSTA, D., GUERRA, M., HUANG, Y., JACOB, K. S., KRISHNAMOORTHY, E. S., SALAS, A., SOSA, A. L., ACOSTA, I., DEWEY, M. E., GAONA, C., JOTHEESWARAN, A. T., LI, S., RODRIGUEZ, D., RODRIGUEZ, G., KUMAR, P. S., VALHUERDI, A. & PRINCE, M. 2008. Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. *Lancet*, 372, 464-74.
- LOBO, A., LOPEZ-ANTON, R., DE LA CÁMARA, C., QUINTANILLA, M. A., CAMPAYO, A. & SAZ, P. 2008. Non-cognitive psychopathological symptoms associated with incident mild cognitive impairment and dementia, alzheimers type. *Neurotoxicity Research*, 14, 263-72.
- LOPEZ-POUSA, S., VILALTA-FRANCH, J., GARRE-OLMO, J., PONS, S. & CUCURELLA, M. G. 2007. Caracterización y prevalencia de los síntomas psicológicos y conductuales en la demencia. *Rev Neurol*, 45, 683-688.
- LYKETSOS, C. G. 2007. Neuropsychiatric symptoms (behavioral and psychological symptoms of dementia) and the development of dementia treatments. *Int Psychogeriatr*, 19, 409-420.
- LYKETSOS, C. G., CARRILLO, M. C., RYAN, J. M., KHACHATURIAN, A. S., TRZEPACZ, P., AMATNIEK, J., CEDARBAUM, J., BRASHEAR, R. & MILLER, D. S. 2011. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7, 532-9.
- LYKETSOS, C. G., LOPEZ, O., JONES, B., FITZPATRICK, A. L., BREITNER, J. & DEKOSKY, S. 2002. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*, 288, 1475-1483.
- LYKETSOS, C. G., STEINBERG, M., TSCHANZ, J. T., NORTON, M. C., STEFFENS, D. C. & BREITNER, J. C. 2000. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am.J.Psychiatry*, 157, 708-714.
- MAESTRE, G. E. 2008. Dementia in Latin America and the Caribbean: An Overlooked Epidemic. *Neuroepidemiology*, 31, 252-253.
- MANRIQUE-ESPINOZA, B., SALINAS-RODRÍGUEZ, A., MORENO-TAMAYO, K., ACOSTA-CASTILLO, I., SOSA-ORTIZ, A., GUTIÉRREZ-ROBLEDO, L. & TÉLLEZ-ROJO, M. 2013. Condiciones de salud y estado funcional de los adultos mayores en México. *Salud Publica Mex*, 55, S323-S331.
- MAYEDA, E. R., GLYMOUR, M. M., QUESENBERRY, C. P. & WHITMER, R. A. 2016. Inequalities in dementia incidence between six racial and ethnic groups over 14 years. *Alzheimers Dement*, 12, 216-24.
- MCNUTT, L. A., WU, C., XUE, X. & HAFNER, J. P. 2003. Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes. *Am J Epidemiol*, 157, 940-3.
- MEJIA-ARANGO, S. & GUTIERREZ, L. M. 2011. Prevalence and incidence rates of dementia and cognitive impairment no dementia in the Mexican population: data from the Mexican Health and Aging Study. *J Aging Health*, 23, 1050-74.
- MEJIA-ARANGO, S., MIGUEL-JAIMES, A., VILLA, A., RUIZ-ARREGUI, L. & GUTIERREZ-ROBLEDO, L. M. 2007. [Cognitive impairment and associated factors in older adults in Mexico]. *Salud Publica Mex.*, 49 Suppl 4, S475-S481.
- PALMER, K., BERGER, A. K., MONASTERO, R., WINBLAD, B., BACKMAN, L. & FRATIGLIONI, L. 2007. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, 68, 1596-602.
- PETERSEN, R. C. 2000. Aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Neurol Clin*, 18, 789-806.

- PRESTON, D. L. 2005. Poisson Regression in Epidemiology. *Encyclopedia of Biostatistics*. John Wiley & Sons, Ltd.
- PRINA, A. M., ACOSTA, D., ACOSTA, I., GUERRA, M., HUANG, Y., JOTHEESWARAN, A. T., JIMENEZ-VELAZQUEZ, I. Z., LIU, Z., LLIBRE RODRIGUEZ, J. J., SALAS, A., SOSA, A. L., WILLIAMS, J. D. & PRINCE, M. 2017. Cohort Profile: The 10/66 study. *Int J Epidemiol*, 46, 406-406i.
- PRINCE, M., ACOSTA, D., CHIU, H., SCAZUFCA, M. & VARGHESE, M. 2003. Dementia diagnosis in developing countries: a cross-cultural validation study. *Lancet*, 361, 909-917.
- PRINCE, M., ACOSTA, D., FERRI, C. P., GUERRA, M., HUANG, Y., LLIBRE RODRIGUEZ, J. J., SALAS, A., SOSA, A. L., WILLIAMS, J. D., DEWEY, M. E., ACOSTA, I., JOTHEESWARAN, A. T. & LIU, Z. 2012. Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study. *Lancet*, 380, 50-8.
- PRINCE, M., FERRI, C. P., ACOSTA, D., ALBANESE, E., ARIZAGA, R., DEWEY, M., GAVRILOVA, S. I., GUERRA, M., HUANG, Y., JACOB, K. S., KRISHNAMOORTHY, E. S., MCKEIGUE, P., RODRIGUEZ, J. L., SALAS, A., SOSA, A. L., SOUSA, R. M., STEWART, R. & UWAKWE, R. 2007. The protocols for the 10/66 dementia research group population-based research programme. *BMC Public Health*, 7, 165.
- PRINCE, M. J., DE RODRIGUEZ, J. L., NORIEGA, L., LOPEZ, A., ACOSTA, D., ALBANESE, E., ARIZAGA, R., COPELAND, J. R., DEWEY, M., FERRI, C. P., GUERRA, M., HUANG, Y., JACOB, K. S., KRISHNAMOORTHY, E. S., MCKEIGUE, P., SOUSA, R., STEWART, R. J., SALAS, A., SOSA, A. L., UWAKWA, R. & DEMENTIA RESEARCH, G. 2008. The 10/66 Dementia Research Group's fully operationalised DSM-IV dementia computerized diagnostic algorithm, compared with the 10/66 dementia algorithm and a clinician diagnosis: a population validation study. *BMC Public Health*, 8, 219.
- PRINCE, M. J., LLOYD-SHERLOCK, P., GUERRA, M., HUANG, Y., SOSA, A. L., UWAKWE, R., ACOSTA, I., LIU, Z., GALLARDO, S., GUERCHET, M., MAYSTON, R., DE OCA, V. M., WANG, H. & EZEAH, P. 2016. The economic status of older people's households in urban and rural settings in Peru, Mexico and China: a 10/66 INDEP study cross-sectional survey. *Springerplus*, 5, 258.
- PROFENNO, L. A., PORSTEINSSON, A. P. & FARAONE, S. V. 2010. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol Psychiatry*, 67, 505-12.
- PUTNAM, M., PICKARD, J., RODRIGUEZ, C. & SHEARD, E. 2010. Stakeholder Perspectives on Policies to Support Family Caregivers of Older Adults With Dementia. *J Fam Soc Work*, 13, 179-90.
- REITZ, C., BRAYNE, C. & MAYEUX, R. 2011. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 7, 137-52.
- RICHARD, E., REITZ, C., HONIG, L. H., SCHUPF, N., TANG, M. X., MANLY, J. J., MAYEUX, R., DEVANAND, D. & LUCHSINGER, J. A. 2013. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia. *JAMA Neurol*, 70, 383-89.
- ROSENBERG, P. B., MIELKE, M. M., APPLEBY, B., OH, E., LEOUTSAKOS, J. M. & LYKETSOS, C. G. 2011. Neuropsychiatric symptoms in MCI subtypes: the importance of executive dysfunction. *Int J Geriatr Psychiatry*, 26, 364-72.
- ROSENBERG, P. B., MIELKE, M. M., APPLEBY, B. S., OH, E. S., GEDA, Y. E. & LYKETSOS, C. G. 2013. The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 21, 685-95.
- RYU, S. H., HA, J. H., PARK, D. H., YU, J. & LIVINGSTON, G. 2011. Persistence of neuropsychiatric symptoms over six months in mild cognitive impairment in community-dwelling Korean elderly. *Int Psychogeriatr*, 23, 214-20.

- SALINAS, R. M., HIRIART, M., ACOSTA, I., SOSA, A. L. & PRINCE, M. J. 2016. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for dementia in a Mexican population. *J Diabetes Complications*, 30, 1234-9.
- SANDO, S. B., MELQUIST, S., CANNON, A., HUTTON, M. L., SLETVOLD, O., SALTVEDT, I., WHITE, L. R., LYDERSEN, S. & AASLY, J. O. 2008. APOE epsilon 4 lowers age at onset and is a high risk factor for Alzheimer's disease; a case control study from central Norway. *BMC Neurol*, 8, 9.
- SOMME, J., FERNÁNDEZ-MARTÍNEZ, M., MOLANO, A. & ZARRANZ, J. J. 2013. Neuropsychiatric symptoms in amnesic Mild Cognitive Impairment increased risk and faster progression to dementia. *Curr Alzheimer Res*, 10, 86-94.
- SOSA, A. L., ALBANESE, E., STEPHAN, B. C., DEWEY, M., ACOSTA, D., FERRI, C. P., GUERRA, M., HUANG, Y., JACOB, K. S., JIMENEZ-VELAZQUEZ, I. Z., RODRIGUEZ, J. J., SALAS, A., WILLIAMS, J., ACOSTA, I., GONZALEZ-VIRUET, M., HERNANDEZ, M. A., SHURAN, L., PRINCE, M. J. & STEWART, R. 2012. Prevalence, distribution, and impact of mild cognitive impairment in Latin America, China, and India: a 10/66 population-based study. *PLoS Med*, 9, e1001170.
- SOSA, A. L., BECERRA, M., OROZCO, B., GARCÍA, N. & UGALDE, O. 2005. Trastornos cognoscitivos: las demencias. *Manual de trastornos mentales*. Asociación Psiquiátrica Mexicana.
- SOSA-ORTIZ, A. L., ACOSTA-CASTILLO, I. & PRINCE, M. J. 2012. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Arch Med Res*, 43, 600-8.
- SOUSA, R. M., DEWEY, M. E., ACOSTA, D., JOTHEESWARAN, A. T., CASTRO-COSTA, E., FERRI, C. P., GUERRA, M., HUANG, Y., JACOB, K. S., RODRIGUEZ PICHARDO, J. G., GARCIA RAMIREZ, N., LLIBRE RODRIGUEZ, J., CALVO RODRIGUEZ, M., SALAS, A., SOSA, A. L., WILLIAMS, J. & PRINCE, M. J. 2010. Measuring disability across cultures--the psychometric properties of the WHODAS II in older people from seven low- and middle-income countries. The 10/66 Dementia Research Group population-based survey. *Int J Methods Psychiatr Res*, 19, 1-17.
- STATACORP 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP.
- STEPHAN, B. C., SAVVA, G. M., BRAYNE, C., BOND, J., MCKEITH, I. G. & MATTHEWS, F. E. 2010. Optimizing mild cognitive impairment for discriminating dementia risk in the general older population. *Am J Geriatr Psychiatry*, 18, 662-73.
- TANG, E. Y., HARRISON, S. L., ERRINGTON, L., GORDON, M. F., VISSER, P. J., NOVAK, G., DUFOUIL, C., BRAYNE, C., ROBINSON, L., LAUNER, L. J. & STEPHAN, B. C. 2015. Current Developments in Dementia Risk Prediction Modelling: An Updated Systematic Review. *PLoS One*, 10, e0136181.
- TARAGANO, F. 2008. Introduction to the special issue on controversies in dementia. *Int Rev Psychiatry*, 20, 329-31.
- TARAGANO, F., ALLEGRI, R. F. & LYKETSOS, C. 2008. Mild behavioral impairment: A prodromal stage of dementia. *Dementia & Neuropsychologia*, 2, 256-60.
- TARAGANO, F. E., ALLEGRI, R. F., KRUPITZKI, H., SARASOLA, D. R., SERRANO, C. M., LON, L. & LYKETSOS, C. G. 2009. Mild behavioral impairment and risk of dementia: a prospective cohort study of 358 patients. *J Clin Psychiatry*, 70, 584-92.
- TENG, E., LU, P. H. & CUMMINGS, J. L. 2007. Neuropsychiatric symptoms are associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 24, 253-9.
- TOYOTA, Y., IKEDA, M., SHINAGAWA, S., MATSUMOTO, T., MATSUMOTO, N., HOKOISHI, K., FUKUHARA, R., ISHIKAWA, T., MORI, T., ADACHI, H., KOMORI, K. & TANABE, H. 2007. Comparison of behavioral and psychological symptoms in early-onset and late-onset Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 22, 896-901.

- UN 2015. World Population Ageing 2015. New York, USA: United Nations. Department of Economic and Social Affairs, Population Division.
- VAN DER LINDE, R. M., STEPHAN, B. C., DENING, T. & BRAYNE, C. 2014. Instruments to measure behavioural and psychological symptoms of dementia. *Int J Methods Psychiatr Res*, 23, 69-98.
- VAN DER LINDE, R. M., STEPHAN, B. C., MATTHEWS, F. E., BRAYNE, C. & SAVVA, G. M. 2013. The presence of behavioural and psychological symptoms and progression to dementia in the cognitively impaired older population. *Int J Geriatr Psychiatry*, 28, 700-9.
- VILALTA-FRANCH, J., LOZANO-GALLEGO, M., HERNANDEZ-FERRANDEZ, J., LLIN S-REGLA, S., LOPEZ-POUSA, S. & LOPEZ, O. L. 1999. Neuropsychiatric Inventory: Propiedades psicometricas de su adaptacion al español. *Rev. Neurol.*, 29, 15-19.
- VILLALPANDO-BERUMEN, J. M., MEJIA-ARANGO, S., AGUILAR-SALINAS, C., ORDONEZ-SANCHEZ, M. L. & GUTIERREZ-ROBLEDO, L. M. 2008. Apolipoprotein E epsilon4, Alzheimer's disease, and cognitive performance in elderly Mexican Mestizos. *JAGS*, 56, 677-682.
- WADSWORTH, L. P., LORIUS, N., DONOVAN, N. J., LOCASCIO, J. J., RENTZ, D. M., JOHNSON, K. A., SPERLING, R. A. & MARSHALL, G. A. 2012. Neuropsychiatric symptoms and global functional impairment along the Alzheimer's continuum. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 34, 96-111.
- WHO 2012. Dementia: a public health priority. Geneva: World Health Organization - Alzheimer's Disease International.
- ZHANG, M., WANG, H., LI, T. & YU, X. 2012. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms across the Declining Memory Continuum: An Observational Study in a Memory Clinic Setting. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2, 200-8.
- ZOU, G. 2004. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol*, 159, 702-6.

Anexos

- Anexo 1. Modelos de Poisson con estimadores de varianza robustos
- Anexo 2. Publicación de los resultados de la tesis
- Anexo 3. Otros productos generados durante la realización del doctorado

Anexo 1. Modelos de Poisson con estimadores de varianza robustos

Un elemento importante para decidir el método de análisis estadístico de las asociaciones (riesgos) es la frecuencia del desenlace de interés. Algunos autores consideran que la presencia de un desenlace es baja cuando su frecuencia es igual o menor al 10% ([McNutt et al., 2003](#)). Cuando esto sucede y los riesgos calculados en los subgrupos son relativamente constantes, la estimación del riesgo relativo mediante odds ratio es precisa ([Zou, 2004](#)).

En el escenario opuesto, donde la frecuencia del desenlace es alta (>10%), los odds ratio tienden a sobre estimar el riesgo relativo y se ha documentado que esta inconsistencia no disminuye a medida que aumenta el tamaño de muestra ([Zou, 2004](#)). Aunado a esto, y aunque existen varios métodos para la estimación del riesgo relativo *ajustado*, cuando los desenlaces son frecuentes, el problema principal no es la estimación puntual sino la del intervalo de confianza ([McNutt et al., 2003](#)).

¿Limitaciones técnicas?

En relación a la estimación del riesgo relativo, con frecuencia se incurre en la aplicación acrítica de regresión logística, incluso en estudios prospectivos. En conjunto con la impresión de que no hay otras alternativas, con facilidad, la conversión ingenua de un odds ratio ajustado a un riesgo relativo ha agravado las dificultades ([Zou, 2004](#)).

Algunos de los argumentos que han promovido el uso de los odds ratio para la estimación del riesgo relativo han sido expuestas por [Zou \(2004\)](#):

- 1) El riesgo relativo no puede estimarse directamente en los estudios de casos y controles, por lo que investigadores familiarizados con este diseño tienden a reproducir la técnica multivariada utilizada en su práctica cotidiana.
- 2) Los odds ratios son estimaciones idénticas en ambos estudios de cohorte y de casos y controles, cuando la frecuencia del desenlace estudiado es baja.
- 3) La regresión logística parece ser la elección natural cuando es necesario controlar para covariables, especialmente covariables continuas.

Geenland señaló hace varios años: "... there is a danger that the ease of application of the [logistic] model will lead to the inadvertent exclusion from consideration of other, possibly more appropriate models for disease risk" ([Zou, 2004](#))

Como se mencionó anteriormente, el problema más difícil en la estimación de un riesgo relativo ajustado en los estudios con resultados “comunes”, es decir de prevalencia $\geq 10\%$, no es la estimación puntual, sino calcular el intervalo de confianza ([McNutt et al., 2003](#)). Lo mismo para los estudios de cohorte y ensayos clínicos con tiempos iguales de seguimiento y cuya incidencia acumulada en al menos uno de los grupos exposición o tratamiento es superior a 10% ([McNutt et al., 2003](#)).

Una de las alternativas utilizadas para resolver este problema es el empleo de la regresión log binomial, este método genera una estimación objetiva del RR, pero el intervalo de confianza estimado puede ser más estrecho que el “real”, aunado a que a veces el modelo no converge ([McNutt et al., 2003](#)).

Otra de las alternativas disponibles es la regresión de Poisson, este método es útil para los estudios de cohorte donde todos los pacientes tienen tiempos iguales de seguimiento. Éste se puede utilizar de manera semejante a la regresión logística, con un valor de tiempo en riesgo especificado como 1 para cada sujeto ([McNutt et al., 2003](#)). Si el modelo se ajusta adecuadamente a los datos la estimación del riesgo relativo es correcta, aunque produce intervalos de confianza más amplios. Aunque los errores en Poisson son sobreestimaciones de errores binomiales cuando el resultado es común ([McNutt et al., 2003](#)), la regresión de Poisson con un “error de la varianza robusto” es la alternativa para la sobreestimación del intervalo de confianza del riesgo relativo ([Zou, 2004](#)).

Regresión de Poisson modificada.

Cuando se aplica la regresión de Poisson para datos binomiales, el error para el riesgo relativo puede ser sobreestimado, sin embargo, este problema puede ser corregido mediante el uso de un procedimiento de “robust variance error” conocido como estimación de “Huber-White sandwich” ([Zou, 2004](#)).

$$\widehat{var}(R\hat{R}) = 1/a + 1/c$$

$$var(R\hat{R}) = \frac{1}{a^2} \sum_{i=1}^n [y_i - \exp(\alpha + \beta)]^2 \quad \text{Huber/White/sandwich estimator}$$

Zou ([2004](#)) demostró que el en el uso de este método sesgo relacionado a los estimadores puntuales disminuye al aumentar el tamaño de la muestra y que el porcentaje de cobertura del intervalo de confianza obtenido mediante el modelo de regresión de Poisson modificado

puede considerarse como muy fiable, incluso con tamaños de muestra tan pequeñas como 100.

Cuadro 11. Simulaciones de los métodos de estimación del riesgo relativo ajustado y la cobertura del intervalo de confianza ([McNutt et al., 2003](#)).

Method	Median of adjusted relative risk	% of relative bias†	95% confidence interval coverage
Stratified, Mantel-Haenszel	1.9989	-0.05	93.80
Stratified, logit	1.9972	-0.14	93.90
Log-binomial	1.9999	-0.01	93.80
Poisson	2.0029	0.15	98.80
Zhang and Yu	2.3053	15.27	63.00
Logistic	4.3282	116.4	8.00

Anexo 2. Publicación de los resultados de la tesis



Alzheimer's & Dementia 14 (2018) 271-279

Alzheimer's
&
Dementia

Featured Article

Neuropsychiatric symptoms as risk factors of dementia in a Mexican population: A 10/66 Dementia Research Group study

Isaac Acosta^a, Guilherme Borges^b, Rebeca Aguirre-Hernandez^c, Ana Luisa Sosa^{a,*},
Martin Prince^d, for the 10/66 Dementia Research Group

^aLaboratory of Dementias, National Institute of Neurology and Neurosurgery, Mexico City, Mexico

^bDepartment of Epidemiologic and Psychosocial Research, National Institute of Psychiatry Ramon de la Fuente Muniz, Mexico City, Mexico

^cDepartment of Pharmacology, School of Medicine, National Autonomous University of Mexico, Mexico City, Mexico

^dDepartment of Health Service and Population Research, King's College London (Institute of Psychiatry), London, UK

Abstract

Introduction: Cognitive and/or memory impairment are the main clinical markers currently used to identify subjects at risk of developing dementia. This study aimed to explore the relationship between the presence of neuropsychiatric symptoms and dementia incidence.

Methods: We analyzed the association between neuropsychiatric symptoms and incident dementia in a cohort of 1355 Mexican older adults from the general population over 3 years of follow-up, modeling cumulative incidence ratios using Poisson models.

Results: Five neuropsychiatric symptoms were associated with incident dementia: delusions, hallucinations, anxiety, aberrant motor behavior, and depression. The simultaneous presence of two symptoms had a relative risk, adjusted for mild cognitive impairment, diabetes, indicators of cognitive function, and sociodemographic factors, of 1.9 (95% confidence interval, 1.2–2.9), whereas the presence of three to five, similarly adjusted, had a relative risk of 3.0 (95% confidence interval, 1.9–4.8).

Discussion: Neuropsychiatric symptoms are common in predementia states and may independently contribute as risk factors for developing dementia.

© 2017 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of the Alzheimer's Association. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Keywords:

Neuropsychiatric symptoms; Risk factors; Dementia; Aged; Population-based study

1. Introduction

In 2015, it was estimated that there were 46.8 million people with dementia worldwide, of whom 58.0% were living in low- and middle-income countries [1], and that there were annually 9 million new global cases (2014–2015) of dementia. In response to the high prevalence of dementia, the aging global population (8%–9% of the population aged 60 years or older), and its important socioeconomic impact, the World Health Organization made dementia a “public health prior-

ity” that requires immediate action [2]. While it has been estimated that if dementia care were a country, it would be the world's 18th largest economy [1], it has become clear that there is a significant imbalance in the global distribution of the quantity and quality of the resources available to treat this illness.

Because a curative treatment is not available so far, several recent lines of research have focused on looking for markers (clinical or biological) that may allow subjects at risk of developing dementia to be identified [3–6] to undertake timely interventions to modify the course of the disease or delay its progress [7]. Neuropsychiatric symptoms (NPSs) have been proposed as potential clinical markers [8–10] for dementia, and it has been considered that some of them, such as depressive and anxiety symptoms, may increase the risk of developing dementia

The authors have declared that no conflict of interest exists.

*Corresponding author. Tel.: +52 (55) 56063822 ext. 5017; Fax: +52 (55) 55288036.

E-mail address: drasosa@hotmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.08.015>

1552-5260/© 2017 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of the Alzheimer's Association. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Anexo 3. Otros trabajos sobre adultos mayores o demencia en los que participó el alumno durante el doctorado

- Prina AM, Acosta D, Acosta I, Guerra M, Huang Y, Jotheeswaran AT, Jimenez-Velazquez IZ, Liu Z, Llibre Rodriguez JJ, Salas A, Sosa AL, Williams JD, Prince M. Cohort Profile: The 10/66 study. *Int J Epidemiol.* 2017 Apr 1;46(2):406-406i. doi: 10.1093/ije/dyw056. PubMed PMID: 27154633.
- Salinas RM, Hiriart M, Acosta I, Sosa AL, Prince MJ. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for dementia in a Mexican population. *J Diabetes Complications.* 2016 Sep-Oct;30(7):1234-9. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.06.005. Epub 2016 Jun 9. PubMed PMID: 27344092.
- Prince MJ, Lloyd-Sherlock P, Guerra M, Huang Y, Sosa AL, Uwakwe R, Acosta I, Liu Z, Gallardo S, Guerchet M, Mayston R, de Oca VM, Wang H, Ezeah P. The economic status of older people's households in urban and rural settings in Peru, Mexico and China: a 10/66 INDEP study cross-sectional survey. *Springerplus.* 2016 Mar 2;5:258. doi: 10.1186/s40064-016-1913-2. eCollection 2016. PubMed PMID: 27006867; PubMed Central PMCID: PMC4775717.
- Borges G, Acosta I, Sosa AL. Suicide ideation, dementia and mental disorders among a community sample of older people in Mexico. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2015 Mar;30(3):247-55. doi: 10.1002/gps.4134. Epub 2014 May 1. PubMed PMID: 24788110.
- Manrique-Espinoza B, Salinas-Rodríguez A, Moreno-Tamayo KM, Acosta-Castillo I, Sosa-Ortiz AL, Gutiérrez-Robledo LM, Téllez-Rojo MM. [Health conditions and functional status of older adults in Mexico]. *Salud Publica Mex.* 2013;55 Suppl 2:S323-31. Spanish. PubMed PMID: 24626711.
- Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Arch Med Res.* 2012 Nov;43(8):600-8. doi: 10.1016/j.arcmed.2012.11.003. Epub 2012 Nov 15. Review. PubMed PMID: 23159715.
- Prince M, Acosta D, Ferri CP, Guerra M, Huang Y, Llibre Rodriguez JJ, Salas A, Sosa AL, Williams JD, Dewey ME, Acosta I, Jotheeswaran AT, Liu Z. Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study. *Lancet.* 2012 Jul 7;380(9836):50-8. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60399-7. Epub 2012 May 23. PubMed PMID: 22626851; PubMed Central PMCID: PMC3525981.
- Acosta-Castillo GI, Luisa Sosa A, Orozco R, Borges G. [Neuropsychiatric symptoms in older adults with dementia and their relationship to disease severity]. *Rev Invest Clin.* 2012 Jul-Aug;64(4):354-63. Spanish. PubMed PMID: 23227586.
- Sosa AL, Albanese E, Stephan BC, Dewey M, Acosta D, Ferri CP, Guerra M, Huang Y, Jacob KS, Jiménez-Velázquez IZ, Rodríguez JJ, Salas A, Williams J, Acosta I, González-Viruet M, Hernandez MA, Shuran L, Prince MJ, Stewart R. Prevalence, distribution, and impact of mild cognitive impairment in Latin America, China, and India: a 10/66 population-based study. *PLoS Med.* 2012 Feb;9(2):e1001170. doi: 10.1371/journal.pmed.1001170. Epub 2012 Feb 7. PubMed PMID: 22346736; PubMed Central PMCID: PMC3274506.