



**Diseño de una prueba para diagnóstico de
trastorno cognitivo y validación en una
cohorte de sujetos mayores de 50 años en
Colombia en el 2016-2017**

Kelly Patricia Estrada Orozco

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Maestría en Epidemiología Clínica
Bogotá, Colombia

2017

Diseño de una prueba para diagnóstico de trastorno cognitivo y validación en una cohorte de sujetos mayores de 50 años en Colombia en el 2016-2017

Kelly Patricia Estrada Orozco

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Magíster en Epidemiología clínica

Director (a):

MD, MS Rodrigo Pardo T

Grupo de Investigación:

Grupo de Evaluación en Tecnologías y Políticas en Salud GETS

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Maestría en Epidemiología Clínica

Bogotá, Colombia

2017

Dedicado a todos los pacientes con trastorno cognitivo mayor, por quienes deseo se encuentre pronto su segunda oportunidad.

*Hoy he decido reciclar mis memorias,
buscarlas en el sitio en el que se habían perdido...
Con curiosidad me he acercado a ellas,
Con miedo, porque no sé si se parecen a las que un día dejé...*

*He decidido recuperarlas todas...
He tomado mi viejo cuaderno de notas,
he dispuesto de un par de horas más,
me he llenado de coraje para traer al presente aquello que permaneció dormido...
Los sueños latentes, historias vividas con miedo, pero que curiosamente después de vivirlas, las sepultas...*

*Hoy que he tenido tiempo para recordar,
hoy que recorro mis memorias...no las encuentro...*

*No me defino, no me parezco a lo que antes fui...
Tengo miedo de ser arrancado del lugar al que pertenezco...*

Hoy he entendido, que perdí lo que hizo de mí lo que hoy soy...

Hoy necesito tu ayuda para reciclarlas todas...

-KEstrada-

Agradecimientos

Agradezco en primer lugar a Dios a quien considero el centro de mi vida y quien cumple cada anhelo de mi corazón.

A mis padres, quienes me han inculcado el valor de la perseverancia, quienes me enseñaron que no hay sueños grandes y que todos se alcanzan con trabajo duro.

A mi hermano quien me considera su ejemplo, por él debo ser el mejor ejemplo en todo.

A mis profesores de la maestría de epidemiología clínica, especialmente al Doctor Hernando Gaitán Duarte, por cada una de sus enseñanzas, por su dedicación, por creer en mí y motivarme a hacer cosas grandes.

Al Doctor Rodrigo Pardo Turriago, quien me mostró el camino a la investigación y de quién aprendí la pasión por ella; por sus consejos y enseñarme que siempre hay una forma amable de obtener resultados.

Al grupo de Neurociencias de la Universidad Nacional de Colombia y semilleros de investigación, quienes son parte de cada resultado obtenido en este trabajo, y quienes dedicaron de su tiempo para hacerlo posible.

A la Universidad Nacional, mi casa, el lugar donde encontré una familia; gracias por financiar este proyecto.

A los autores del proyecto Neuronorma Colombia por facilitar los resultados de la investigación, los cuales fueron importantes para este trabajo.

Resumen

El envejecimiento de la población es uno de los temas que más preocupa a los sistemas de salud, debido a las numerosas comorbilidades que se presentan en esta etapa del ciclo vital, generando una alta carga. Entre ellas el trastorno cognitivo (TC).

Los TC principalmente los de mayor prevalencia, pueden ser intervenidos si su detección ocurre en estadios tempranos o en sus formas leves. Dado el interés de impactar esta población, se ha considerado una detección temprana, y las pruebas cognitivas son herramientas que permiten alcanzar este objetivo, pero su uso debe adaptarse a las actuales exigencias de la atención en salud.

Este estudio se propuso diseñar y validar una prueba cognitiva corta, que se adaptara al escenario de tamización y diagnóstico del TC, y que fuera útil en el escenario de atención primaria especialmente el colombiano.

Se realizó un estudio de pruebas diagnósticas ensamblado en una cohorte prospectiva. Una muestra consecutiva de 200 sujetos que representaron todo el espectro de la condición de interés, permitió alcanzar el objetivo.

La prueba consta de tres subpruebas que evalúan la atención, memoria, funciones ejecutivas y habilidades visuoespaciales, su calificación es de 0 a 21 puntos y se correlaciona inversamente con el grado de compromiso cognitivo. Un puntaje de 13 o menos indica trastorno cognitivo mayor (TCM), 14 a 17 trastorno cognitivo leve (TCL) y 18 o más cognición normal, el rendimiento de la prueba fue bueno (Sensibilidad (S) 84.3%, especificidad (E) 71.4%, área bajo la curva (ABC) de 0.85) para detección de TCL y S 86.8 y E 88.9% con un ABC 0.95, para TCM.

Este es el primer trabajo de esta naturaleza en Colombia y es una alternativa a las pruebas cognitivas como el MMSE® y MoCA, ofreciendo algunas ventajas sobre ellas.

Palabras clave: Trastorno cognitivo, tamización, prueba cognitiva corta, validación

Abstract

Population aging is one of the issues that most concern health systems, due to the numerous comorbidities that occur in this stage of the life cycle, generating a high burden of disease. Among them the cognitive disorder (CD).

CD, mainly those of higher prevalence, can be intervened if their detection occurs in early stages or in their mild forms. Given the interest of impacting this population, early detection has been considered, and cognitive tests are tools that allow achieving this objective, but its use must adapt to the current demands of health care.

This study aimed to design and validate a short cognitive test, which would be adapted to the screening and diagnosis of CD scenario, and which would be useful in the primary care framework, especially in the Colombian context.

A diagnostic accuracy study was assembled and performed in a prospective cohort. A consecutive sample of 200 subjects who represented the whole spectrum of the condition of interest, allowed to reach the objective.

The test consists of three subtests that evaluate attention, memory, executive functions and visuoperceptual skills, its score is from 0 to 21 points and is inversely correlated with the degree of cognitive commitment. A score of 13 or less indicates major cognitive disorder, 14 to 17 mild cognitive disorder and 18 or more normal cognition, the test performance was moderate (Sensitivity(S) 84.3% , specificity(Sp) 71.4%, area under curve (AUC) of 0.85 for detection of Mild CD and S 86.8 and Sp 88.9% with an AUC 0.95, for Major CD.

This is the first work of this nature in Colombia and is an alternative to cognitive tests such as MMSE® and MoCA, offering some advantages over them.

Key words: Cognitive disorder, screening, short cognitive test, validation.

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras	XIII
Lista de tablas	XIV
Lista de Símbolos y abreviaturas	XV
Introducción	1
1. Capítulo 1: Descripción del problema y estado del arte	3
1.1 Descripción del problema	4
1.1.1 La pregunta de investigación.....	7
1.2 Contexto general en el cual se ubica la condición de interés	8
1.2.1 Carga de enfermedad	10
1.2.2 Costos de enfermedad.....	10
1.2.3 Carga de enfermedad para el cuidador	11
1.3 Justificación	12
2. Capítulo 2: Marco teórico	15
2.1 Cognición y dominios cognitivos	16
2.2 Etiología de los trastornos cognitivos.....	18
2.3 Factores asociados a trastorno cognitivo	20
2.4 Diagnóstico del trastorno cognitivo	25
2.5 Actividades de la vida diaria	28
2.6 Evaluación de los dominios cognitivos.....	29
3. Capítulo 3: Pruebas Diagnósticas	31
3.1 Qué es una prueba diagnóstica	32
3.2 Las Pruebas de tamización.....	37
3.3 El instrumento de esta propuesta	39
3.4 El gold estándar.....	42
3.5 Neuronorma, proyecto de normalización en Colombia.....	44
3.6 Diagnóstico de Trastorno Cognitivo Leve y Trastorno Cognitivo Mayor bajo criterios estadísticos usando la Escala Neuronorma	45
4. Objetivos	47
4.1 Objetivo general.....	47
4.2 Objetivos específicos	47
5. Capítulo 4: Metodología	48

5.1	Fase I	49
5.2	Fase II	53
5.2.1	Diseño	53
5.2.2	Población y lugar	53
5.2.3	Criterios de inclusión.....	53
5.2.4	Criterios de exclusión.....	54
5.2.5	Muestreo y tamaño de la muestra.....	54
5.2.6	Variables.....	57
5.2.7	Procedimiento.....	60
5.2.8	Análisis	61
5.2.9	Prevención de sesgos.....	64
5.3	Consideraciones Éticas	66
5.4	Declaración de conflicto de interés.....	67
6.	Capítulo 5: Resultados	68
6.1	Fase I	69
6.1.1	Resultados de la revisión sistemática	69
6.2	Fase II	72
6.2.1	Validación de la prueba índice - TCC.....	72
6.2.2	Resultados de la validación	83
7.	Discusión de resultados.....	92
7.1	Fortalezas y limitaciones del estudio	95
7.2	Implicaciones para la práctica clínica y la investigación.....	98
7.3	Discusión sobre aspectos éticos de la detección temprana del trastorno cognitivo	102
8.	Conclusiones	105
A.	Anexo 1: Etiología de los trastornos cognitivos secundarios.....	107
B.	Anexo 2: Línea de tiempo del trastorno cognitivo leve.....	109
C.	Anexo 3: Estrategia de búsqueda y resultados de la revisión de la literatura.	110
D.	Anexo 4: Descripción operativa de las variables	121
E.	Anexo 5: Diagrama PRISMA.....	125
F.	Anexo 6: El instrumento y su instructivo.....	126
G.	Anexo 7: Tabla de características sociodemográficas de sujetos excluidos..	128
9.	Bibliografía	129

Lista de figuras

	Pág.
Figura 2. Criterios diagnósticos del trastorno cognitivo de acuerdo al DSM 5.....	27
Figura 3. Comparación de pruebas diagnósticas mediante el uso de la curva ROC.....	35
Figura 4. Flujograma de pacientes en el estudio y conformación de la muestra	73
Figura 5. Frecuencia de edad por categorías	74
Figura 6. Curva ROC detección trastorno cognitivo leve	86
Figura 7. Curva ROC diagnóstico trastorno cognitivo mayor	88
Figura 8. Comparación gráfica de a. MiniMental Vs b. Prueba índice, mediante el área bajo la curva a y b, calculado mediante la curva ROC.....	90

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Descripción de los dominios cognitivos	17
Tabla 2. Factores de riesgo modificables asociados a la incidencia de trastorno cognitivo	22
Tabla 3. Clasificación del trastorno cognitivo de acuerdo al DSM 5.	25
Tabla 4: Características Operativas de una prueba diagnóstica.....	33
Tabla 5. Tabla de efectividad diagnóstica o tabla 2 X 2.....	34
Tabla 6. Exactitud de una prueba diagnóstica de acuerdo al valor del área bajo la curva	35
Tabla 7. Requisitos para diseñar un programa de tamización	38
Tabla 8. Estructura PICO	49
Tabla 9 Variables de caracterización clínica y sociodemográfica	58
Tabla 10. Variables psicométricas.....	59
Tabla 11. Búsqueda de la literatura y resultados.....	69
Tabla 12. Características sociodemográficas de la muestra.....	75
Tabla 13. Características clínicas de la muestra	76
Tabla 14. Desempeño general de la muestra por subpruebas de la prueba índice	77
Tabla 15. Características sociodemográficas por subgrupos diagnósticos.....	80
Tabla 16. Características clínicas de la muestra por subgrupos diagnósticos	81
Tabla 17. Resultados en las subpruebas de la prueba índice	82
Tabla 18. Análisis de sensibilidad para puntos de corte de la prueba índice. Discriminando sujetos cognitivamente sanos - TCL	84
Tabla 19. Análisis de sensibilidad para los puntos de corte de la prueba índice. Diagnóstico de TCM.....	87
Tabla 20. Causas de trastorno cognitivo secundario y patologías relacionadas(140)....	107

Lista de Símbolos y abreviaturas

AAVD Actividades Avanzadas de la Vida Diaria

ABVD Actividades Básicas de la Vida Diaria

AIVD Actividades instrumentales de la Vida Diaria

AMSTAR Assessing the methodological quality of systematic reviews

AP Atención Primaria

AVD Actividades de la Vida Diaria

DANE Departamento Administrativo Nacional de Estadística

DE Desviación Estándar

DCL Deterioro cognitivo Leve

DM Diabetes Mellitus

DSM Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales

(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

DV Demencia Vascular

EA Enfermedad de Alzheimer

EP Enfermedad de Parkinson

HTA Hipertensión Arterial

IMC Índice de masa corporal

- NT** Neurotransmisor
- OMS** Organización Mundial de la Salud
- RS** Revisión Sistemática
- SNC** Sistema Nervioso Central
- TC** Trastorno cognitivo
- TCC** Test cognitivo corto
- TCL** Trastorno Cognitivo Leve
- TCM** Trastorno Cognitivo Mayor
- aTCL** Trastorno Cognitivo Leve amnésico
- naTCL** Trastorno Cognitivo Leve no amnésico

Introducción

El envejecimiento de la población, es uno de los temas que más preocupan a los sistemas de salud, esto debido a las numerosas comorbilidades que acompañan a esta población, el consumo de recursos derivados de su atención y la alta carga de enfermedad en términos de discapacidad de muchas de estas enfermedades(1, 2).

Dentro de las condiciones que representan una alta carga de enfermedad y que afectan de mayor forma a la población mayor de 65 años, los trastornos mentales y neurológicos(1), adquieren especial relevancia dada su alta prevalencia en esta población.

Los trastornos cognitivos se clasifican de acuerdo al DSM 5 en trastorno cognitivo mayor (TCM) y trastorno cognitivo leve (TCL), dependiendo del grado de compromiso sobre la funcionalidad(3).

En la actualidad existe un gran número de estudios disponibles que representan una adecuada evidencia sobre el diagnóstico del trastorno cognitivo mayor (TCM), sin embargo, el reto radica en el trastorno cognitivo leve (TCL), su reconocimiento y la búsqueda de los factores que predisponen su aparición y progresión, ya que se ha reportado, que el TCL es por sí mismo un factor pronóstico para el desarrollo de TCM con una probabilidad de progresión de cerca del 25%.(4).

Algunas de las causas del TCL son potencialmente reversibles, como la depresión, efectos secundarios de medicamentos, abuso de alcohol, enfermedades tiroideas, deficiencias vitamínicas y trastornos del sueño. Como factores de riesgo asociados a su aparición se mencionan el sedentarismo, tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial, sobrepeso y depresión, susceptibles de modificación(5). Incluso, en el caso de los trastornos

neurodegenerativos primarios, la detección temprana permite la intervención de factores pronósticos que son conocidos por aumentar la velocidad de progresión de la enfermedad.

Para la ciencia tampoco pasan por alto los beneficios de una detección temprana y precisa, ya que le permite a aquellos afectados decidir participar o no en estudios clínicos, que prueban terapias experimentales que pueden ralentizar o detener el progreso de la enfermedad(6), campo en el que se ha trabajado durante varios años, con resultados no concluyentes.

A pesar de la importancia de la detección precoz, se produce un retraso medio en el diagnóstico de entre 29 y 37 meses desde el inicio de la enfermedad(7). Se han señalado varios factores responsables de este retraso en la detección precoz desde atención primaria (AP), tales como: el sexo masculino, que tengan trastorno leve, que se trate de trastornos cognitivos no Alzheimer, comorbilidad con trastornos psiquiátricos como depresión, especialmente cuando existe gran compromiso en la realización de las actividades de la vida diaria (8).

Con respecto a las herramientas de tamización e instrumentos de diagnóstico, se ha logrado avanzar en los últimos años en la identificación de algunos marcadores biológicos para enfermedades que cursan con trastorno cognitivo, presentes 20 a 30 años antes del inicio clínico (9).

A pesar de estos adelantos, los marcadores biológicos no son utilizados ampliamente en el ámbito clínico ya que su realización resulta poco práctica, costosa e incluso puede significar riesgos para los pacientes, por lo que su uso está restringido a escenarios de investigación. Por lo tanto, las herramientas clínicas de diagnóstico entre ellas las pruebas cognitivas, son los instrumentos diagnósticos más útiles.

El trastorno cognitivo leve representa para el clínico un reto diagnóstico y requiere de herramientas con adecuadas características operativas capaces de discriminar estadios tempranos de presentación.

El objetivo de este trabajo es diseñar un instrumento diagnóstico que pueda ser aplicado en esta población, especialmente en Colombia, donde no se cuenta con instrumentos con adecuada capacidad de discriminación validados para detección de TCL.

1. Capítulo 1: Descripción del problema y estado del arte

1.1 Descripción del problema

Los trastornos cognitivos (TC) son el resultado de un deterioro adquirido en más de un dominio cognitivo, que puede generar una pérdida importante de la autonomía funcional del individuo.

Los trastornos cognitivos están clasificados de acuerdo al Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM 5 (3) en trastorno neurocognitivo leve, si la alteración en las funciones cerebrales superiores no es tan pronunciada como para generar dificultades en las actividades propias del individuo, y trastorno neurocognitivo mayor, (término que reemplaza al de demencia incluida hasta la anterior versión del DSM IV) sí la alteración de dichas funciones repercute en su funcionalidad a nivel laboral, social y/o familiar.

A pesar del uso del término Neurocognitivo en el DSM 5, en este trabajo se decidió abolir el prefijo *Neuro* por considerarlo redundante, ya que los procesos involucrados en la cognición, son facultad del sistema nervioso, esencialmente el sistema nervioso central.

El diagnóstico del trastorno cognitivo usualmente se apoya en varias disciplinas y utiliza técnicas propuestas como criterios diagnósticos en las guías más recientes de esta patología(9).

En el modelo de salud de Colombia, la atención primaria es la puerta de entrada para la atención de todo tipo de patología. En este nivel de atención de acuerdo a estudios en diferentes países, no se hace un adecuado reconocimiento del trastorno cognitivo (7). El retraso en el diagnóstico empeora el pronóstico relacionado con la calidad de vida de los pacientes, la menor probabilidad de intervenir a esta población tempranamente sobre factores con evidencia de impactar la velocidad de progresión de la enfermedad y prevención de la aparición del trastorno cognitivo mayor. (10).

Las barreras para identificar el TCM en el nivel de atención primaria incluyen restricciones de tiempo, (7, 11) conocimientos o habilidades inadecuadas, temor de hacer un diagnóstico incorrecto, remuneración no adecuada y falta de coordinación entre los médicos y los servicios comunitarios(7, 12) (11, 13). Sumado a esto, la no disponibilidad de una herramienta diagnóstica con adecuadas características operativas para detección de trastorno cognitivo leve en especial, complica aún más el panorama.

En Colombia no contamos con herramientas de tamización para trastorno cognitivo leve, ni TCM en atención primaria, y las que se utilizan en consulta especializada no cumplen los criterios de una prueba de tamización, como facilidad en su aplicación, interpretación, adecuada sensibilidad y rapidez. En todos los casos el diagnóstico requiere de varias visitas a los profesionales de la salud, exámenes y pruebas neuropsicológicas, constituyendo este conjunto, el estándar de oro para el diagnóstico.

Algunas herramientas se han validado en Colombia y si bien no cumplen con los criterios definidos para una herramienta de tamización, son empleados para este fin. El examen mínimo mental (MMSE) propuesto en 1975 por Folstein y cols.(14), se encuentra validado en población colombiana mediante un estudio en base poblacional (15), realizado por Rosselli, Ardila y colaboradores en 1996-97, obteniendo una Sensibilidad de 92,3%, una Especificidad de 53,7%, y un LR+ de 1.99 para detección de trastorno cognitivo mayor.

Estas características han variado con el paso de los años, encontrando valores menores de sensibilidad y especificidad, dependiendo de las poblaciones y el contexto en donde sea aplicado.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática en Cochrane(16) que muestra la enorme variabilidad del instrumento al aplicarlo en diferentes escenarios, como instrumento de tamización o herramienta de juicio clínico, bajo diferentes criterios diagnósticos y en poblaciones diferentes, lo que puede significar una baja confiabilidad del instrumento, al menos cuando los criterios de enfermedad son más estrictos, y la caracterización de subtipos de trastorno cognitivo mayor, son mejor comprendidos. Los autores de la revisión sistemática concluyen “El MMSE contribuye al diagnóstico de demencia en contextos de baja prevalencia, pero no debe utilizarse aisladamente para confirmar o excluir enfermedad”.

Para el MMSE las características operativas para diagnóstico de TC varían de acuerdo al punto de corte y ajustes por escolaridad. De acuerdo al meta análisis publicado en Cochrane en 2016(17), la sensibilidad del MMSE para detección de TCM en población asintomática varía del 85 al 97%, y la especificidad del 70 al 90%, Sin embargo, para TCL, el rendimiento operativo es menor, reportándose una sensibilidad del 71% (IC 95% 66 a 75%) y especificidad del 74%(IC 95% 70 a 78%)(18). Esta disminución simultánea en la sensibilidad y especificidad puede deberse a la baja capacidad de detectar a sujetos con

bajos grados de deterioro cognitivo y adicionalmente, porque debido a los ítems que lo componen, puede clasificar condiciones que no constituyen un trastorno cognitivo como si lo fueran, como es el caso de las fallas atencionales.

La poca exactitud diagnóstica de la prueba del MMSE para detección de trastorno cognitivo leve, se suma a la poca confiabilidad de esta prueba al cambiar del escenario de práctica clínica especializada a la práctica clínica en atención primaria, como lo sugiere un estudio publicado en 2013 por Carnero – Pardo, y que tuvo como escenario instituciones de atención primaria en España, concluyendo que la utilidad diagnóstica del MMSE para la detección del deterioro cognitivo en Atención Primaria no es satisfactoria, (punto de corte con mejor rendimiento diagnóstico es 22/23 con Sensibilidad de 68,22% (61,5-74,4) y 73,36% (66,9-79,2) y Especificidad de 82,88 (75,8-88,6) y 76,03 (68,3-82,7) respectivamente; así como la corrección de puntuaciones por edad y nivel educativo no mejoró el rendimiento diagnóstico.(19)

MMSE sigue siendo la prueba para trastorno cognitivo más ampliamente conocida en el mundo, sin embargo, posee serias dificultades como el sesgo de educación, que no permite su uso para población analfabeta, y en población con alta escolaridad también son afectados los puntajes. Su utilidad como herramienta de tamización para TCL es reducida, y adicionalmente ya no se encuentra disponible para su uso libre, ya que los derechos de autor están registrados (PARGROUP) y su uso en la práctica clínica requiere de autorización con un costo 2 a 3 dólares por aplicación(20), lo que la hace una herramienta poco costo efectiva en Colombia.

Otro instrumento validado para Colombia es el MoCA, (Montreal Cognitive Assessment), con características operativas que no cumplen criterios de tamización como sensibilidad del 83%, (IC 95% 80% a 86%) y especificidad 75% (IC 95% .69% a 80%)(18). Adicionalmente su uso está restringido a escenarios de consulta especializada, dado la complejidad en la aplicación e interpretación de los resultados, con un tiempo mayor a 10 minutos, lo que significa una dificultad si se piensa en su aplicación en atención primaria, ya que comprometería más de la mitad del tiempo de consulta dispuesta para tal fin, sin mencionar las dificultades en la interpretación y aplicación del mismo por el gran número de ítems que lo componen.

Por lo tanto, se planteó con este trabajo el diseño de un instrumento de detección de TC, especialmente TCL, y de diagnóstico de TCM, como parte de una estrategia de abordaje en atención primaria.

1.1.1 La pregunta de investigación

1. ¿Cuál es la validez de un test cognitivo corto diseñado de novo frente a los criterios DSM 5, para detección de trastorno cognitivo en población mayor de 50 años en Colombia?

Preguntas auxiliares

- ¿Cuál es el rendimiento operativo del nuevo test cognitivo corto frente a los criterios DSM 5, para detección de trastorno cognitivo mayor en población mayor de 50 años en Colombia?
- ¿Cuál es el rendimiento operativo del nuevo test cognitivo corto frente a los criterios DSM 5, para detección de trastorno cognitivo leve en población mayor de 50 años en Colombia?
- ¿Cuál es la confiabilidad del nuevo test cognitivo corto frente a los criterios DSM 5, para detección de trastorno cognitivo en población mayor de 50 años en Colombia?
- ¿Cuál es el rendimiento operativo del nuevo test cognitivo corto frente a Minimental-MMSE para detección de trastorno cognitivo (mayor y leve) en población mayor de 50 años en Colombia?

1.2 Contexto general en el cual se ubica la condición de interés

El trastorno cognitivo (TC) es una condición que se origina por la alteración en los procesos que determinan la cognición(21). Se ha clasificado de acuerdo al grado de compromiso que es capaz de producir en las actividades de la vida diaria (AVD) del individuo(22), de tal manera que se considera un TC leve (TCL), si la alteración cognitiva, no genera un compromiso significativo en las AVD, mientras que un TC mayor (TCM) ocurre cuando se afecta la realización de las AVD en dos o más esferas (social, laboral y/o familiar). Los TC, también son clasificados de acuerdo a su etiología más probable, encontrando los TC neurodegenerativos o primarios, los TC secundarios y los TC mixtos.

Los TC son considerados primarios cuando no es posible encontrar una causa distinta a la degeneración de la cito arquitectura neuronal y medio ambiente extracelular en el SNC; en este grupo la enfermedad de Alzheimer (EA) es el TC más frecuente, dando cuenta de un 65 a 70% de todas las causas de TC(23, 24).

Los TC secundarios, a diferencia de los TC primarios, presentan una etiología probable. Entre ellos, los TC de origen vascular son la segunda causa más frecuente de TC en el mundo, con alrededor de un 20% de los casos.

Por último, los TC mixtos se consideran todos aquellos que presentan una etiología secundaria probable, sin embargo, todo el deterioro cognitivo no puede ser explicado por una única etiología.

El World Report 2015(24) que detalla la prevalencia mundial del TCM, estimó para mitad de periodo de 2015 un total de 46.8 millones de personas con trastorno cognitivo mayor. De estos, 9.4 millones son sujetos que vivían en América, lo que constituye cerca del 10% de la población mayor de 65 años en este territorio con diagnóstico de trastorno cognitivo mayor para el 2015 (25), con tendencia al aumento de casos y una proyección de casi el triple de los casos para los años de 2050 (131.5 millones de sujetos con trastorno neurocognitivo mayor y en América cerca de 29.9 millones para este mismo periodo).

El trastorno cognitivo leve, antes del DSM 5 llamado deterioro cognitivo leve, es un síndrome que cursa con un deterioro cognitivo mayor de lo esperado cuando se toma en cuenta la edad y el nivel de escolaridad de una persona, pero no interfiere con la capacidad de independencia en las actividades cotidianas de la vida diaria.

El trastorno cognitivo leve (TCL) afecta entre el 3% y 20% de los adultos mayores de 65 años (26). Algunos estudios han informado prevalencias mayores del 22%(27-32) y el pronóstico en la práctica general es variable: aproximadamente el 25% de las personas desarrollan TCM dentro de los tres años posteriores al diagnóstico, pero alrededor del 40% vuelven a la normalidad (33).

En Colombia, para el 2015 (25) la proporción de sujetos mayores de 65 años correspondió para mitad de ese periodo al 7% de la población total, pero para este mismo grupo etario para los años de 2025 se espera que sea cercano al 13.5%, estos datos son confirmados por estimaciones del Ministerio de la Protección Social de acuerdo a proyecciones basadas en el censo poblacional del DANE 2005(34) lo que supone un aumento al doble de la población mayor de 60 años.

En Colombia solo hay un estudio de prevalencias para trastorno cognitivo mayor (TCM) en base poblacional(15) realizado entre los años de 1995 y 1996, que determinó desde una muestra aleatoria de 8.910 personas en cinco ciudades principales del país y municipios aledaños, una prevalencia de periodo de 1.3% (IC del 95%: 0,85 a 1,93) para sujetos mayores de 50 años con base en los criterios diagnósticos del NINCDS-ADRDA para la enfermedad de Alzheimer, los del NINDS-AIREN para la demencia de origen vascular y los del DSM-IV para todo tipo de demencia.

La prevalencia reportada en Colombia es variable de acuerdo a cada autor, esto se explica por los criterios con los que se definió trastorno cognitivo, los instrumentos disponibles y las características de la población que se estudió. Si bien el trastorno cognitivo no es una entidad nueva, los criterios diagnósticos no han permanecido constantes a lo largo del tiempo, lo que resulta en tan amplia variabilidad y le resta confiabilidad a las estimaciones de la prevalencia de estos trastornos en el país.(5, 35-43).

1.2.1 Carga de enfermedad

La incidencia de TCM fue estimada mediante una revisión sistemática publicada en el World Alzheimer Report del año 2015(24), reportando, más de 9.9 millones de casos nuevos de demencia cada año en todo el mundo, lo que implica un caso nuevo cada 3,2 segundos.

Aunque la incidencia del TC en Colombia no se conoce con exactitud, un artículo publicado en 2014 predice una prevalencia cercana a los 260.000 sujetos que vivirán con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer para el 2020 en Colombia(44), esto es más del 3% de las población mayor de 60 años y solo para enfermedad de Alzheimer.

De acuerdo a los datos obtenidos en el último censo poblacional en el 2005(45) y recolectados por el DANE, se realizó una predicción de la población para el 2025 de 59.757.500 habitantes, de ellos el 13.5% (8'067.262) serán mayores de 60 años (10.5% entre 60 a 75 años y 3% mayores de 75 años), y de ellos una proporción cercana al 5% vivirán con diagnóstico de trastorno cognitivo mayor en ese periodo.

1.2.2 Costos de enfermedad

El costo de enfermedad de la EA en Colombia para el 2013, fue determinado mediante un estudio económico publicado en 2014(46). En él, se estimaron los costos para un periodo de 8 años en 99 millones de pesos.

El mismo artículo reporta cifras diferenciadas de acuerdo a la severidad de la enfermedad, de tal manera que, en los primeros años de enfermedad, cuando los síntomas son leves, el costo mínimo directo promedio por paciente/año fue de 1.5 millones, 4 millones en estadio medio y 8.5 millones para síntomas severos o en la fase final de la enfermedad.

El costo para el sistema de salud colombiano para el 2013 fue en promedio de \$2 billones de pesos si se consideran la mayoría de sujetos en estado leve o \$2.6 billones de pesos si se consideran en estado moderado. Esta cifra resulta significativa si la expresamos como medida relativa al presupuesto destinado anualmente para salud en el país, que para el mismo año fue de aproximadamente \$45 billones (47), lo que permite estimar que cerca del 5% del presupuesto para la salud en ese año fueron consumido en atención de trastornos cognitivos (TCM).

1.2.3 Carga de enfermedad para el cuidador

De acuerdo a los datos publicados en el portal de la Alzheimer Association (48), en el 2016, solo en Estados Unidos 15.9 millones de familiares y amigos proporcionaron 18.2 mil millones de horas de asistencia no remunerada a personas con Alzheimer y otros TCM, una contribución a la nación valorada en 230.1 mil millones de dólares.

Aproximadamente dos tercios de los cuidadores son mujeres y el 34% tienen 65 años o más. De la proporción restante el 40% son cuidadores que se ocupan de un padre anciano con TCM y tienen hijos menores de 18 años.

También reporta que en comparación con los cuidadores de personas sin TCM, el doble de cuidadores de personas con TCM indica importantes dificultades emocionales, financieras y físicas.

1.3 Justificación

El trastorno cognitivo es considerado un reto por afrontar en los próximos años en materia de Salud pública en el mundo (1).

Este escenario obliga a proponer políticas de salud en aras de afrontar esta problemática. Varios pronunciamientos de la OMS y OPS, como el realizado en el año de 2013 manifiestan que la demencia debe ser una “prioridad en salud pública”(49) y en 2015(50) se emite un “llamado urgente de acción mundial” para enfrentar el desafío. No menos importante resulta la conclusión de la reunión del grupo G8(51) donde un grupo internacional de expertos en demencia declara que “la demencia incluida la enfermedad de Alzheimer se puede prevenir”, y realizan un llamado a los países que conforman este grupo, a participar por la prevención de la misma

En Colombia no contamos con estudios recientes de prevalencia de los TCM ni estudios que reporten el peso que estas asumen entre las patologías con alta carga de enfermedad, por lo que también se han retrasado políticas en salud encaminadas a minimizar el impacto de las mismas en la sociedad, tampoco se cuenta con estudios de prevalencia de trastorno cognitivo leve, lo que nos coloca en una situación de desventaja para la planeación de intervenciones en esta población y además cumplir con las recomendaciones hechas por la OMS.

La enfermedad de Alzheimer que es el TCM con más alta prevalencia a nivel mundial(24, 41, 52), seguida de la demencia vascular con un peso de aproximadamente entre ambas del 80 al 90%, empiezan a diagnosticarse con mayor frecuencia en la población adulta debido entre otras cosas al aumento en la expectativa de vida secundario a los avances en la atención de enfermedades consideradas fatales anteriormente.

Actualmente se conoce que en la enfermedad de Alzheimer esporádica por ejemplo, el componente genético corresponde solo al 30% del riesgo para la aparición de enfermedad clínica, el otro 70% esta explicada al menos hasta hoy por factores de riesgo como el sedentarismo, la depresión, el tabaquismo, sobrepeso, hipertensión arterial y diabetes que se comparten en mayor o menor medida con la enfermedad vascular cerebral y muchos de ellos son susceptibles de modificación. (5)

Los trastornos cognitivos de origen neurodegenerativo tienen en común un comienzo habitualmente insidioso y un curso evolutivo progresivo; sus manifestaciones clínicas suelen aparecer tardíamente, por lo que se retrasa el diagnóstico. A su vez, este retraso empeora el pronóstico, la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes, sobre todo si no se controlan factores pronósticos que pueden precipitar el curso del mismo(7).

La necesidad de clasificar y captar al sujeto en fase inicial o con trastorno cognitivo leve desde la atención primaria, ocurre dado que la intervención procura hacerse antes que sucedan lesiones irreparables de la citoarquitectura y medio ambiente neuronal, para ello debemos intervenir oportunamente sobre factores de riesgo clínicos modificables como el sedentarismo, hipertensión, diabetes, tabaquismo y depresión, que han demostrado contribuir en la incidencia del TC y la progresión del TCL al TCM(36, 39, 53-56).

Debido a lo anteriormente expuesto, algunos países han empezado a adoptar políticas que buscan la detección temprana, con programas de tamización para trastorno cognitivo; Italia, Alemania, los países del Reino Unido, y Estados Unidos entre otros.

Estados Unidos por ejemplo como parte de la Ley de Protección al Paciente y Atención Médica Asequible de 2010, estableció la Visita Anual de Bienestar como un nuevo beneficio del *Medicare*, generando contextos para mediciones y evaluaciones medicas de rutina, en donde la tamización del trastorno cognitivo entre los mayores de 65 años ha sido incluida como obligatoria en la visita preventiva anual (6).

Los objetivos de atención en salud colombianos, que no son ajenos a las directrices de la OMS, deben empezar a encaminarse a plantear recomendaciones para trabajar preparando los sistemas colombianos para la atención de esta población, pero más aún, fortalecer las estrategias encaminadas a la prevención de la enfermedad. Esta directriz está encaminada a que sean detectados de manera temprana todos los sujetos con trastorno cognitivo, especialmente con grados leves del mismo, por lo que es urgente que se diseñen y validen en nuestra población instrumentos de diagnóstico, que gocen de adecuadas características operativas como herramienta de detección de trastorno cognitivo leve, que se adapten a los modelos de atención en salud del país..

El objetivo que se persiguió con este trabajo fue el diseño de una prueba de diagnóstico para trastorno cognitivo y su validación en el contexto de población colombiana mayor de 50 años, agregando que los resultados de este trabajo hacen parte de una estrategia mayor para detección temprana de trastorno cognitivo en la que se trabaja en el país.

2. Capítulo 2: Marco teórico

El adjetivo cognoscitivo viene del vocablo en latín cognoscere, que significa conocer. En psicología y pedagogía se emplea este término en referencia a la capacidad humana para aprender y asimilar conocimientos¹.

2.1 Cognición y dominios cognitivos

La cognición se entiende como los procesos por los que se conoce e interpreta la realidad, es la capacidad de atender, entender, identificar y planificar respuestas a los estímulos internos y externos. La cognición involucra por tanto la integridad de funciones cerebrales que se dan en los dominios de la atención, memoria, lenguaje, y ejecutivo entre otros(21); cualquier alteración en alguno de estos dominios capaz de generar compromiso funcional del individuo, dará origen a un trastorno cognitivo.

La cognición entendida en sentido amplio hace referencia a procesos de adquisición, elaboración, recuperación, y utilización de información para resolver problemas.

La estructura y funcionamiento cerebral viene dado por múltiples subsistemas o módulos “relativamente” independientes, que procesan información en paralelo y en mayor medida de manera inconsciente (57). El cerebro recibe y procesa gran cantidad de información mediante sistemas distintos, con el fin de generar respuestas o comportamientos que varían de acuerdo a la información que se reciba como estímulo; estos sistemas o “módulos”, son conocidos como dominios cognitivos. Las áreas cognoscitivas presentan diferentes clasificaciones y varían entre de 5 a 9 de acuerdo a diferentes autores.

¹ <https://www.definicionabc.com/social/cognoscitivo.php>

Cada dominio puede presentar una función bien definida, o varias funciones relacionadas, esto quiere decir, el área donde se ha delimitado un dominio, es la encargada de controlar varias actividades cognitivas en paralelo. La similitud entre las funciones o actividades que se desarrollan en cada dominio, junto a un invaluable trabajo descriptivo en sujetos con lesiones delimitadas, ha permitido definir fronteras imaginarias que se han tratado de explicar con bases evolutivas y estructurales a nivel cerebral.

La realización de la mayoría de las funciones cognitivas se llevan a cabo en 6 grandes dominios que se explican brevemente a continuación.

Tabla 1. Descripción de los dominios cognitivos

Dominio	Descripción
Memoria	<p>Los procesos de aprendizaje y memoria, se encuentran descritos en su forma más simple en tres fases: La codificación, almacenamiento y recuperación.</p> <p>En el proceso de codificación de la información que se recibe ya sea por vía visual o auditiva, es procesada para luego ser registrada; esa información que se registra, puede ser almacenada de tal forma que se garantice su permanencia en el tiempo; este paso se lleva a cabo, gracias a los procesos de codificación de la información. Por último, esa información logra recuperarse para ser usada ante la necesidad de la misma, este proceso también se reconoce como evocación y consiste en la posibilidad de acceso a la información previamente almacenada</p>
Memoria de trabajo	<p>La memoria de trabajo surge como medio para explicar la relación entre la memoria a corto plazo y a largo plazo; su función es mantener pequeñas cantidades de información durante un tiempo breve, pero a la vez, es capaz de trabajar sobre esta información de tal manera que pueda realizar tareas de comprensión, razonamiento y aprendizaje más complejas (58). Se han definido varias funciones dentro del sistema central ejecutivo, entre ellas la capacidad de focalizar la atención en tareas complejas y también el cambio de atención de una tarea a otra.</p>
Lenguaje	<p>El lenguaje es una habilidad cognitiva que consiste en codificar, decodificar, estructurar y ordenar elementos simbólicos con la finalidad de transmitirlos y comprenderlos(59). Se encuentra compuesto de varias actividades y niveles, las actividades que lo integran son: la producción oral, comprensión oral, lectura y escritura; los niveles por otro lado están definidos como: fonológico, morfológico, sintáctico, semántico y pragmático(60).</p>

Funciones ejecutivas	La atención permite reducir la cantidad de información que recibirá un procesamiento riguroso y sostenido por parte del cerebro, no es un proceso único, y a lo largo de los años se han descrito diversos tipos de atención en la literatura, estos incluyen la atención enfocada, selectiva, dirigida, dividida, sostenida, esforzada, controlada, automática y voluntaria(61).
Habilidades visuoespaciales	Consiste en la decodificación de una imagen u objeto en sus elementos constituyentes para, posteriormente, realizar una réplica del mismo. Esta capacidad está implicada en tareas que van desde el dibujo, hasta la construcción de modelos y tareas de ensamblaje de objetos de uso cotidiano(62)
Cognición social	El término cognición social hace referencia al procesamiento de la información dentro del contexto socio-emocional. Es esencial para comprender los estímulos sociales y las señalizaciones interpersonales, y además dirige las acciones apropiadas para el ambiente social.

La memoria es el dominio al que se hace mayor referencia en trastorno cognitivo, el más reconocido por los pacientes y los clínicos, esto se debe a que la memoria es uno de los dominios cognitivos de mayor complejidad en términos de su funcionamiento, los subprocesos que abarca, y el mapa de conexiones que se han trazado alrededor de éste, sobre todo porque se encuentra íntimamente relacionado con múltiples dominios.

Por muchos años se presentó la falla en la memoria como el síntoma inicial sin el cual no era posible presentar un trastorno cognitivo, la inclusión de otros síntomas cognitivos, aparece sugerida en el año 2004 por primera vez, como un criterio diagnóstico de TCL y en la actualidad se acepta que se hable de un trastorno cognitivo, si cualquiera de los dominios se encuentra alterado al grado de generar compromiso de las actividades de la vida diaria (AVD).

2.2 Etiología de los trastornos cognitivos

El trastorno cognitivo es un síndrome clínico complejo que puede aparecer por diversas causas.

Se pueden considerar tres grandes categorías etiológicas:

- Trastornos cognitivos degenerativos o primarios
- Trastornos cognitivos secundarios
- Trastornos combinados o mixtos (de etiología múltiple).

Los TC degenerativos primarios son enfermedades caracterizadas por pérdida neuronal y sináptica y por el depósito cerebral de agregados proteicos insolubles intra y/o extracelulares. Cada agregado en la célula o medio ambiente celular presenta un patrón específico topográfico y en consecuencia dan origen a un cuadro clínico diferente de acuerdo a su ubicación y distribución.

Estos cambios que son progresivos, constituyen los más frecuentes mecanismos fisiopatológicos para el desarrollo del trastorno cognitivo mayor del adulto; producen síntomas asociados a deterioro cognitivo que pueden ser los síntomas predominantes e inclusive iniciales como en el caso de la enfermedad de Alzheimer (EA), pero también puede ser parte de un cuadro clínico donde es sólo un síntoma acompañante como en el trastorno cognitivo asociado a enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Alzheimer es el TC de naturaleza degenerativa más frecuente(24, 41), con hasta el 70% de los casos de trastorno neurocognitivo alrededor del mundo; presenta evolución progresiva y se caracteriza neuropatológicamente por la presencia de ovillos neurofibrilares y placas neuríticas. En la mayoría de casos su presentación es esporádica pero existen casos familiares que se encuentran asociados a mutaciones, muchas de ellas conocidas, de transmisión autosómica dominante(63).

Si bien la EA es como hemos mencionado el trastorno cognitivo del adulto con mayor prevalencia a nivel mundial, existen otros con los que comparte características etiológicas, como los pertenecientes al grupo de las tauopatías y las sinucleinopatías. .

Los TC secundarios, Se definen como toda entidad clinicopatológica caracterizada por un deterioro de las funciones cognitivas, y que típicamente está producida por algún proceso patológico intracerebral o extracerebral de etiología definida, no degenerativa(64). Existen numerosas causas que condicionan la aparición de un trastorno cognitivo secundario, algunas de ellas se pueden observar en la tabla 20. (Ver anexo 1)

Entre el grupo de TC secundario, se encuentran los de origen vascular, que representan el segundo grupo de trastornos cognitivos más frecuente alrededor del mundo(65), con un 15 a 20% de los casos de TC mayor(43).

El TC de origen vascular se define como un síndrome con evidencia de accidente cerebrovascular clínico o lesión cerebral vascular subclínica y deterioro cognitivo que afecta al menos un dominio cognitivo(66); Este trastorno ocurre por lesiones cerebrales de origen vascular, de los cuales se ha determinado que el 80% son isquémicas y el 20% hemorrágicas y pueden presentarse a nivel cortical o subcortical, y pueden ser numerosos o pueden ocurrir en lugares estratégicos, produciendo como resultado el deterioro de las funciones cognitivas que se asentaban en el territorio comprometido.

El trastorno cognitivo también se puede clasificar según otros criterios, aunque en la actualidad usados en menor medida; Algunos de ellos están dirigidos al diagnóstico en investigación, entre ellos están los criterios neuropatológicos, moleculares, imagenológicos y genéticos(9).

2.3 Factores asociados a trastorno cognitivo

En el marco de este trabajo, se realizó una búsqueda sistemática de estudios que evaluaran factores de riesgo que se encuentran asociados a la aparición de TC, así como de factores pronósticos asociados a su progresión.

Si bien existen numerosos factores que han sido reconocidos, entre los que sobresalen marcadores genéticos como APOE 4 para enfermedad de Alzheimer(67), los cuales no son modificables, esta sección se centrará en los factores de riesgo modificables dado el valor clínico que estos factores tienen, ya que pueden ser controlados mediante intervenciones médicas y por el potencial impacto que su reducción representa en la aparición de los trastornos cognitivos.

Los principales factores de riesgo que se asocian a la incidencia de TC y que se encuentran soportados en la literatura son la depresión, el sobrepeso y obesidad, el sedentarismo, el tabaquismo, así como la presencia de comorbilidades como la hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes. Algunos de los resultados obtenidos de revisiones sistemáticas de estudios de cohortes longitudinales, se presentan en detalle con sus respectivos estimadores en la tabla 2.

Otros factores asociados al contexto social también fueron identificados, entre ellos el bajo nivel de escolaridad, y los pocos vínculos sociales estrechos(68), así como los sentimientos de soledad(68, 69) y el no estar casado.

Con respecto a los vínculos sociales, una revisión sistemática publicada en 2015(70) reporta que una baja participación en actividades sociales representa un RR de 1.41 (IC 95%: 1.13–1.75), contacto social poco frecuente RR 1.57 (IC 95%:1.32–1.85), y los sentimientos de soledad RR 1.58 (IC 95%: 1.19–2.09) siendo estadísticamente significativa su asociación con la incidencia de TCM.

En 2017 se publican resultados de factores sociales asociados a la incidencia de TCM(68), con el análisis de los datos obtenidos del *The English Longitudinal Study of Ageing* (ELSA), el cual es un estudio longitudinal en base poblacional que incluye hombres y mujeres ingleses, mayores de 50 años, que no se encontraban institucionalizados al momento de la constitución de la cohorte en el año 2002. El estudio que tiene como objetivo analizar

aspectos sociales como posibles factores de riesgo para la incidencia de TCM en la población de estudio, reporta que de la cohorte en estudio conformada por 6677 sujetos, en un seguimiento promedio de 6.5 años, se presentó una incidencia de TCM del 3% y se encontró que algunas variables sociales como el no estar casado (HR 1.77 IC95% 1.29-2.44) y los sentimientos de soledad (HR 1.44 IC95% 1.11-1.88) constituían factores de riesgo para la incidencia de TCM.

El mismo estudio reporta algunos factores protectores como las relaciones sociales estrechas frente a no tener o tener solo una relación social estrecha; de tal manera que los sujetos que manifestaban tener vínculos sociales estrechos con 2 a 3 personas (HR 0.43), 4 a 5 personas (HR 0.38), 6 a 9 (HR 0.34) y 10 o más personas (HR 0.32) presentaron menor riesgo de incidencia de TCM ($P < 0.001$).

Tabla 2. Factores de riesgo modificables asociados a la incidencia de trastorno cognitivo

Autor	Calidad de la RS. AMSTAR I	N Estudios y/o participantes	Medidas efecto (RR IC 95%)	Conclusiones
Cheng 2012(36)	10/11	19 Estudios Población total: 44714 6184 en el grupo de Diabetes Mellitus . 38530 en el grupo Control	EA (1.46, IC: 1.20–1.77), DV (2.48, IC 2.08–2.96), Cualquier tipo de TCM (1.51, IC: 1.31–1.74) TCL (1.21, IC: 1.02–1.45)	El meta análisis de la información mostró que los sujetos con Diabetes Mellitus tuvieron mayor riesgo para desarrollar trastorno cognitivo.
Diniz. 2013(37)		23 Estudios		La depresión en la edad adulta está asociado con un incremento del riesgo de desarrollar trastorno cognitivo.

<p>Barnes 2011(38)</p>	<p>9/11</p>	<p>Población total: 49 612 participantes 5116 con depresión en la edad adulta y 44 496 en el grupo control</p>	<p>EA (1.65, IC 1.42– 1.92), DV (2.52, IC 1.77–3.59) TCM de cualquier tipo (1.85, IC 1.67–2.04)</p>	<p>Se reconocen 7 factores de riesgo para desarrollar trastorno cognitivo de revisiones sistemáticas que sustentan el estudio.</p>											
	<table border="0"> <tr> <td>DM</td> <td>1.39 (1.17-1.66)</td> </tr> <tr> <td>HTA en la edad media de la vida</td> <td>1.61 (1.16-2.24)</td> </tr> <tr> <td>Obesidad</td> <td>1.60 (1.34-1.92)</td> </tr> <tr> <td>Depresión</td> <td>1.90 (1.55-2.33)</td> </tr> <tr> <td>Sedentarismo</td> <td>1.82 (1.19-2.78)</td> </tr> <tr> <td>Tabaquismo</td> <td>1.59 (1.15-2.20)</td> </tr> <tr> <td>Bajo nivel educativo</td> <td>1.59 (1.35-1.86)</td> </tr> </table>	DM	1.39 (1.17-1.66)	HTA en la edad media de la vida	1.61 (1.16-2.24)	Obesidad	1.60 (1.34-1.92)	Depresión	1.90 (1.55-2.33)	Sedentarismo	1.82 (1.19-2.78)	Tabaquismo	1.59 (1.15-2.20)	Bajo nivel educativo	1.59 (1.35-1.86)
DM	1.39 (1.17-1.66)														
HTA en la edad media de la vida	1.61 (1.16-2.24)														
Obesidad	1.60 (1.34-1.92)														
Depresión	1.90 (1.55-2.33)														
Sedentarismo	1.82 (1.19-2.78)														
Tabaquismo	1.59 (1.15-2.20)														
Bajo nivel educativo	1.59 (1.35-1.86)														
<p>Loef M. 2013(39)</p>	<p>9/11</p>	<p>Obesidad</p>	<p>IMC 25-30: RR 1.34 [IC 1.08 -1.66], IMC > 30: RR 1.91 [IC 1.4 - 2.62].</p>	<p>Comparado con el peso normal, el sobrepeso y obesidad en la edad media de la vida, incrementa el riesgo de trastorno cognitivo. Medidas en salud pública para reducir el sobrepeso y obesidad en los adultos jóvenes, son medidas simultaneas de prevención primaria para reducir el riesgo de desarrollar trastorno cognitivo mayor.</p>											

Zhong. 2015(40)	11/11	37 Estudios Fumadores activos	Todos los tipos de demencia (RR 1.30, IC 1.18–1.45),	Los fumadores muestran un mayor riesgo de TCM, y dejar de fumar disminuye el riesgo al mismo valor de riesgo de los que nunca han fumado. El aumento del riesgo de EA por el tabaquismo es más pronunciado en los no portadores de Apolipoproteína ε4.
			EA (RR 1.40, IC 1.13–1.73) y	
			DV (RR 1.38, IC 1.15–1.66).	
RS: revisión sistemática TC: trastorno cognitivo TCL: trastorno cognitivo leve TCM trastorno cognitivo mayor RR: Riesgo Relativo IC: Intervalo de confianza EA: enfermedad de Alzheimer DV: demencia vascular DM: Diabetes Mellitus IMC: Índice de masa corporal				

Se han realizado otros estudios para encontrar la asociación entre los factores anteriores y su relación con la progresión de TCL a TCM, encontrando que el sedentarismo, el tabaquismo y la depresión, son los factores pronósticos que más impactan sobre la progresión del TC(53, 71-73).

Un gran número de estudios de investigación, han logrado establecer factores de riesgo claros que intervienen en la aparición de las demencias vascular y enfermedad de Alzheimer, de tal forma que si logramos identificar estos factores de riesgo en la población, también podremos avanzar en el control de los mismos, puesto que en su mayoría son modificables

Norton, quien publica un estudio de cohortes poblacionales multicentrico (5), en el que se toman datos de diferentes países, también propone en base a la incidencia de estos factores de riesgo, el cálculo del riesgo atribuible poblacional de dichos factores, con lo

que se logra estimar una disminución hasta del 15.3% de nuevos casos de trastorno cognitivo mayor, si se reduce la prevalencia de dichos factores en la población mundial en un 20% durante un periodo de cerca de 30 años, lo cual puede ser para algunos despreciable, sin embargo considerando que hasta el momento no hay terapias efectivas modificadoras del curso de la enfermedad, esta sería la primera estrategia que conduzca a reales cambios en la incidencia del TCM.

2.4 Diagnóstico del trastorno cognitivo

La Asociación Americana de Psiquiatría publicó en 2013 la última edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM 5)(22); En él se presenta la clasificación para los trastornos cognitivos y los criterios para su diagnóstico.

El DSM 5 considera tres entidades: Delirium, Trastorno neurocognitivo mayor (TCM) y Trastorno neurocognitivo Leve (TCL). Para este trabajo como se ha visto desde el inicio, se ha preferido el termino cognitivo sobre el neurocognitivo por considerar que es redundante, dado que la cognición es una facultad propia del sistema nervioso.

El término de trastorno cognitivo mayor encierra las demencias, mientras que el trastorno cognitivo leve, encierra todas las alteraciones cognitivas que no cumplen criterios para demencia, incluyendo el deterioro cognitivo leve (DCL), que en la versión anterior era clasificado como trastorno cognitivo no especificado.

Tabla 3. Clasificación del trastorno cognitivo de acuerdo al DSM 5.

Trastorno Cognitivo Leve	Trastorno Cognitivo Mayor
• Declinación cognitiva moderada	• Declinación cognitiva significativa
• NO Interfiere con la independencia	• Interfiere con la independencia
• No se explica por la presencia de delirium	• No se explica por la presencia de delirium
• No se debe a otro trastorno mental	• No se debe a otro trastorno mental

El diagnóstico del TC de acuerdo al DSM 5, considera criterios de funcionalidad y estadísticos basados en los resultados de pruebas psicométricas. De esta manera se considera TC mayor si:

1. Se presentan dificultades para la realización de las AVD básicas e instrumentales.
2. Los resultados en 2 o más pruebas neuropsicológicas que midan el mismo dominio cognitivo, presentan valores por debajo de 2 desviaciones estándar (percentil 3 o inferior) del valor promedio estimado como normal en población cognitivamente sana.

Si bien el trastorno cognitivo mayor es un continuum, en el DSM 5 presenta una división de acuerdo a la funcionalidad determinada por la capacidad para la realización de las AVD, clasificándolos en TCM leve, moderado o grave.

El DSM-5 propone clasificar a un sujeto con trastorno cognitivo mayor leve cuando la persona exprese dificultad para realizar tareas instrumentales de la vida diaria, como pagar facturas o cumplir con actividades del hogar, ya sea porque las exprese como difíciles, o porque requiera utilizar estrategias compensatorias para llevarlas a cabo(74).

El diagnóstico de trastorno cognitivo leve, de acuerdo a la clasificación del DSM 5, deben cumplir los siguientes criterios:

1. Evidencia de un modesto descenso cognitivo de un nivel previo de desempeño en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, perceptivo motor o cognición social) basado en:

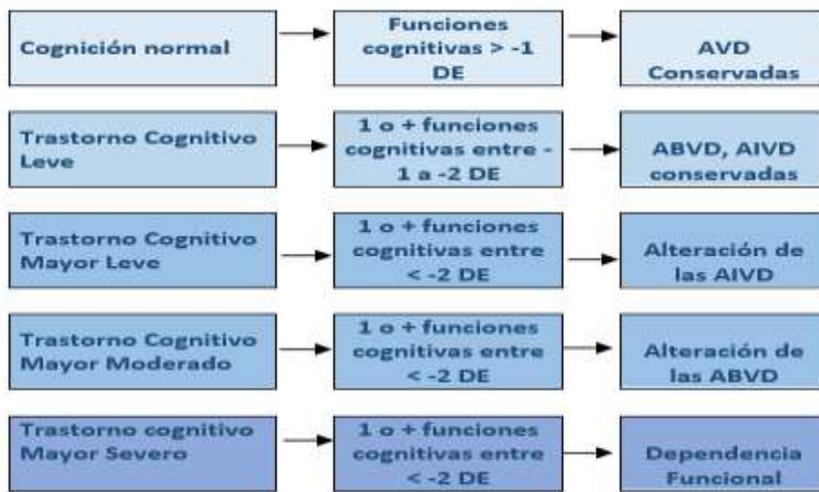
a. Preocupación del individuo, un informante bien informado, o el clínico de que ha habido una disminución leve en la función cognitiva; y

b. Un deterioro modesto en el rendimiento cognitivo, preferiblemente documentado por pruebas neuropsicológicas estandarizadas o, en su ausencia, por otra evaluación clínica

cuantificada. Resultados en 2 o más pruebas neuropsicológicas que midan el mismo dominio cognitivo, con valores entre 1 a 2 desviaciones estándar (percentiles 3-16).

2. Los déficits cognitivos no interfieren con la capacidad de independencia en las actividades cotidianas (es decir, las actividades instrumentales avanzadas de la vida diaria como el manejo de los medicamentos se conservan, pero puede requerirse mayor esfuerzo, estrategias compensatorias o acomodación).

Figura 1. Criterios diagnósticos del trastorno cognitivo de acuerdo al DSM 5.



Fuente: Estrada K. en base al DSM 5. Síntesis de los criterios diagnósticos de trastorno cognitivo según el DSM 5. DE: Desviación Estándar AVD: Actividades de la vida diaria ABVD actividades básicas de la vida diaria AIVD actividades instrumentales de la vida diaria.

Los criterios diagnósticos del TC han variado en el transcurso del tiempo, especialmente en relación al TCL; esto con el fin de aumentar la sensibilidad para diagnosticar más tempranamente a los sujetos y poder brindar recomendaciones específicas de acuerdo a los factores identificados y que puedan ser modificables.

Una línea de tiempo sobre los cambios en los criterios diagnósticos del TCL se presenta como anexo. (Anexo 2)

2.5 Actividades de la vida diaria

Las actividades de la vida diaria (AVD) son aquellas tareas que desarrolla el ser humano de manera cotidiana y que le permiten establecer sus hábitos y rutinas. Se clasifican de acuerdo a la complejidad de las mismas en AVD Básicas, instrumentales y avanzadas. La determinación de las características de estas actividades en el contexto de sujetos con algún grado de compromiso cognitivo, permite determinar la funcionalidad del mismo y es en la actualidad un criterio diagnóstico y de clasificación tanto en TCL como en TCM.

Para su medición se han desarrollado diferentes instrumentos, especialmente escalas para medir el grado de funcionalidad que mantiene el sujeto para el desarrollo de sus actividades rutinarias.

Las **Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD)**, son definidas como aquellas que están orientadas al autocuidado, entre ellas: tomar una ducha, control de esfínteres, higiene personal, selección y cambio de ropa, comer, deambulación y cambios de posición.

Las **Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (AIVD)** son actividades más complejas que las ABVD y su realización requiere de un mayor nivel de independencia. Se asocian a tareas que implican la capacidad de tomar decisiones y resolución de problemas de la vida cotidiana (75) (76), por ejemplo: El cuidado de los otros, cuidado de mascotas, uso de los sistemas de comunicación (teléfonos, computadores), movilidad en la comunidad, uso de medios de transporte, manejo de finanzas, cuidado de la salud (uso adecuado de medicamentos y recomendaciones médicas), mantenimiento del hogar (actividades domésticas), preparación de la comida, limpieza de utensilios usados e ir de compras.

Finalmente, las **Actividades Avanzadas de la Vida Diaria (AAVD)** son consideradas las actividades de mayor dificultad y por tanto, las más vulnerables en el deterioro cognitivo. Las AAVD representan funciones físicas y sociales que tienden a ser voluntarias y es más probable que disminuyan con la edad por razones médicas, psiquiátricas, cognitivas y sociales. Ejemplos de AAVD sociales incluyen empleo, viajar, aficiones, y participación

activa en grupos sociales y religiosos. Ejemplos de AAVD físicas incluyen ejercicio recreativo y la realización de una actividad como la carpintería y la jardinería. (77). Se ha establecido que la participación cotidiana en AAVD es un factor protector de condiciones como depresión y discapacidad, así como que reduce los índices de mortalidad. Por otro lado, la no participación en AAVD facilita procesos de deterioro cognitivo, discapacidad motora y mayor riesgo de muerte(78).

2.6 Evaluación de los dominios cognitivos

Los pioneros en neuropsicología que observaron que algunos comportamientos solían ser realizados solo por personas con daño cerebral. Tales comportamientos se conocen como signos patognomónicos y al igual que otras manifestaciones como la pérdida de alguna función motora o sensitiva, también indican que existe algún grado de lesión a nivel cerebral.

Una vez fueron identificados estas asociaciones, se hizo necesario el desarrollo de algunas pruebas neuropsicológicas que permitieran la evaluación de estos signos característicos en los pacientes con lesión. Antes de su aplicación masiva, todas estas pruebas requirieron de procesos de estandarización, validación y evaluación de la confiabilidad de las mismas. Las pruebas neuropsicológicas, presentan por tanto una relación directa con la patología del sistema nervioso central que se intenta evaluar.

Para la evaluación de los dominios cognitivos, los cuales son constructos, se requiere generalmente más de una prueba neuropsicológica, a este conjunto de pruebas se le conoce como baterías neuropsicológicas e incluyen pruebas heterogéneas capaces de estudiar una función en particular o varias funciones cognitivas, de tal manera que esta exploración múltiple, permite determinar si existe un compromiso en un dominio cognitivo en donde se haya localizado la o las funciones cognitivas que hayan resultado en puntajes

diferentes a los esperados. Los puntajes esperados provienen de un proceso de normalización en sujetos considerados cognitivamente sanos.

La validez de una gran mayoría de estas pruebas cognitivas se estableció hace varios años, mediante la comparación con evaluaciones neuroquirúrgicas, radiológicas y conductuales para establecer la validez de criterio concurrente. Actualmente muchas otras pruebas han sido diseñadas y otras tantas mejoradas para su uso en contextos y patologías del sistema nervioso central que han sido descritas con más detalle recientemente.

Las pruebas neuropsicológicas se utilizan cada vez más para describir el impacto funcional del daño cerebral en el comportamiento de una persona en la vida cotidiana y para identificar habilidades preservadas que permitan diseñar programas de rehabilitación considerando estos dominios que aún se encuentran preservados.

3. Capítulo 3: Pruebas Diagnósticas

3.1 Qué es una prueba diagnóstica

Una prueba diagnóstica podría definirse como cualquier herramienta o procedimiento que nos permita disminuir nuestra incertidumbre sobre si el sujeto a quien se aplicó tiene o no una condición; En otras palabras, es una herramienta dirigida a confirmar o descartar un diagnóstico(79).

El determinante más importante en la elección de una prueba de diagnóstico es la utilidad de la información que proporcionará. Las pruebas de diagnóstico se basan en el principio de que los individuos con enfermedad son diferentes de aquellos sin enfermedad y la prueba puede distinguir entre estos dos grupos(80).

La validez interna corresponde al grado en que los resultados de la medición se ajustan al fenómeno real que se mide; En una prueba diagnóstica, la validez interna se define como su capacidad para distinguir entre aquellos sujetos afectados por la enfermedad o condición a estudio y aquellos que no lo están.

La validez de una prueba diagnóstica está determinada por la sensibilidad (que representa su capacidad para identificar correctamente a los enfermos con un resultado positivo en la prueba) y la especificidad (o habilidad para discriminar como tales a los sanos por medio de un resultado negativo)(81).

Para conocer los valores de estos indicadores de validez interna es preciso comparar los resultados obtenidos mediante la prueba a estudio con aquellos procedentes de la aplicación del gold-standard, que resulta ser la prueba de referencia, por tanto se asume que es la prueba que mejor clasifica a los sujetos en condiciones habituales.

El gold standard, debe ser el mejor método diagnóstico disponible en el momento de la comparación con la prueba índice, que es la que se pretende validar o conocer sus características de validez, y debe ser específica para cada patología.

Para las pruebas diagnósticas se han definido unas características, las cuales permiten conocer el funcionamiento de la misma y por lo tanto calificarla entre otras pruebas disponibles, y facilitar su elección. Estas se conocen como características operativas(82) y se definen a continuación.

Tabla 4: Características Operativas de una prueba diagnóstica

	Definición	Formula (ver tabla 5)
Sensibilidad (S)	Se refiere a la agudeza de la prueba para identificar a los sujetos verdaderamente enfermos cuando esta es positiva y se expresa matemáticamente como los verdaderos positivos detectados por la prueba entre el total de los verdaderos positivos detectado por la prueba de referencia.	$(VP/VP+FN)$ o $(a/a+c)$
Especificidad (E)	Indica la proporción de sujetos sanos confirmados como tales con un resultado negativo de la prueba. Matemáticamente resulta de la proporción de los sujetos detectados como no enfermos o sin la condición por la prueba, sobre el total de los sujetos que fueron clasificados como sin la condición por la prueba de referencia.	$(VN/VN+FP)$ o $(d/b+d)$
Valor predictivo positivo (VPP)	Es la probabilidad de tener la enfermedad dado que la prueba dio positiva.	$(VP/VP+FP)$ o $(a/a+b)$

Valor predictivo negativo (VPN)	Es la probabilidad de estar sano o no tener la enfermedad dado que la prueba dio negativa.	$(VN/VN+FN)$ o $(d/c+d)$
Exactitud	Es el número de sujetos que han sido correctamente clasificados por la prueba como enfermos y no enfermos, sobre el total de sujetos evaluado con la prueba	$(a+d/a+b+c+d)$
Prevalencia	Es el número de enfermos en un momento en el tiempo sobre el total de la población de estudio	$(a+c/a+b+c+d)$

Tabla 5. Tabla de efectividad diagnóstica o tabla 2 X 2

		Prueba de referencia		
		(+)	(-)	
Prueba Índice	(+)	VP(a)	FP(b)	a+b
	(-)	FN(c)	VN(d)	c+d
		a+c	b+d	N = a+b+c+d

Existen otras características propias de las pruebas diagnósticas que facilitan la toma de decisiones, por ejemplo las curvas ROC y las razones de verosimilitud.

Las curvas de característica operativa del receptor (ROC) permiten identificar el valor de corte que minimiza tanto los falsos positivos como los falsos negativos y se construye al aplicar una variedad de valores de corte a la misma población de referencia.

Una curva ROC traza la sensibilidad en el eje Y y $1 -$ la especificidad en el eje X ($Y = S$; $X = 1 - E$)

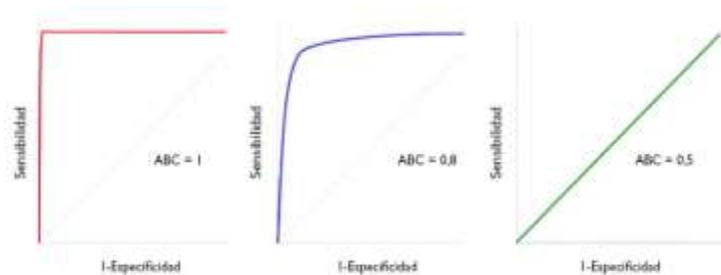
La exactitud de una prueba de acuerdo al valor del área bajo la curva según Sweet se describe como(83):

Tabla 6. Exactitud de una prueba diagnóstica de acuerdo al valor del área bajo la curva

Valor de la ABC	Interpretación
0,5 a < 0,7	Baja exactitud
0,7 a <0,9	Moderada exactitud
0,9 a 1	Excelente exactitud

Un valor adicional de la curva ROC, es que permite la comparación de diferentes pruebas mediante el cálculo del área bajo la curva. El área bajo la curva representa todos los diagnósticos correctos (VP y VN), quedando los incorrectos (FP y FN) por encima. Así, cuanto mayor es el área, mejor y más exacta será la prueba. De otra forma, una prueba perfecta es decir aquella que identifica el 100% de los sujetos sanos y el 100% de los sujetos enfermos o con la condición (S: 100% y E: 100%) tiene un área bajo la curva igual a uno. Por lo tanto, cuanto más cerca esté el área bajo la curva al valor de la unidad, mejor será la prueba.

Figura 2. Comparación de pruebas diagnósticas mediante el uso de la curva ROC



Fuente: Estrada K. Muestra la imagen de tres curvas a, b y c, de izquierda a derecha, en la primera se puede observar el resultado de una prueba diagnóstica perfecta, cuta S y E son de 100%, el valor del ABC en esta imagen será de 1. En la Imagen b, se observa una prueba con rendimiento operativo bueno, esto se concluye a partir del valor de la ABC que es de 0,8, mientras que la imagen c, cuya ABC es de 0,5, será la que peor rendimiento operativo tiene entre las tres pruebas comparadas.

Las razones de probabilidad o verosimilitud (LR) Relacionan la sensibilidad con la especificidad, comparando la probabilidad de que un resultado provenga de un enfermo respecto de un sano.

La razón de probabilidad positiva (LR +) es el número de veces que resulta más probable que un resultado positivo provenga de un enfermo respecto de un sano por lo que, lógicamente, interesa que sea un valor alto(81). Se expresa como:

$$LR + = \frac{S}{1-E}$$

La razón de probabilidad negativa (LR -) por su parte, expresa, el número de veces que es más probable que un resultado negativo provenga de un enfermo que de un sano, por lo que en este caso interesa que sea un valor bajo(81) .

Se expresa como:

$$LR - = \frac{1-S}{E}$$

3.2 Las Pruebas de tamización

La organización mundial de la salud (OMS), define tamización como “El uso de una prueba sencilla en una población saludable, para identificar a aquellos individuos que tienen alguna patología, pero que todavía no presentan síntomas” (84). Por su parte el servicio de fuerzas preventivas de Estados Unidos (The U.S. Preventive Services Task Force), puntualiza que tamización son: “aquellas acciones preventivas en las cuales se usa una prueba o examen sistematizado, para identificar a los pacientes que requieren una intervención especial”². Para cumplir con los objetivos de estas definiciones es necesario contar con instrumentos que permitan detectar esta población, a estos se les conocen como pruebas de tamización.

Las pruebas de tamización tienen unas características que deben cumplirse para garantizar su función. La prueba de detección debe ser lo suficientemente precisa para detectar la condición antes de una evaluación formal. La precisión se mide considerando la sensibilidad y la especificidad de la prueba de detección, como fue explicado anteriormente. En las pruebas de tamización se privilegia la sensibilidad sobre la especificidad, dado que una baja sensibilidad generará como resultado que algunos sujetos con la condición de interés no sean detectados y producirá una gran cantidad de falsos negativos.

Otro aspecto importante en las pruebas de tamizaje es el hecho de saber, ya sea que la prueba haya resultado positiva o negativa, la probabilidad de que el individuo tenga o no tenga la enfermedad, es decir, el valor predictivo de la prueba, y surge por el hecho de que cuando una prueba de tamización se está llevando a cabo, el estado actual del paciente se desconoce. El evaluador necesita conocer el valor predictivo de la prueba de tamización, esto es, la proporción de la población que tendrá un resultado positivo o

² Revista de Salud Pública, Print version ISSN 0124-0064, Rev. salud pública vol.15 no.2 Bogotá Mar./Apr. 2013

negativo. Para lograr lo anterior, se requiere conocer la prevalencia de la patología buscada en la población evaluada. Así pues, una prueba con un valor predictivo positivo alto, identificaría correctamente la situación de interés en casi todos los individuos que tienen la condición, y también tendría un bajo porcentaje de resultados falsos positivos(85).

Finalmente, la prueba de detección debe ser aceptable para la población y causar un grado menor de incomodidad, o ninguna, de lo contrario la participación de la población para someterse a la prueba será baja y no podría aplicarse de manera masiva como se considera debe ser aplicada una prueba de esta naturaleza.

El diseñar una nueva prueba de tamización para detectar una condición no es algo casual, sino, que responde a una serie de estudios epidemiológicos propios de cada nación, que si responden favorablemente, se pueden volver pruebas de ámbito mundial.

En términos generales, se siguen utilizando, con leves modificaciones, los requisitos propuestos por Wilson y Jurger en 1968,(86) y que son sugeridos por la OMS, para la constitución de programas que persiguen este objetivo. Ver tabla 7.

Tabla 7. Requisitos para diseñar un programa de tamización

<p>Conocimiento de la enfermedad</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Debe ser un problema importante ➤ Las etapas latentes o la sintomatología inicial deben ser detectables ➤ La historia natural de la enfermedad, incluyendo en desarrollo desde la fase de latencia a la de las manifestaciones, debe comprenderse lo suficiente.
<p>Conocimiento de la prueba</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ La prueba debe ser válida y reproducible. ➤ La prueba debe ser aceptada por la población. ➤ El proceso de búsqueda de caso debe ser continuo y no único.

Tratamiento de la enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Aceptable para los pacientes diagnosticados ➤ Disponibilidad de recursos para el diagnóstico y el tratamiento ➤ Acuerdo sobre el tratamiento de los pacientes
Consideraciones económicas	<ul style="list-style-type: none"> ➤ El costo de la detección, incluido el diagnóstico y el tratamiento, debe ser equilibrado con el resto del gasto sanitario.

3.3 El instrumento de esta propuesta

El instrumento de este trabajo, pertenece al grupo de los Test Cognitivos Cortos (TCC). Las pruebas cognitivas de corta duración (SCT, por sus siglas en inglés) son instrumentos utilizados con frecuencia y de forma rutinaria en la práctica clínica para detectar y evaluar a pacientes con trastorno cognitivo leve (TCL) o trastorno cognitivo mayor (TCM), pero esta no es su única función, también se usan para el seguimiento de los pacientes que están recibiendo algún tipo de tratamiento (87). De esta manera su función cambiará de acuerdo al momento de la historia de la enfermedad en que sea aplicado.

Generalmente, son utilizados como herramientas que permiten evaluar rápidamente la función cognitiva y encontrar signos que aumenten la sospecha diagnóstica y obliguen a una evaluación cognitiva más detallada.

Así como las pruebas diagnósticas y las pruebas de tamización tienen unas características que las definen, este particular grupo de pruebas deben poseer unas características y condiciones que garanticen una adecuada validez.

En la literatura, Carnero - Pardo(87) propone algunas de ellas, en primera medida deben tener un tiempo de administración corto. Este sin duda es la característica que define a estas pruebas; la definición de “tiempo corto” es relativa y depende tal como lo expresa Carnero-pardo, del lugar en donde se aplique la misma, de tal forma que en el escenario

de un centro especializado para la detección de trastorno cognitivo, o en la consulta especializada, un test con menos de 10 minutos para su aplicación, cumpliría el requisito técnico de “tiempo corto”, sin embargo no sucede igual si el escenario de aplicación es la atención primaria, ya que no sería compatible dado el tiempo que se ha definido para la atención en este nivel que no supera generalmente los 20 minutos.

En este caso, una prueba de corto tiempo de aplicación, no debería sobrepasar los 5 minutos incluyendo su aplicación y calificación.

Los TCC también deben ser fáciles de calificar, y requerir un uso mínimo del instrumento, la evaluación debe ser directa, objetiva e inequívoca, sin necesidad de instrucciones complejas, dispositivos, tablas o cálculos. Los TCC también deben ser aceptables, amigables para el usuario y ecológicamente válidos, en adición, Carnero-Pardo propone que un buen TCC, debe ser aplicable a todos los sujetos susceptibles de padecer la condición, independientemente de sus rasgos personales, habilidades, características sociodemográficas, étnicas o culturales así como los costos económicos de administración y materiales o gastos asociados debes ser mínimos (87).

Estas últimas características la hacen semejantes a las pruebas de tamización, que pretenden alcanzar a la mayor cantidad de población en riesgo, siendo amigables para quien aplica la prueba, como con los sujetos en quien es aplicada entre otros aspectos.

Este grupo de pruebas deben cumplir unos requisitos mínimos para considerar su uso; Esto es, los TCC, deben ser válidos y confiables. Para la validez de la prueba, se ha considerado que un buen TCC debe tener valores de S y E mayores de 0.8.

Otras características incluyen la capacidad global del instrumento de discriminar entre los sujetos sanos de los que no lo están, que se mide mediante el cálculo del área bajo la curva ROC, y, para un punto de corte específico, midiendo la exactitud diagnóstica, o el acuerdo diagnóstico, de acuerdo a la clasificación de la variable desenlace.

Respecto a esta última característica, un TCC será aceptable si la exactitud es igual o superior a 0.8 y el acuerdo diagnóstico (índice de Kappa) mayor o igual a 0.7(87).

Otro aspecto esencial de un TCC es la confiabilidad; Se dice que una prueba es confiable, si ésta es capaz de producir resultados similares bajo distintas condiciones(88) y se mide mediante la confiabilidad test – retest e interevaluador, ambas calculadas a través del coeficiente de correlación intraclass y se consideran aceptables, valores iguales o superiores a 0.8(87).

Para el caso específico de los trastornos cognitivos, un TCC será una prueba de tamización si es aplicada a población asintomática, o una prueba diagnóstica si el sujeto a quien se aplica o sus familiares perciben algún cambio en sus funciones cognitivas, en este caso el TCC cumplirá la función de aumentar la probabilidad diagnóstica de padecer un trastorno cognitivo sea leve o mayor. Desde el punto de vista clínico, tiene sentido validar la prueba para detectar sujetos con trastorno cognitivo esencialmente en estadios tempranos, es decir, TCL; con el propósito de generar intervenciones sobre los factores de riesgo y pronóstico modificables que fueron objeto de un capítulo previo en este trabajo.

3.4 Diseño de un estudio de prueba diagnóstica

El tipo de estudio más utilizado para evaluar las pruebas diagnósticas es el diseño de corte transversal, en el que se seleccionan dos grupos de individuos, un grupo que padece la condición de interés y otro sin ella. Aunque el diseño de corte transversal es el más frecuente, no es el único, y es común encontrar diseños de estudio de casos y controles o cohortes.

El uso de un diseño de casos y controles para determinar las características operativas de una prueba diagnóstica es un error metodológico si se obtienen a partir de éste, valores del rendimiento operativo distintas de la sensibilidad y la especificidad, ya que los resultados de estas características están afectados por los valores de prevalencia, que en este diseño son fijadas por los investigadores.

Los diseños de corte transversal en los estudios de prueba diagnóstica si bien son los más frecuentes no están blindados a la presencia de sesgos. En los estudios de prueba diagnóstica hay la misma vulnerabilidad a los sesgos de selección, medición y confusión que en los otros diseños, sin embargo hay sesgos que son específicos de este tipo de estudio como lo son: El sesgo de mala clasificación, sesgo de diagnóstico conocido, sesgo de verificación, de espectro, de incorporación, de revisión y sesgo por gold estándar imperfecto.

3.5 El gold estándar

Como se ha mencionado en este capítulo, para asegurar la validez de una prueba, se requiere tener un comparador que presente características operativas insuperables en el contexto en el que aplica y para la condición de interés; esta prueba es el Gold estándar o prueba de oro. El gold standard (GS) se puede definir como el mejor método disponible para determinar la presencia o ausencia de la condición de interés(89).

Aunque se reconoce la importancia de contar con una prueba de referencia con características de un gold estándar; en la práctica diaria, la verificación de los verdaderos diagnósticos, es decir, de los sujetos que verdaderamente tienen la condición de interés, mediante el GS puede resultar poco factible, ya sea por el riesgo para el paciente, la inversión en recursos humanos e institucionales, lo poco práctico de la prueba o los conflictos éticos que representa su realización. En otros casos, el GS ni siquiera está disponible.

En el caso del trastorno cognitivo, particularmente en la enfermedad de Alzheimer, el diagnóstico no se puede determinar con certeza hasta que un paciente muere y se realiza una necropsia.

En estudios epidemiológicos, donde no es posible realizar una comparación con un GS, los estudios de validación a menudo comparan instrumentos de detección con instrumentos que son imperfectos pero más precisos que el instrumento de evaluación.

La suposición clave es que es poco probable que el error de medición del GS se correlacione con el instrumento de detección.

Si se usa un estándar imperfecto como si fuera un estándar de oro, la precisión estimada de las pruebas estaría sesgada debido a una clasificación errónea la cual se conoce como “Sesgo por gold estándar imperfecto” (89). El uso de una prueba de referencia con precisión diagnóstica imperfecta puede hacer que la nueva prueba presente resultados mejores o peores de lo que realmente son, lo que a su vez impacta en la evaluación de su utilidad como una herramienta para mejorar las estimaciones de la carga de la enfermedad(90).

Aunque la falta de un GS perfecto en la práctica de investigación, no es un suceso poco frecuente, no hay un consenso sobre cuál es la mejor opción para evitar introducir sesgos en la comparación de la nueva prueba frente al estándar de referencia y evaluar la exactitud de una nueva prueba. Existen varias opciones que han sido propuestas como el análisis de clase latente o la conformación de un estándar de referencia compuesto (ERC)(91).

Un ERC combina más de una prueba de diagnóstico imperfecta con el objetivo de aumentar la precisión del diagnóstico. Si las pruebas individuales en el ERC son altamente específicas, al combinarlas y alguna de las pruebas resultase positiva, otorgaría mayor sensibilidad, que cualquiera de las pruebas por sí solas. Este método, posee la ventaja de permitir combinar pruebas de diferente naturaleza(90).

Particularmente para tamización de deterioro cognitivo, no existe una prueba que se comporte como tal en nuestro medio, MiniMental, que es la prueba más ampliamente usada en Colombia y en el mundo(19) posee serias dificultades en cuanto a su rendimiento operativo y el Montreal Cognitive assessment MoCA fue descartado como estándar de referencia, por no cumplir criterios para un GS principalmente para la

detección de sujetos con TCL y para evitar el sesgo de incorporación³ en el estudio; de allí que se haya resuelto para este trabajo, considerar el uso de una batería neuropsicológica normalizada para Colombia como Gold estándar, la cual se comporta para fines prácticos, como un estándar de referencia compuesto. Los criterios diagnósticos de TCL y TCM se establecieron de acuerdo al DSM 5.

3.6 Neuronorma, proyecto de normalización en Colombia.

Neuronorma Colombia es una batería neuropsicológica compuesta por 13 diferentes pruebas, es la primera batería completa que ha sido normalizada en Colombia, y se completó en el 2017 mediante un estudio descriptivo de corte transversal, multicéntrico en el que se incluyeron 438 sujetos cognitivamente sanos con edades comprendidas entre 50 a 90 años. Los criterios de inclusión para considerar la normalidad cognitiva en los sujetos se determinó por el desempeño en pruebas de tamización (MMSE \geq 24, Yesavage \leq 5, Queja Subjetiva de Memoria \leq 19, Lawton sin cambios significativos e Inventario Neuropsiquiátrico sin síntomas importantes) y la ausencia de antecedentes médicos de importancia.

Las pruebas que constituyen la batería son: pruebas de lenguaje (Boston Naming Test, Token Test), habilidades visuoespaciales (Figura Compleja de Rey-Osterrieth), funciones ejecutivas (las pruebas de Retención de Dígitos del WAIS-III, Cubos de Corsi, trail making test A y B (TMT A y B), test de digito- símbolo (SDMT), Test de Stroop, Torre

³ El sesgo de incorporación ocurre cuando la nueva prueba o prueba índice en su totalidad o segmentos de ella, hacen parte de la prueba de referencia.

de Londres, Winconsin Card Sorting Test y Fluidez Verbal semántica) y memoria (Free and Cued Selective Reminding Test).

Como resultado de este estudio, se cuenta con los datos normativos para diez grupos de edad y fueron analizados por subgrupos de acuerdo a variables importantes para el desempeño de las pruebas de rendimiento cognitivo como la escolaridad y el sexo.

3.7 Diagnóstico de Trastorno Cognitivo Leve y Trastorno Cognitivo Mayor bajo criterios estadísticos usando la Escala Neuronorma

En este punto, resulta indispensable considerar lo que se supone “normal” y “anormal” en las ciencias de la salud. Existen diferentes aproximaciones que definen la anormalidad en un suceso; 1. Bajo el criterio de frecuencia: Un resultado puede ser considerado anormal cuando ocurre de manera poco frecuente, es decir serán anormales los sucesos inusuales. 2. La definición de anormalidad desde la perspectiva del riesgo: En este caso se considera un resultado anormal si este puede incrementar el riesgo de malos desenlaces. 3. También se define anormalidad a la probabilidad de estar frente a una enfermedad dado que se tiene el resultado positivo de una prueba diagnóstica. Por último, 4. La definición de anormalidad en la que se considera que ante una situación dada se obtendrá un mejor resultado en salud si se aplica tratamiento que si no se practica ninguno(82).

Bajo esta última aproximación en trastorno cognitivo, se considerará anormal todo declive cognitivo que no corresponda a lo esperado por la edad y ajustado al nivel de escolaridad dado que constituye una oportunidad para intervención en los factores de riesgo modificables, así se estime la tasa de progresión de trastorno cognitivo leve a trastorno cognitivo mayor en 25 por cada 100 sujetos - año.

Siguiendo los criterios diagnósticos propuestos por el DSM 5 para TCL y TCM, y específicamente bajo los criterios de frecuencia de “normal” – “anormal” se realizó para

este trabajo la estandarización de las medidas de cada una de las pruebas normalizadas en Neuronorma Colombia; de esta forma, se lograron obtener los valores estadísticos de dispersión requeridos.

Para ello se comprobó la distribución normal de los datos y a partir de esto se calcularon las desviaciones estándar (DE) para cada puntaje. Así, todos aquellos puntajes < -1 a -2 DE fueron analizados como TCL y aquellos menores de -2 DE fueron considerados TCM.

El diagnóstico solo fue establecido si dos o más pruebas que midieran un mismo dominio presentaban disminución de sus puntajes esperados, de acuerdo a las categorías que se explicaron anteriormente.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Diseñar y validar una prueba para detección de trastorno cognitivo en la población colombiana mayor de 50 años

4.2 Objetivos específicos

- Diseñar una prueba diagnóstica tipo test cognitivo corto, mediante la búsqueda en la literatura, y reunión con expertos temáticos.
- Determinar mediante el uso de la curva ROC los mejores puntos de corte para calificación de la prueba para el desenlace trastorno cognitivo.
- Determinar el rendimiento operativo de la prueba índice frente al estándar de referencia (criterios DSM 5) para detección de alteraciones cognitivas en todo su espectro de presentación (sujetos sin trastorno cognitivo, con trastorno cognitivo Leve y trastorno Cognitivo Mayor).
- Comparar el rendimiento operativo de la prueba índice frente al MiniMental para detección de alteraciones cognitivas en todo su espectro de presentación (sujetos sin trastorno cognitivo, con trastorno cognitivo Leve y trastorno Cognitivo Mayor).
- Establecer la confiabilidad de la prueba índice en la población de estudio.

5. Capítulo 4: Metodología

El estudio ha sido desarrollado en dos fases. El diseño de la prueba índice y la validación de la prueba para la condición de interés.

5.1 Fase I

Objetivo: Diseño de una prueba diagnóstica tipo test cognitivo corto

La fase I o diseño del test cognitivo corto (TCC) fue guiada por las siguientes pasos

1. Revisión sistemática de la literatura
2. Discusión con expertos
3. prueba piloto
4. Discusión con panel de profesionales de la salud (población usuaria del TCC)

1. **Revisión sistemática:** Se requirió de la búsqueda sistemática de la literatura. Aunque no fue un objetivo de este trabajo, se presentan los detalles más importantes de la metodología y resultados de la búsqueda sistemática de la literatura. El total de los resultados responde a un producto diferente y una publicación diferente.

La pregunta que guió la búsqueda se definió cómo:

¿Cuál es el test cognitivo corto (TCC) con mejor rendimiento operativo para el diagnóstico de trastorno cognitivo leve en población mayor de 50 años?

Tabla 8. Estructura PICO

POBLACION/CONDICION	INTERVENCION	COMPARADOR	OUTCOMES	TIEMPO Y/O TIPO DE ESTUDIO

Trastorno cognitivo leve en pacientes mayores de 50 años	Test cognitivos cortos	a. Test convencionales MoCA test MiniMental test b. Otros test cognitivos	Mejor rendimiento operativo Sensibilidad, Especificidad,	Revisiones sistematicas

Se desarrolló una búsqueda en las bases de datos de *Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)*, MEDLINE® vía Pubmed®, y Epistemonikos. Para cada base se diseñó una estrategia de búsqueda de acuerdo a las recomendaciones de cada motor, que permitiera aumentar la sensibilidad de la misma (los detalles de la estrategia de búsqueda y sus resultados se encuentran en el anexo 3 de este documento).

Para completar los términos de búsqueda y evitar sesgos de selección por una búsqueda inadecuada, se hizo una lista de términos clínicos relacionados con cada elemento de la pregunta PICO (ver tabla A. Anexo 3), una vez se completó, se buscaron los términos genéricos para cada uno de ellos.

La búsqueda se guió por términos MeSH, y términos libres de acuerdo a cada elemento de la estructura PICO "(1) P: Disorder OR Dysfunctions OR Impairment OR Decline OR Deterior* OR Degenerative OR Amnestic AND Cogniti* OR Neurocognitive OR Degenerative OR Presenile, (2) Routine Diagnostic OR Screen* AND Test*, (3) C: Terminus libres: MoCA OR MiniMental OR MMSE OR Montreal cognitive assessment OR Mini – mental state examination, (4) Términos libres: Short cognitive test".

Se seleccionaron revisiones sistemáticas de los últimos 5 años, no hubo restricción por idioma. Los límites y otros detalles de la búsqueda, se encuentran en la tabla B. Anexo 3.

El criterio de tiempo se restringió a 5 años, ya que se consideró que una revisión sistemática luego de ese tiempo se encuentra desactualizada y requeriría de una búsqueda individual de estudios, y con el fin de evitar la inclusión de estudios muy antiguos, cuyos criterios diagnósticos de TC difirieran considerablemente de los establecidos en este trabajo, lo que dificultaría la comparación y selección para el contexto actual.

Los estudios fueron seleccionados por título y abstract, y en una fase posterior por texto completo.

Los estudios incluidos fueron sometidos a extracción de datos mediante el uso de un formato estandarizado diseñado en formato Excel, los datos extraídos fueron: Autor, año de publicación, tipo de TCC (singular o compuesto), prueba de referencia o Gold estándar, criterios diagnósticos con los que se definió trastorno cognitivo, características operativas (S, E, LR+, LR- y otras si estaban disponibles: valores predictivos positivos y negativos, con sus respectivos intervalos de confianza), prevalencia de la condición en el estudio.

Los estudios seleccionados fueron evaluados con la herramienta AMSTAR 2 para determinar la calidad metodológica de los mismos.

Los resultados fueron resumidos en una tabla de datos de acuerdo a las características operativas de los estudios reportados.

La selección de los componentes para la prueba índice de este estudio, se basó en el resumen de los hallazgos de la revisión de la literatura, para ello se respondieron las siguientes preguntas:

- I. ¿Cuáles son los dominios cognitivos a evaluar?
- II. ¿Cuán precisa es la prueba en su tarea de diagnóstico?

III. ¿Cuál es el tiempo medio de aplicación de las subpruebas?

IV. ¿Cuáles son los recursos necesarios para su aplicación?

V. Complejidad en la interpretación

2. Discusión con expertos

La discusión de las subpruebas que integraron el test cognitivo corto seleccionadas en el punto anterior, fue sometida a revisión en sesiones de discusión con dos expertos en trastorno cognitivo con amplio reconocimiento en el ámbito nacional (PM y FL), las sesiones de discusión originaron el documento inicial que contenía el TCC.

Una vez se completó el primer documento, se sometió a una nueva discusión en sesiones grupales conformadas por Neuropsicología (KB, FC, MJ, AD, CF), Neurología (OM), Medicina General (EV, VC, NB), Internos medicina y médicos en formación (VD).

Para la construcción del TCC se consideraron las características de los TCC definidas por Carnero-Pardo(87) y se integraron las recomendaciones en el diseño del instrumento.

3. Prueba piloto

Se planeó una prueba piloto con la aplicación del TCC a 20 participantes, en el piloto se recogieron datos en relación a:

- La ruta para aplicación: Donde se definió en que momento del estudio el participante debía desarrollar el test.
- Tiempos de aplicación: Se calcularon valores del tiempo que tardó en aplicarse el test a todos los participantes en el piloto.
- Comprensión de los enunciados para el evaluador y el paciente: Se registraron notas sobre las dificultades de los médicos a cargo de la aplicación del TCC en la lectura e interpretación de los enunciados, así como dificultades en la comprensión por parte de los participantes del piloto.
- Registro de dificultades en la aplicación: Se registraron otras dificultades en la aplicación como espacios disponibles para el dibujo y organización de los enunciados en la hoja de evaluación.

4. Discusión resultados de la prueba piloto

Se programó una sesión para la discusión de los resultados al término de la aplicación del test en la prueba piloto, el grupo de discusión estuvo conformado por Neuropsicología (KB, FC, MJ, AD, CF), Neurología (OM), Medicina General (EV, VC, NB) e Internos medicina y médicos en formación (VD). Como resultado de esta reunión se realizaron los ajustes del instrumento y se generó el instructivo de aplicación.

5.2 Fase II

Validación de una prueba para detección de trastorno cognitivo leve y diagnóstico de TCM en población colombiana.

5.2.1 Diseño

Estudio de corte transversal de pruebas diagnósticas ensamblado en una cohorte prospectiva.

5.2.2 Población y lugar

La población blanco del estudio son los sujetos colombianos mayores de 50 años.

La población de estudio, la constituyeron los sujetos colombianos mayores de 50 años, residentes en Colombia para el periodo de estudio (2017-2018), que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, y que decidieron voluntariamente participar y aportaron su consentimiento.

5.2.3 Criterios de inclusión

- Adultos mayores de 50 años, nacidos y residenciados en Colombia

5.2.4 Criterios de exclusión

- Enfermedad psiquiátrica grave o no controlada confirmados por un psiquiatra: específicamente se excluyeron pacientes con esquizofrenia, depresión mayor, trastorno afectivo bipolar, Trastorno de ansiedad.
- Alcoholismo o consumo de drogas actual
- Trastorno cognitivo diagnosticado en la infancia (retardo mental)
- Antecedente de trauma craneoencefálico severo
- Enfermedades endocrinas no controladas: diabetes mellitus e hipotiroidismo*
- Enfermedad neurológica conocida: epilepsia, hidrocefalia o tumores cerebrales, así como antecedente de evento cerebrovascular mayor.
- Población no escolarizada**

* En el estudio, los sujetos con hipotiroidismo sin suplencia fueron excluidos, ya que se consideró podían afectar los resultados de la evaluación de confiabilidad de la prueba índice al obtener resultados psicométricos que podían variar luego de iniciar la suplencia con hormona tiroidea y que podían ser interpretadas como una falsa variabilidad del instrumento en evaluación.

** Se decidió no incluir población no escolarizada como un proxy de analfabetismo, ya que aunque es posible encontrar sujetos sin escolaridad y que desarrollen la habilidad de leer y escribir, consideramos que comprobarlo requeriría de pruebas formales, lo que podía retrasar la selección de participantes.

5.2.5 Muestreo y tamaño de la muestra

Se realizó un muestreo a conveniencia y de manera consecutivo de los sujetos que asistieron a valoración en el centro de atención y que cumplían los criterios de selección.

Los sujetos asistían de manera voluntaria luego de una invitación realizada a través de diferentes medios (radial, internet (Unimedios)), invitación directa en instituciones como asociaciones de pensionados y voz a voz).

El tamaño de la muestra fue calculado para cada objetivo de la segunda fase, y se usaron los parámetros de prevalencia del trastorno cognitivo (39,4%), dato conglomerado que se encontró en la literatura para Colombia (42), Sensibilidad (90% o mayor), Especificidad 82% o mayor), nivel de confianza del 95% y un margen de error del 7% considerada de acuerdo al juicio del investigador.

Con las formulas presentadas a continuación(92), se realizó un análisis de sensibilidad de acuerdo a los rangos de S y E que cumplieran los criterios sugeridos para un TCC de buenas características, estimándose un tamaño de muestra para hallar tanto la sensibilidad como la especificidad de la prueba índice de 200 sujetos (n Sensibilidad < o =176; n especificidad < o = 193), que incluyeron todo el espectro de la condición.

$$n_{Se} = \frac{Z_{\frac{\alpha}{2}}^2 \widehat{Se}(1 - \widehat{Se})}{d^2 \times Prev} \quad n_{Sp} = \frac{Z_{\frac{\alpha}{2}}^2 \widehat{Sp}(1 - \widehat{Sp})}{d^2 \times (1 - Prev)}$$

Donde:

nSe: tamaño de la muestra para estimar sensibilidad

nSp: tamaño de la muestra para estimar especificidad

Se: sensibilidad

Sp: especificidad

Z: a partir de un nivel de confianza del 95%

d: la precisión de la estimación, predeterminada a juicio del investigador

Para la comparación de la prueba índice, frente a MiniMental que es la prueba de tamización usada en Colombia, se generó una hipótesis de diferencia entre la S esperada de la prueba índice P0: 90% y la S de MiniMental reportada en la literatura para TCL(93) P1: 71% y para E0: 82% y E1: 74%, un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 80% de la siguiente manera:

$H_0 : Se = P_0$ versus $H_1 : Se \neq P_0$ (or $Se = P_1$)

$$n = \frac{\left[Z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{P_0(1 - P_0)} + Z_{\beta} \sqrt{P_1(1 - P_1)} \right]^2}{(P_1 - P_0)^2}$$

Donde,

n: es el tamaño de la muestra para la diferencia de proporciones(S o E) entre la prueba índice y la prueba de comapración(MMSE)

P0: es la proporción de la prueba índice (S o E)

P0: es la proporción de la prueba de MMSE (S o E)

Z α /2: para un alfa de 0.05

ZB: error Beta del 20%

Parámetros TCL: Sensibilidad CATEST > =90% ; Sensibilidad MMSE 71%

Parámetros TCM: Sensibilidad CATEST > =95%; Sensibilidad MMSE 81%

Con base en lo anterior se calculó un tamaño de muestra para las diferencia de sensibilidad y especificidad, ambos tamaños de muestras están contenidos en el tamaño de muestra para determinar la validez de la prueba índice (200 sujetos). Total TCL: 67; Total TCM: 83

La muestra de los 200 sujetos, se constituyó de tal manera que intentara simular artificialmente la prevalencia de la condición con la que se calculó el tamaño de la muestra, que es la reportada en la literatura.

El tamaño de muestra para el cálculo de la confiabilidad se estableció utilizando valores esperados entre 0,75 a 0,9 del coeficiente y un nivel de confianza del 95% , se definió una muestra entre 70 a 400 sujetos.(94)

5.2.6 Evaluación médica

Se realizó una evaluación clínica neurológica. Se completó la revisión de la historia clínica personal, el examen mental y neurológico, las pruebas de detección cognitiva (MiniMental MMSE 2, Inventario Neuropsiquiátrico) y las escalas de funcionalidad (escala de Lawton y Brody), así como la revisión de pruebas como el perfil lipídico, glucosa, pruebas tiroideas, niveles de vitamina B12 y ácido fólico, pruebas de función hepática y renal y serología VDRL.

En los participantes con resultados anormales en pruebas de detección cognitiva, se solicitó una imagen cerebral mediante resonancia magnética y se revisó en una consulta durante el seguimiento.

5.2.7 Evaluación neuropsicológica (NP)

Se usó la batería NP de diagnóstico de Neuronorma-Col que consta de las siguientes pruebas (1) pruebas de lenguaje (Boston Naming Test, Token Test), (2) habilidades visuoespaciales (Rey-Osterrieth Complex Figure), (3) atención y funciones ejecutivas (WAIS-III Digit Retention test) Corsi Cubes, trail making test A y B (TMT A y B), prueba de dígito símbolo (SDMT), prueba Stroop color-palabra, prueba de Torre de Londres, Wisconsin Card Sorting Test y fluidez verbal) y (4) memoria (prueba de recuerdo selectivo, libre y con claves).

5.2.8 Clasificación diagnóstica de los participantes

La clasificación cognitiva se determinó a través de una reunión de consenso multidisciplinaria que incluyó (neurología, neuropsicología y neurocientífico); Se utilizaron los criterios para clasificar el trastorno cognitivo del DSM 5 y se revisaron las pruebas de NP, la historia médica y social, el funcionamiento diario, los síntomas cognitivos informados y los hallazgos de neuroimagen.

Criterios psicométricos:

- **Funcionamiento normal:** Los criterios para el rendimiento normal fueron (1) no más de una prueba con puntajes más bajo de lo esperado dentro de un dominio cognitivo y (2) no más de dos puntajes menores de lo esperado en varios dominios. El umbral de desempeño fue definido hasta 1.0 desviación estándar (DE) ajustados por edad y escolaridad.
- **Trastorno cognitivo (TC):** Los criterios NP para TCL incluyeron puntajes en al menos dos pruebas individuales dentro de un dominio cognitivo, mayores de 1.0 DE por debajo de los valores esperados por nivel educativo y edad y hasta 2 DE. TCM incluyó puntajes en al menos dos pruebas individuales dentro de un dominio cognitivo mayor que 2.0 SD por debajo de los valores esperados.

5.2.9 Variables

La definición operativa de las variables se presenta como anexo en este documento. Ver anexo 4

Tabla 9 Variables de caracterización clínica y sociodemográfica

Características sociodemográficas	Factores de riesgo
Edad Sexo Estrato socioeconómico Años de escolaridad Profesión Convivencia Lugar de procedencia Estado civil	Hipertensión Diabetes mellitus Tabaquismo Sedentarismo Depresión Dislipidemia Antecedente familiar de TCM

Tabla 10. Variables psicométricas

Variables psicométricas	Variables de la prueba índice	Variables diagnosticas
<p>pruebas de lenguaje Boston Naming Test Token Test</p> <p>Habilidades visuoconstructivas Figura Compleja de Rey-Osterrieth</p> <p>Funciones ejecutivas las pruebas de Retención de Dígitos del WAIS-III, Cubos de Corsi, Trail making test A y B (TMT A y B) Test de digito- símbolo (SDMT) Test de Stroop Torre de Londres Winconsin Card Sorting Test Fluidez Verbal</p> <p>Memoria Free and Cued Selective Reminding Test</p> <p>Screening test MiniMental MMSE Inventario neuropsiquiatrico Yesavage Lawton Modificado Queja subjetiva de memoria</p>	<p>Test de recobro Test del reloj Test de fluidez verbal Tiempo de aplicación</p>	<p>Trastorno cognitivo Leve Trastorno cognitivo Mayor Sujeto cognitivamente sano</p>

5.2.10 Procedimiento

Se realizó una invitación a la comunidad general y a grupos de población d interés como asociaciones de pensionados. Se recibieron por correo electrónico y teléfono todas las solicitudes de sujetos interesados en participar, y en las reuniones con asociaciones de pensionados se recibieron por escrito.

Durante el proceso de asignación de cita para ingreso al estudio, fueron entrevistados por un investigador quien mediante una lista de chequeo confirmó que no presentaran criterios de exclusión.

Durante la primera visita los participantes fueron recibidos en todos los casos por un médico (3 generales y 4 en formación), quien realizó la aplicación de la prueba índice. Para este proceso, los evaluadores recibieron capacitación sobre la aplicación del instrumento y no conocían ningún detalle sobre el paciente en el momento de la aplicación.

Posteriormente los participantes fueron evaluados por un médico entrenado en detección de trastorno cognitivo y con experiencia (2 médicos) quien confirmaba la idoneidad del sujeto para continuar en el proyecto a partir de los criterios de selección, durante este proceso se aplicó el primer comparador MMSE®.

Los sujetos que cumplieron con los criterios de selección, fueron citados a una siguiente valoración que fue llevada a cabo por neuropsicología para aplicar la batería del Neuronorma Colombia (6 profesionales). Previo a este proceso cada profesional de neuropsicología recibió entrenamiento en la aplicación de las pruebas, para asegurar la homogeneidad en la aplicación y disminuir el riesgo de introducción de sesgos por el evaluador.

Cada uno de las evaluaciones fue llevada a cabo ciega al diagnóstico probable del participante, una reunión posterior con todos los evaluadores de los sujetos fue necesaria para la confirmación del diagnóstico.

Al terminar los tres procesos se llevó a cabo una reunión de consenso clínico que estuvo conformada por 6 investigadores. Cinco de ellos participantes en la evaluación de los sujetos (2 médicos y 3 neuropsicólogos) y un experto en trastorno cognitivo, neurólogo quien no conoció los resultados de la evaluaciones hasta su presentación para consenso.

Para la determinación de los diagnósticos se usó en todos los casos criterios estadísticos de acuerdo al DSM 5.

Los datos para la evaluación de confiabilidad del instrumento, fueron recogidos posteriormente en un periodo entre 3 a 6 meses luego del consenso diagnóstico. Para esto los sujetos fueron citados a una sesión de psicoeducación sobre modificación de factores de riesgo y entrega de los resultados de la valoración cognitiva. Para la aplicación de la prueba índice en este periodo, fueron designados médicos generales y médicos en formación.

5.2.11 Análisis

Se realizó el análisis estadístico correspondiente a la descripción de los sujetos de la muestra, para ello se usaron medidas de frecuencia relativa, frecuencia absoluta, medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Todos los datos sociodemográficos y variables clínicas, tuvieron un análisis de acuerdo a la naturaleza de la variable y la escala de medición en la que los datos fueron obtenidos.

Se generaron categorías de análisis como: Subtipo de diagnóstico (Cognitivamente sano, TCL y TCM) y sexo (femenino y masculino) para el análisis descriptivo de las variables clínicas y sociodemográficas. La edad fue considerada una variable importante en nuestro análisis, por la inclusión de población desde los 50 años que es una apuesta de este estudio, por lo que fue analizada en categorías: 50-65 años(categoría de edad poco reportada en la literatura), >65 a 75 años(la edad en que se empieza a hacer el diagnóstico de trastorno cognitivo tradicionalmente en los estudios en la literatura) y >75 años(la edad en que se nota un aumento del riesgo de desarrollar trastorno cognitivo).

La prueba también se analizó de acuerdo a los puntajes en cada uno de los enunciados que la componen, se presentaron los resultados de toda la muestra y por categorías diagnósticas.

Se promediaron los datos de tiempo para la aplicación de la prueba índice, se hizo análisis por subgrupo de acuerdo a: tiempo de ejecución de la prueba en sujetos cognitivamente sanos, con trastorno cognitivo leve y con trastorno cognitivo mayor.

Se calculó la prevalencia de la condición: trastorno cognitivo, TCL Y TCM.

Para determinar la validez de la prueba índice, se realizó la curva ROC, se comprobó la distribución de los resultados de exactitud de la prueba y de mala clasificación para los resultados TCM y TCL, una vez se comprobó distribución no paramétrica, se realizó la curva con el comando roctab (STATA®) (curva no paramétrica), a partir de la cual se escogió el punto de corte para la calificación de la prueba, de acuerdo al mejor rendimiento operativo que ofreciera la prueba para detección de trastorno cognitivo(95).

Para la selección de punto de corte, se obtuvieron los valores de rendimiento de la prueba en cada punto de corte de acuerdo a la salida del programa STATA con el comando roctab, se realizó un análisis de sensibilidad, replicando diferentes escenarios de acuerdo a los puntos de corte y se establecieron como criterios de selección de los puntos de corte, el punto donde el *odds ratio* diagnóstico (DOR) y el Youden adquirieron su mayor valor, así como el mejor valor de sensibilidad (para TCL) y especificidad (para TCM) luego de la evaluación de la exactitud basado en la prevalencia y el valor de mala clasificación.

Se calculó el área bajo la curva ABC (Cálculo del Área bajo la curva convencional y mediante bootstrap – 1000 replicaciones) en donde se confirmó la distribución no paramétrica.

A partir de los puntos de corte seleccionados, se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y exactitud de la prueba índice. Adicionalmente, se calcularon las razones de verosimilitud. Cada uno de los resultados, fue presentado con su respectivo intervalo de confianza IC 95%.

Dada la conformación de la muestra con sujetos con TCL y TCM, se calculó un segundo punto de corte que permitiera la clasificación de sujetos con trastorno cognitivo mayor siguiendo los mismos criterios que para TCL. Se presentan los datos del rendimiento operativo de la prueba para este punto de corte, con sus respectivos intervalos de confianza CI 95%.

Para la comparación del MiniMental Vs la prueba índice, se propuso una prueba formal de hipótesis a dos colas, comparando la sensibilidad de ambas pruebas, que fue la proporción que resultó de interés dado el propósito del test (detección).

$H_0 = \text{Sensibilidad test índice} = \text{Sensibilidad MiniMental}$

$H_1 = \text{Sensibilidad test índice} \neq \text{Sensibilidad MiniMental}$

De igual forma se estableció la comparación a partir de los valores de exactitud de ambas pruebas (prueba índice Vs MMSE). Para ambas hipótesis se definió un valor de $P < 0.05$ para considerar diferencias estadísticamente significativas entre las proporciones evaluadas.

No se consideró la comparación mediante las áreas bajo la curva, por la tendencia a sobre estimar la exactitud por parte de este valor (ABC) y adicionalmente porque se usaron para MMSE los valores reportados en la literatura como puntos de corte para el diagnóstico de

TCL y TCM(26 y 24 respectivamente), por lo tanto se usó la exactitud de la prueba en esos puntos de corte para la comparación con la prueba índice.

Por último, para evaluar la confiabilidad se calcularon a través del coeficiente de correlación intraclase (96) los valores de correlación interevaluador, y la confiabilidad test – retest.

El análisis se realizó con el software estadístico STATA® V.13

5.2.12 Prevención de sesgos

Los estudios de pruebas diagnósticas son susceptibles a sesgos asociados a la selección de los participantes del estudio, la aplicación y la interpretación de la prueba índice, la aplicación e interpretación del estándar de referencia, o asociadas al flujo y tiempos de seguimiento de los pacientes(97).

Para evitar la inclusión de sesgos en el estudio, fueron planeadas desde el inicio estrategias con este objetivo.

Sesgos de selección: para el estudio se utilizó una muestra consecutiva de pacientes, que conformaron una cohorte; los sujetos provenían de distintas fuentes tanto de la comunidad como de centros que reúnen adultos mayores(asociaciones de pensionados), todos los sujetos que no presentaran criterios de exclusión fueron valorados. Dado que no se conocían el estado previo del sujeto, solo hasta después del consenso diagnóstico, los sujetos fueron asignados a una base de datos donde se cuantificaba cuantos pacientes tenían cada categoría diagnóstica, esto fue importante en el estudio, con el fin de mantener la prevalencia que se estableció de acuerdo a las estimaciones reportadas en la literatura. Solo los pacientes sin ninguna escolaridad fueron excluidos considerando que esta población requiere de evaluaciones diferentes a la población escolarizada. Se consideró incluir en el estudio cualquier grado de escolaridad, luego de completar un año.

Adicionalmente se incluyeron sujetos que representaran todo el espectro de la enfermedad, considerando todas las etiologías de trastorno cognitivo mayor y trastorno cognitivo leve. Los sujetos que tuvieron sospecha de depresión, fueron remitidos a un especialista en psiquiatría para valoración. Con el concepto de psiquiatría se decidió si considerar o no al sujeto para su inclusión. Solo fueron excluidos aquellos sujetos con diagnóstico de trastorno depresivo mayor confirmado por psiquiatría.

Sesgos de verificación: Sin excepción, todos los sujetos del estudio fueron evaluados con la prueba índice y el estándar de referencia.

Sesgos de interpretación de la prueba índice: para evitar que se incluyeran sesgos en la calificación de la prueba índice, existió un instructivo producto de la primera fase o fase de diseño de la prueba índice, adicionalmente los médicos generales contaban con entrenamiento en la prueba para garantizar que se aplicara de la misma manera a todos los pacientes. Por último la prueba se aplicó en todos los casos sin conocer el diagnóstico en los pacientes, dado que fue planeada la aplicación de la prueba como primer proceso de evaluación del paciente, sin que este hubiese sido evaluado antes por neurología ni neuropsicología.

Sesgos de sospecha diagnóstica: Los evaluadores que aplicaron la prueba índice fueron médicos generales, mientras que los evaluadores que aplicaron el estándar de referencia fueron neuropsicólogos. La aplicación de las pruebas de referencia se hizo a ciegas del resultado de las valoraciones previas. Solo hasta la reunión de consenso fue posible reunir los datos de cada valoración y evaluarlos de acuerdo a los criterios estadísticos.

Sesgos en el flujo y en el seguimiento: El proceso se definió bajo una estructura serial de valoraciones que no sobrepasaban las 2 semanas entre ellas.

En una primera consulta el sujeto era valorado por medicina general, posterior a esto una cita con los expertos clínicos en trastorno cognitivo, y en una segunda evaluación fueron valorados por neuropsicología.

Sesgo de incorporación: Ninguno de los elementos de la prueba índice estuvo contenido en las pruebas que conformaron el estándar de referencia compuesto. Evitando así la sobre estimación de las características operativas de la prueba índice.

Durante algunos procesos del estudio fue requerida la aplicación de pruebas de tamización como el MoCA con quien se comparten elementos, para esto fue acordado la aplicación una única vez de las pruebas que se repetían, y fue hecha mediante la aplicación de la prueba índice. En ninguno de los casos fue utilizado MoCA como criterio para definir un diagnóstico en este estudio.

Sesgo por gold estándar imperfecto: En este caso se consideró un gol estándar compuesto aceptada por consenso (Criterios DSM 5) a partir del cual se determinó la validez por conformidad.

Otros sesgos: para evitar sesgos que subestimaran los valores de confiabilidad, en la evaluación test-retest e interobservador, por el efecto de aprendizaje de la prueba, algunos elementos de la prueba fueron duplicados como el caso de la prueba de fluidez verbal que fue probada con la letra "P" en la primera aplicación y con la letra "M" en la segunda aplicación.

5.3 Consideraciones Éticas

El presente estudio fue clasificado como de riesgo mínimo según la resolución 8430 del 4 de octubre de 1993, y no representó riesgo para los sujetos de investigación ya que se realizó mediante la aplicación de valoraciones que no modificaron variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos.

Los datos fueron recolectados bajo la modalidad de consultas rutinaria de atención de los sujetos de investigación luego de la firma del consentimiento informado en todos los casos por el participante o el cuidador principal o representante legal en los casos donde se participante tuvo trastorno cognitivo(TCM), cumpliendo con los principios éticos de respeto por las personas, beneficencia y justicia de acuerdo con el informe de Belmont y las declaraciones éticas de Helsinki.

Fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia mediante el acta de evaluación N 011-184-17.

5.4 Declaración de conflicto de interés

Tanto el investigador principal, como los evaluadores y demás miembros del equipo de investigación que participó en este estudio, declaran no tener ningún conflicto de interés.

Los permisos para el uso de los instrumentos aplicados en el estudio que requerían autorización (MMSE-2 ® PARinc. Psychological Assessment Resources, Inc) fueron solicitados y pagados los respectivos derechos de autor.

6. Capítulo 5: Resultados

6.1 Fase I

6.1.1 Resultados de la revisión sistemática

La búsqueda arrojó 2294 estudios luego de remover duplicados, los cuales fueron revisados por un investigador entrenado para la selección por título y abstract, 12 artículos se revisaron en texto completo, encontrando como resultado 6 artículos que cumplieron los criterios de selección y se incluyeron en los resultados. Los detalles del proceso de selección se observan en el diagrama PRISMA en el anexo 5.

Tabla 11. Búsqueda de la literatura y resultados

FECHA DE LA BUSQUEDA	<i>Marzo 2016 - actualización 20 de octubre 2017</i>
BASES DE DATOS CONSULTADAS	<i>MEDLINE(via Pubmed),Cochrane, Epistemonikos</i>
TERMINOS USADOS	Ver anexo 3. Tabla B
ESTRATEGIA DE BUSQUEDA	Ver anexo 3. Tabla B
TIPO DE ARTICULOS Y LIMITES	a. Revisiones sistemáticas de pruebas diagnósticas, <i>*Límite 2012 a 2017</i> <i>*Eliminar duplicados (Remove duplicates)</i>
PERIODO BUSCADO	últimos 5 años
FILTROS	
RESULTADOS	6 revisiones sistemáticas que cumplieron todos los criterios definidos en la búsqueda (ver artículos incluidos en anexo 3 - C)

A partir de los estudios seleccionados y luego de ser evaluados en su calidad metodológica con la herramienta de AMSTAR 2, se procedió a discutir con los expertos (Neurología, neuropsicología, experto en trastorno cognitivo), la construcción de la prueba índice.

Se seleccionó la prueba de recobro, para evaluación del dominio de la memoria, dado que fue la prueba singular que mostró la mayor sensibilidad y especificidad para la detección de TCL(98, 99) (Anexo 3, Tabla D resultados revisión sistemática), el TCL de tipo amnésico de un solo dominio representa tan solo el 30% de los TCL, y los que se presentan con mayor frecuencia(mayor del 60%), suelen ser los TCL amnésicos multidominios, por tal razón se consideró aumentar la sensibilidad para la detección de sujetos con trastorno cognitivo, realizando un test compuesto que evaluara todos los dominios, acatando las recomendaciones para el diseño de TCC de Carnero-Pardo(96).

Se seleccionaron 2 pruebas más, que permitieran alcanzar este objetivo a partir de sus características operativas (Anexo 3 Tabla D), por lo que se construyó el instrumento a partir de 3 pruebas simples: La prueba de recobro inmediato, el test del reloj y la prueba de fluidez verbal de tipo fonológico. (Anexo 6).

Se definieron los dominios cognitivos a evaluar de la siguiente manera:

La prueba de recobro inmediato, conformado por una lista de 5 palabras, que permite evaluar la memoria a corto plazo episódica y las funciones atencionales durante el primer ensayo. En la prueba se le pide al sujeto que repita 5 palabras durante dos ensayos, y luego de un corto periodo de tiempo, con elementos distractores, se le pide recordar las 5 palabras. El recobro debe hacerse de manera espontánea.

El test del reloj requiere diferentes habilidades cognitivas, que incluyen la comprensión auditiva y visual, la atención, las capacidades visuoespaciales, la conceptualización abstracta y el control ejecutivo. Durante la prueba de dibujo del reloj, se les pide a los participantes que dibujen un reloj que tenga todas sus partes e indicar sobre el mismo las 11:10. No hay un límite de tiempo para esta prueba.

La prueba de fluidez fonológica se aplica en un tiempo de 1 minuto, tiene un carácter restrictivo de tipo fonológico, para la producción de palabras limitando el inicio de las mismas a una letra que se indique al dar la instrucción de la prueba, es por esta razón que se requiere de las funciones ejecutivas para su cumplimiento.

Para la prueba índice se estableció el uso de 2 letras “M” y “P”, la doble selección se realizó para prevenir sesgos a partir del aprendizaje de la prueba durante la aplicación serial para las pruebas de confiabilidad test-retest e inter-observador.

Antes de definirse la prueba en su formato final, fue sometido a un piloto aplicándose a 20 sujetos que representaran todo el espectro de la condición de interés TCL y TCM, a partir de los resultados del estudio piloto se creó el instructivo para la aplicación de la prueba índice.(Anexo 6 - Instructivo)

La prueba índice, se calificó de 0 a 21, dejando un puntaje de 0 a 15 a las pruebas que evalúan memoria y atención mediante la prueba de recobro, a diferencia de lo reportado en la literatura en pruebas de este tipo, se consideró por el grupo cuantificar los puntajes de los ensayos como mediciones indirectas de la atención y memoria de trabajo. Cada palabra recordada en cada uno de los intentos tiene un valor numérico correspondiente a la unidad.

La prueba del reloj se calificó de acuerdo a validaciones en otros estudios(100), y siguiendo un modelo simple se asignó una puntuación que puede tomar valores de 0 a 3, siendo 3 el valor que indica el mejor desempeño en la prueba.

Por último la prueba de fluidez verbal fonológica, al que se le asignó una calificación numérica binaria de 0 o 3, siendo 3 el valor otorgado si el número de palabras registradas en un minuto es igual o mayor a 13.

6.2 Fase II

6.2.1 Validación de la prueba índice - TCC

Para el estudio fueron evaluados 339 pacientes entre marzo de 2016 y noviembre de 2017, de los cuales 200 conformaron la muestra, (ver detalles en el flujograma de participantes figura 4). La prevalencia de trastornos cognitivos en la muestra fue de 51%(IC95% 44.1-57.9) con una prevalencia de 32%(IC95% 25.5-38.5) para TCL y 19%(IC95% 13.6-24.4) de TCM de acuerdo a los criterios pre-establecidos.

Aunque no se definió en el protocolo, 13 pacientes (pacientes 201-213) que cumplieron los criterios de inclusión (4 con TCL y 9 con TCM), no fueron incluidos, para evitar aumentar la prevalencia de la condición durante el proceso de validación de la prueba. No se comprometió la selección consecutiva de los sujetos en el muestreo.

La etiología probable del TCM, también fue especificada en el estudio encontrando que La etiología neurodegenerativa y vascular conformaron el 67% de los casos con TCM, etiología mixta (Vascular y neurodegenerativa primaria) en el 21% de los casos, vascular 10.5%, tipo Alzheimer 21%, Demencia frontotemporal 21% (Variable frontal 7 y Afasia Primaria Progresiva 1 caso), en el 26.31% de los casos de TCM no fue posible establecer la etiología más probable.

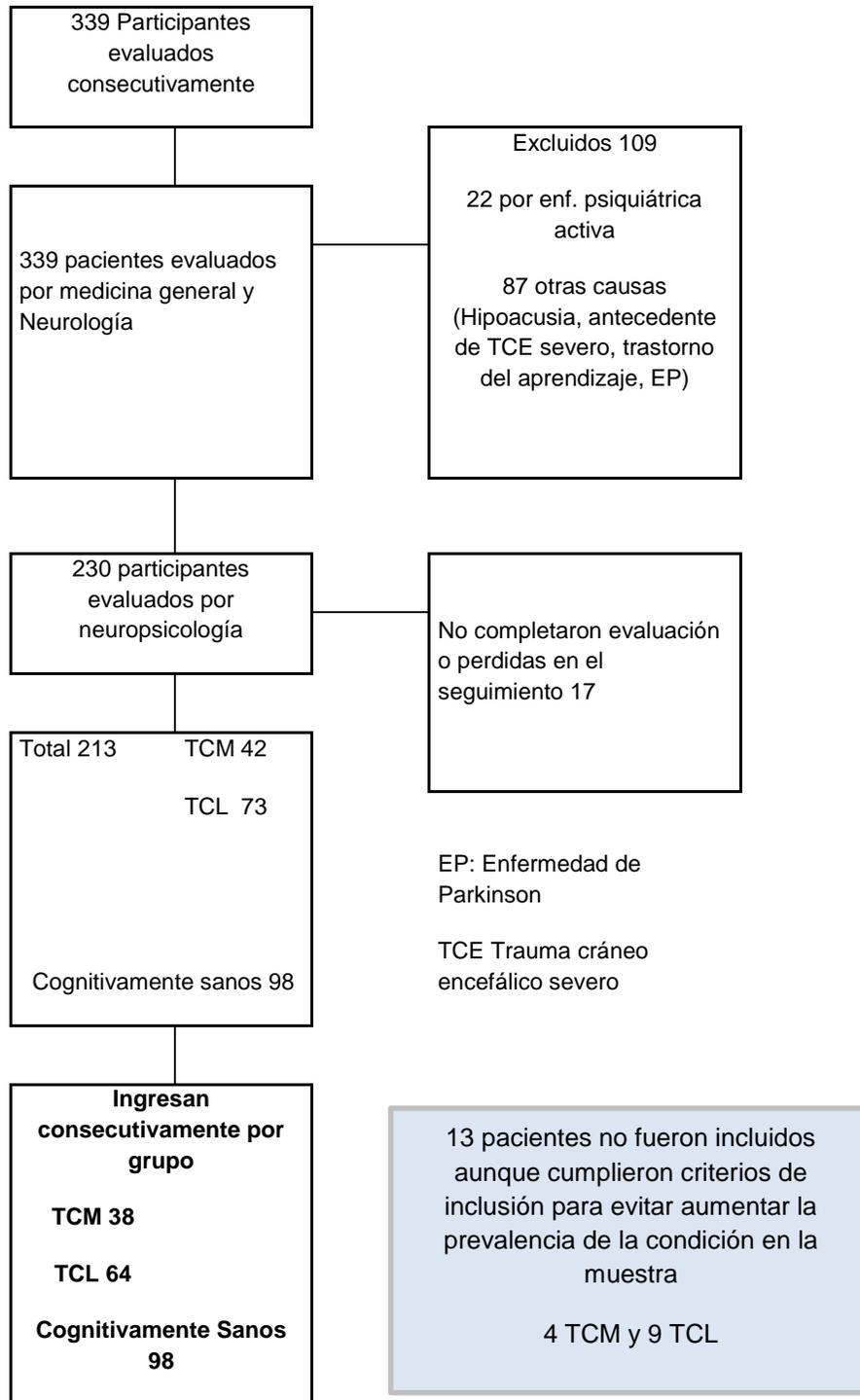


Figura 3. Flujograma de pacientes en el estudio y conformación de la muestra

La muestra del estudio estuvo conformada predominantemente por mujeres (67%) y la edad promedio de los participantes fue de 66.53 años con una desviación estándar de 8.84 años, no hubo diferencias entre las edades por sexo en el estudio teniendo los hombres un promedio de 66.65 años (IC95% 64.25-69) y las mujeres 66.5 años (IC95% 65-67.9).

La muestra tuvo representación en cada categoría de edad, encontrando sujetos en el rango de los 50 a los 92 años, encontrando que el grupo de los participantes entre 50 a < 65 años tuvo la mayor representación con un 42%, seguido del grupo de 65 a 75 años (41%) y los mayores de 75 años con el 17% (figura 5).

Figura 4. Frecuencia de edad por categorías

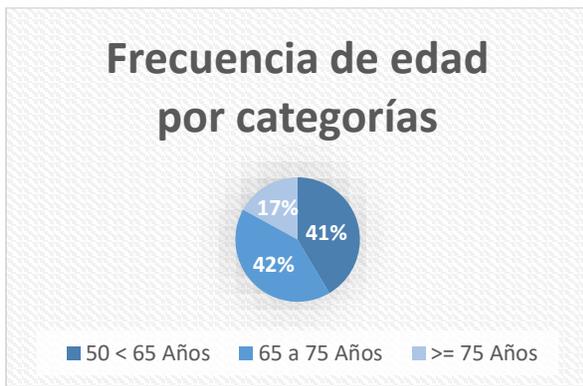


Figura 5: Frecuencia de edades por categorías de menor a mayor riesgo, se encuentra mayor proporción de sujetos en la muestra entre 50 a < de 65 años, siendo esta la categoría que menor riesgo representa; también se observa menor proporción de participantes en la categoría de mayores o igual a 75 años, que corresponde al mayor riesgo para desarrollar trastorno cognitivo de acuerdo a lo reportado en la literatura.

Con respecto al nivel educativo de los participantes del estudio, se encontró una mediana de 16 años, con un rango amplio que cubría sujetos con 1 hasta 29 años de escolaridad. Con respecto al estado civil, el 45% de los participantes se encontraba casado o en unión libre al momento del estudio, un número importante de sujetos, 14 y 12%, tenían el estatus de soltero o viudo respectivamente. Las características sociodemográficas de la muestra discriminadas de acuerdo a sexo, se presentan en la tabla 12:

Tabla 12. Características sociodemográficas de la muestra

	TOTAL		HOMBRES		MUJERES	
	N=200	IC 95%	n= 66	IC 95%	n= 134	IC 95%
Edad (DE)	66.53(8.84)	(65.3-67.7)	66.65 (9.94)	(64.25-69)	66.5(8.28)	(65-67.9)
Años de escolaridad, Me(Rango)	16(1-29)		16(1-29)		15(2-25)	
	n/200 (%)	IC 95%	n/66 (%)	IC 95%	n/134	IC 95%
Estado civil						
Casado(a)	90(45)	(38.1-51.9)%	39(59)	(47.2-71)%	51(38)	(29.8-46.3)%
Soltero(a)	28(14)	(9.2-18.8)%	7(10.6)	(6.5-23.8)%	21(15.67)	(9.5-21.8)%
Viudo(a)	24(12)	(7.5-16.5)%	2(3)	(0-7.2)%	22(16.41)	(10.1-22.7)%
Divorciado	17(8.5)	(4.6-12.4)%	2(3)	(0-7.2)%	15(11.19)	(5.9-16.5)%
No información	41(20.5)		*_*		*_*	

Los sujetos del estudio también fueron caracterizados clínicamente. En lo que respecta a los factores de riesgo para trastorno cognitivo se encontró que el 30.5% de la muestra presentaba hipertensión arterial, este valor fue similar en hombres y en mujeres (hombres 27.7% y 32% mujeres). También fue posible encontrar factores de riesgo como diabetes Mellitus en el 10%, dislipidemia en el 57.5%, sobrepeso en el 45.5%, tabaquismo o antecedente de consumo de tabaco después de los 30 años en un 37%.

Con respecto a hábitos saludables como la realización de actividad física regular (mínimo 150 minutos a la semana), el 45% de los participantes afirmó no cumplir con ello.

Otras variables importantes rescatadas mediante la entrevista clínica fueron; la presencia de antecedentes de trastorno cognitivo mayor en la familia y la queja subjetiva de memoria. Para la información de antecedentes familiares de TCM, no se especificó el tipo de trastorno cognitivo, aunque se hizo claridad en la definición de trastorno cognitivo mayor; el 36.5% de los participantes tuvo antecedentes familiares. La queja de memoria fue recolectada mediante una pregunta simple con respuesta cerrada de si o no, “¿Siente usted que tiene más problemas de memoria que otras personas de su misma edad?”; la QSM o queja subjetiva de memoria como la llamamos en el estudio se respondió como positiva en 38.5% de los participantes.

Las características clínicas de la muestra en general y discriminadas por sexo, se encuentran detalladas en la tabla 13.

Tabla 13. Características clínicas de la muestra

Características clínicas de la muestra						
	TOTAL	IC 95%	HOMBRES	IC 95%	MUJERES	IC 95%
	N=200(%)		n= 66(%)		n= 134(%)	
Hipertensión arterial	61(30.50)	(24.1 - 36.9)%	18(27.27)	(16.5-38)%	43(32)	(24.2-40)%
Diabetes Mellitus	20(10.00)	(5.8-14.2)%	9(13.63)	(5.4-21.9)%	11(8.2)	(3.6-12.9)%
Dislipidemia	115(57.50)	(50.6 - 64.4)%	36(54.54)	(44.5-66.6)%	79(58.9)	(50.6-67.3)%
Tabaquismo	74(37.00)	(30.3- 43.7)%	34(51.51)	(39.5-63.6)%	40(29.8)	(22.1-37.6)%
Sobrepeso	91(45.50)	(38.6 - 52.4)%	33(50)	(37.9-62.1)%	58(43.3)	(34.9-51.7)%
Sedentaria(no actividad física)	90(45.00)	(38.1 - 51.9)%	32(48.48)	(36.4-60.5)%	58(43.28)	(34.9-51.7)%
Antecedentes familiares de TCM	73(36.50)	(29.8 - 43.2)%	25(37.87)	(26.2-49.6)%	48(35.82)	(27.7-43.9)%

QSM	77(38.50)	(31.8 - 45.2)%	30(45.45)	(33.4-59.5)%	47(35.07)	(27 -43.2)%
QSM: Queja subjetiva de memoria	TCM: Trastorno cognitivo Mayor					

Se aplicó la prueba índice a la totalidad de los participantes en el estudio. Con la aplicación de la prueba se obtuvieron puntajes individuales para cada elemento que la conforma. Este análisis se realizó para observar el desempeño general de los participantes en las subpruebas del TCC. A partir de los resultados se pudo observar la mediana para los dos ensayos en la prueba de recobro que fue de 5, con un rango entre 0 a 5 que son el número de palabras recordadas, y en la prueba de recobro una mediana de 3 palabras evocadas (rango de 0-5), para el test del reloj, que se calificó sobre 3 puntos, la mediana en la muestra fue de 3(rango 0-3) y en la prueba de fluidez verbal se observó una mediana de 13 palabras, con un rango amplio(0-27). Estos resultados, también fueron evaluados por subgrupos de acuerdo al sexo, y los detalles se encuentran en la tabla 14.

Tabla 14. Desempeño general de la muestra por subpruebas de la prueba índice

	TOTAL	HOMBRES	MUJERES
	N=200	n= 66	n= 134
	Me(Rango)	Me(Rango)	Me(Rango)
	(%)	(%)	(%)
Prueba de Recobro (Ensayo 1)			
	5(0-5)	4(0-5)	5(0-5)
0	3.5%	4.5%	2.9%
1	2.5%	1.5%	2.9%
2	3%	4.5%	1.5%
3	10%	15.15%	8.9%
4	25%	27.27%	23.9%
5	56%	46.96%	60%

Prueba de Recobro (Ensayo 2)	5(0-5)	5(0-5)	5(0-5)
0	3%	4.5%	1.5%
1	0.5%	0%	0.7%
2	1%	1.5%	0.7%
3	5%	10.6%	2.2%
4	8.5%	13.6%	5.9%
5	82%	68.2%	89.5%
Prueba de Recobro (Evocación)	3(0-5)	2(0-5)	4(0-5)
0	18%	31.8%	10.4%
1	12%	18.2%	8.9%
2	10%	1.5%	14.2%
3	18.5%	24.2%	16.4%
4	17.5%	10.6%	20.9%
5	24%	13.6%	29.1%
Test del Reloj	3(0-3)	2(0-3)	3(0-3)
0	1.5%	3%	0.7%
1	19%	30%	13.4%
2	28%	27.2%	28.3%
3	51.5%	37.8%	58.2%
Prueba de Fluidez verbal	13(0-27)	11(0-25)	14(0-27)
0	42%	48.48%	38.8%
3	58%	51.51%	61.2%

Una tabla con las características de los sujetos que no hicieron parte de la muestra, pero que también fueron evaluados se presenta como anexo en este documento. Anexo 7

Se consideró importante realizar una caracterización de los sujetos en el estudio de acuerdo a la categoría de diagnóstico. La edad promedio entre los grupos cognitivamente sano y los sujetos TCL, fue de 64.8 y 65.5 años, y estadísticamente no se encontraron diferencias entre ellos, sin embargo, para el grupo con diagnóstico de trastorno cognitivo mayor, el promedio de edad fueron 72.6 años (IC95% 69.2-75.9) que resultó disímil estadísticamente de los otros dos grupos. Las mujeres representaron la mayor proporción en los grupos de sujetos cognitivamente sanos y con TCL, sin embargo esta tendencia no se observó en el grupo de pacientes con TCM, donde la proporción de mujeres fue de 34.21%.

Los años de escolaridad también resultaron ser una variable diferenciadora de los grupos, encontrando una mediana de 11 años de escolaridad en el grupo de pacientes con TCM, mientras que los demás sujetos la mediana fue de 16 años.

Otra característica importante, es el número de años máximo cursados por grupos, mientras que para los grupos de TCL, como de sujetos sanos, el 39% o más de los sujetos superaron los 16 años de escolaridad, mientras que en el grupo de los pacientes con TCM, solo el 15% superaron los 16 años de escolaridad. Las características sociodemográficas por subgrupos diagnóstico se encuentran detalladas en la tabla 15.

Tabla 15. Características sociodemográficas por subgrupos diagnósticos

	TOTAL		SANO		TCL		TCM	
	N=200	IC 95%	n= 98	IC 95%	n = 64	IC 95%	n = 38	IC 95%
Edad (DE)	66.54(8.86)	(65.3-67-7)	64.83(7.487)	(63.34-66.31)	65.53(8.32)	(63.49-67.56)	72.6(10.48)	(69.22-75.96)
Mujeres	134(67%)	(60.5-73.5)	75(76%)	(68.1-84.5)	45(70.31%)	(59.1-89.5)	13(34.21%)	(19.1-49.3)
Años de escolaridad	Me (rango)		Me (rango)		Me (rango)		Me (rango)	
	16(1-29)		16(4-24)		16(3-25)		11(1-29)	
	(%) n/200	IC 95%	(%) n/98	IC 95%	(%) n/64	IC 95%	(%) n/38	IC 95%
Hasta 5 años	22(11)	(6.7-15.3)	4(4)	(0.2-8)	2(3.1)	(0-7.4)	16(42.1)	(26.4-57.8)
>5 - 11 años	35(17.5)	(12.2-22.8)	19(19.38)	(11.6-27.2)	13(20.31)	(10.5-30.2)	3(7.9)	(0-16.5)
>11-16	69(34.5)	(27.7-41.1)	32(32.65)	(23.4-41.9)	24(37.5)	(25.6-49.4)	13(19.1)	(19.1-49.3)
>16 años	74(37.5)	(30.3-43.7)	43(43.87)	(34.1- 53.7)	25(39)	(27.1-51)	6(15.78)	(4.2-27.4)
TCM: Trastorno cognitivo Mayor, TCL: Trastorno cognitivo Leve, Sano: Cognitivamente sano, DE: Desviación Estándar, Me: Mediana								

Con respecto a las características clínicas, la mayoría de los factores de riesgo se distribuyeron de manera similar entre los grupos, salvo por el antecedente de dislipidemia que resultó en una proporción mayor para el grupo de los sujetos cognitivamente sanos, Otro factor diferencial fue la queja subjetiva de memoria, que en el grupo de los pacientes con TCM fue significativamente mayor que en los sujetos cognitivamente sanos y en los pacientes con TCL.

Las características en detalle se encuentran en la tabla 16.

Tabla 16. Características clínicas de la muestra por subgrupos diagnósticos

Características clínicas de la muestra								
	TOTAL	SANO		TCL		TCM		IC 95%
	N 200 (%)	IC 95%	n= 98(%)	IC 95%	n = 64(%)	IC 95%	n = 38(%)	
Hipertensión arterial	61(30.50)	(24.1 - 36.9)%	25(25.51)	(16.9- 34.1)%	23(35.93)	(24.2- 47.7)%	13(34.21)	(19.1- 49.3)%
Diabetes Mellitus	20(10.00)	(5.8- 14.2)%	8(8.16)	(2.7- 13.6)%	7(10.93)	(3.3- 18.6)%	5(13.15)	(2.4- 23.9)%
Dislipidemia	115(57.50)	(50.6 - 64.4)%	62(63.26)	(53.7 - 72.8)%	39(60.93)	(49- 72.9)%	13(34.21)	(19.1- 49.3)%
Tabaquismo	74(37.00)	(30.3- 43.7)%	34(34.69)	(25.3- 44.1)%	24(37.5)	(26.6- 49.4)%	15(39.47)	(23.9- 55)%
Sobrepeso	91(45.50)	(38.6 - 52.4)%	42(42.85)	(33.1 - 52.7)%	35(54.68)	(42.5- 66.9)%	14(36.84)	(21.5- 52.2)%
Sedentaria(no actividad física)	90(45.00)	(38.1 - 51.9)%	37(37.95)	(28.2- 47.4)%	34(53.12)	(40.9- 65.4)%	19(50)	(34.1 - 65.9)%
Antecedentes familiares de TCM	73(36.50)	(29.8 - 43.2)%	34(34.69)	(25.3- 44.1)%	22(34.27)	(22.7 - 46)%	16(42.1)	(26.4- 59.8)%
QSM	77 (38.50)	(31.8 - 45.2)%	24(24.48)	(16-33)%	24(37.5)	(26.6- 49.4)%	28(73.68)	(59.7- 87.7)%
QSM: queja subjetiva de memoria		TCM: Trastorno cognitivo Mayor, TCL: Trastorno cognitivo Leve						

Las subpruebas del TCC también fueron analizadas por subgrupos, encontrando que las pruebas que resultaron más comprometidas en TCM, fueron las pruebas de fluidez verbal y la prueba de recobro específicamente en la prueba de evocación en la que los pacientes tuvieron una mediana de 6 palabras que representó un poco menos de la mitad de lo esperado para la edad y escolaridad y una mediana de cero palabras recuperadas en la prueba de recobro. Los valores de las medianas y sus respectivos rangos para cada una de las pruebas son presentados en detalle en la tabla 17.

Tabla 17. Resultados en las subpruebas de la prueba índice

	TOTAL N 200	SANO n= 98	TCL n = 64	TCM n = 38
Prueba de Recobro (Ensayo 1)				
	5(0-5)	5(1-5)	4(1-5)	4(0-5)
0	3.5%	0%	0%	18.4%
1	2.5%	1%	3.1%	5.2%
2	3%	1%	0%	13.1%
3	10%	9.2%	14%	13.1%
4	25%	16.32%	37.5%	23.7%
5	56%	72.44%	46.8%	26.3%
Prueba de Recobro (Ensayo 2)				
	5(0-5)	5(3-5)	5(1-5)	4(0-5)
0	3%	0%	0%	15.8%
1	0.5%	0%	0%	2.6%
2	1%	0%	0%	5.3%
3	5%	1%	4.7%	15.8%
4	8.5%	4%	9.3%	15.8%
5	82%	94.9%	86%	44.7%

Prueba de Recobro (Evocación)				
	3(0-5)	4(0-5)	3(0-5)	0(0-5)
0	18%	1%	12.5%	68.4%
1	12%	3%	25%	13.1%
2	10%	10.2%	14%	2.6%
3	18.5%	21.4%	18.8%	10.5%
4	17.5%	24.5%	10.6%	2.6%
5	24%	39.8%	145	2.6%
Test del Reloj	3(0-3)	3(1-3)	3(1-3)	1(0-2)
0	1.5%	0%	0%	7.9%
1	19%	4%	9.4%	73.7%
2	28%	25.5%	37.5%	18.4%
3	51.5%	70.4%	53.1%	0%
Prueba de Fluidez verbal	13(0-27)	15(5-25)	13(0-27)	6(0-18)
0	42%	23.5%	43.8%	89.4%
3	58%	76.5%	56.2%	10.6%
TCM: Trastorno cognitivo Mayor, TCL: Trastorno cognitivo Leve				

6.2.2 Resultados de la validación

El proceso de validación requirió la selección del mejor punto de corte con el que se obtuviera el mejor rendimiento de la prueba, enfocados en los objetivos para la cual se diseñó.

De acuerdo a esto se realizó una curva ROC y se revisaron los diferentes puntos de corte mediante un análisis de sensibilidad.

Mediante una primera inspección visual, se evidenciaron los valores de sensibilidad que estuvieran por encima de 80% considerado por el investigador y de acuerdo a la literatura como punto mínimo aceptado para un test cognitivo corto.

De esta manera 3 puntos de corte cercanos a los valores preestablecidos fueron sometidos a un análisis de sensibilidad que se detalla en la tabla 18.

Evaluando en conjunto todas las características operativas de la prueba con cada punto de corte, se decidió por el punto de corte a los 18 puntos, ya que es este el que representa las mejores características operativas de la prueba en conjunto y el mayor valor del *odds ratio* diagnóstico(DOR). Los criterios que se seleccionaron como predominantes, fueron el DOR y la sensibilidad, considerando que se ha diseñado este instrumentos con fines de tamización, así que se acepta un mayor número de falsos positivos, y se prefiere una menor proporción de falsos negativos para intervenir la mayor cantidad de sujetos en riesgo.

En este punto de corte, con fines de detectar sujetos con trastorno cognitivo leve frente al diagnóstico por consenso siguiendo los criterios DSM 5, la prueba mostró una Sensibilidad de 84.3% (IC 76 a 90.16), especificidad de 71.4%, (IC95% 61.8 a 79.43), exactitud diagnóstica de 78%(IC 95% 71.76 a 83.18) y DOR 13.44 (IC 6.73 a 26.8). Las características de la prueba resultado del análisis de sensibilidad se presentan en detalle en la tabla 18.

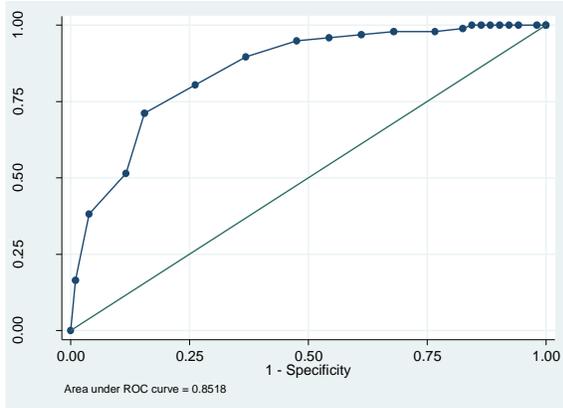
Tabla 18. Análisis de sensibilidad para puntos de corte de la prueba índice. Discriminando sujetos cognitivamente sanos - TCL

Punto de corte -->	17	IC 95%	18	IC 95%	19	IC 95%
Sensibilidad	73,5%	64,23 a 81,12	84,3%	76 a 90,16	88,2%	80,55 a 93,14
Especificidad	80,6%	71,69 a 87,22	71,4%	61,80 a 79,43	52,0%	42,26 a 61,66
Valor predictivo positivo	71,2%	59,4 a 80,7	65,8,4%	55,1 a 77,2	54,4%	44,8 a 63,7
Valor predictivo negativo	82,3%	73,5 a 88,6	87,5%	78,5 a 93,1	86,4%	75,5 a 93,0
Proporción de falsos positivos	19,4%	12,77 a 28,30	28,6%	20,56 a 38,19	48,0%	38,33 a 57,73
Proporción de falsos negativos	26,5%	18,87 a 35,77	15,7%	9,89 a 23,97	11,8%	6,85 a 19,44
Exactitud	77,0%	70,69 a 82,29	78,0%	71,76 a 83,18	70,5%	63,84 a 76,38
Odds ratio diagnóstica	11,54	5,9 a 22,49	13,44	6,73 a 26,8	8,14	3,95 a 16,73
Índice J de Youden	0,5	**	0,6	**	0,4	**
Likelihood ratio LR(+)	3,79	2,49 a 5,77	2,95	2,13 a 4,08	1,84	1,48 a 2,29
Likelihood ratio LR(-)	0,32	0,23 a 0,46	0,22	0,13 a 0,34	0,23	0,13 a 0,4

Como hallazgos generales, la prueba presentó un área bajo la curva ABC de 0.8518 (IC 95% 0.79985 a 0.90378) y error estándar de 0.0265. Ver figura 6. Curva ROC

Con respecto a los tiempos de aplicación de la prueba, resultó en un tiempo promedio para la muestra de 3 min con 55 segundos con una desviación estándar de +/- 54 segundos; los tiempos también fueron analizados por subgrupos considerando que existen sujetos con mayor compromiso en sus funciones cognitivas, de lo anterior se obtuvo que el tiempo promedio de aplicación de la prueba en el grupo de sujetos cognitivamente sano fue de 3 minutos y 5 segundos con una DE +/- 39 segundos, en el grupo de TCL fue de 4 min con 42 segundos DE +/- 1 min y 7 segundos; y para el grupo de pacientes con TCM el tiempo promedio fue de 6 min con 15 segundos DE +/- 59 segundos.

Figura 5. Curva ROC detección trastorno cognitivo leve



Gráfica del desempeño de la prueba índice para detección de trastorno cognitivo, medido con la curva ROC. Se observa la relación entre la Sensibilidad y el complemento de la especificidad en diferentes puntos. ABC de 0.8518.

Otro de los objetivos propuestos en el trabajo fue identificar las características operativas de la prueba en el punto en el que mejor se discrimine por subgrupos de sujetos con TCL y TCM. De acuerdo a este propósito, se calculó el punto de corte en 14. Lo que quiere decir que serán sujetos con TCM aquellos sujetos cuyo puntaje sea inferior de 14 (<14), o de otro modo, se considera TCL si su puntaje es \geq a 14 puntos. Los criterios usados para la selección del punto de corte TCL-TCM difieren de los criterios que justifican el punto de corte para TCL- SANO, así como varía el objetivo de la prueba en este punto.

Dado que el interés de la prueba índice para TCL-TCM es hacer la mejor discriminación posible, las características operativas que se privilegiaron fueron diferentes. En este caso la especificidad fue considerada un mejor punto de referencia, al igual que la exactitud, y las razones de verosimilitud (LRs). Otro aspecto sobre el que se reflexionó para la selección del punto de corte, lo representa la proporción de falsos positivos; esta característica fue fundamental para la toma de la decisión, considerando el impacto que para el paciente, la familia y los sistemas de salud significaría hacer un diagnóstico incorrecto de TCM el cual es en mayor medida irreversible. La tabla 18, concentra los

resultados de las características operativas de los puntos de corte evaluados en el análisis de sensibilidad para la selección del punto de corte TCL-TCM.

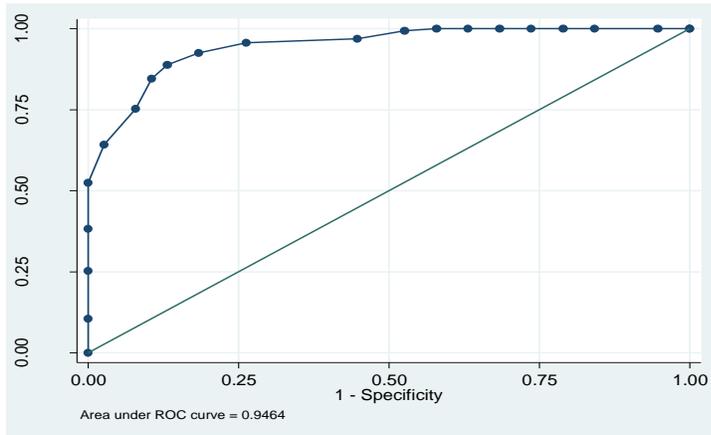
Tabla 19. Análisis de sensibilidad para los puntos de corte de la prueba índice. Diagnóstico de TCM.

Punto de corte -->	14 IC 95%		15 IC 95%		16 IC 95%		17 IC 95%	
Sensibilidad	86,8%	72,67 a 94,24	89,5%	75,86 a 95,82	92,1%	79,20 a 97,28	97,4%	86,50 a 99,53
Especificidad	88,9%	83,12 a 92,85	84,6%	78,21 a 89,32	64,2%	56,56 a 71,17	64,2%	56,56 a 71,17
Valor predictivo positivo	64,7%	50,98 a 76,36	57,6%	44,93 a 69,38	37,6%	28,46 a 47,78	38,9%	29,75 a 48,99
Valor predictivo negativo	96,6%	92,38 a 98,55	97,2%	92,93 a 98,89	97,2%	92,08 a 99,04	99,0%	94,80 a 99,83
Proporción de falsos positivos	11,1%	7,14 a 16,8	15,4%	10,67 a 21,78	35,8%	28,83 a 43,43	35,8%	28,82 a 43,43
Proporción de falsos negativos	13,2%	5,75 a 27,32	10,5%	4,17 a 24,13	7,9%	2,72 a 20,79	2,6%	0,46 a 13,49
Exactitud	88,5%	83,33 a 92,21	85,5%	79,95 a 89,71	69,5%	62,80 a 75,46	70,5%	63,84 a 76,38
Odds ratio diagnóstica	52,80	18,28 a 152,48	46,58	15,19 a 142,80	20,92	6,16 a 71,0	66,34	8,87 a 496,2
Índice J de Youden	0,8	**	0,7		0,6		0,6	
Likelihood ratio LR(+)	7,82	4,96 a 12,29	5,80	3,97 a 8,45	2,57	2,05 a 3,22	2,72	2,19 a 3,36
Likelihood ratio LR(-)	0,15	0,06 a 0,33	0,12	0,049 a 0,32	0,12	0,04 a 0,36	0,04	0,0058 a 0,28

El rendimiento general de la prueba medido como el ABC para el diagnóstico de TCM fue de 0.9464 (IC95% 0.91 a 0.98) y un error estándar de 0.017.

El análisis grafico se muestra en la cura ROC, figura 7.

Figura 6. Curva ROC diagnóstica trastorno cognitivo mayor



Gráfica del desempeño de la prueba índice para diagnóstico de TCM, medido con la curva ROC. Se observa la relación entre la Sensibilidad y el complemento de la especificidad en diferentes puntos. ABC de 0.94.

Con respecto a otras pruebas aplicadas a los participantes, y que son objetivos secundarios del estudio, el MiniMental fue aplicado a todos los participantes, encontrando una mediana de 28 puntos en su calificación total con un rango que varió de 2-30 (puntaje del MiniMental 0-30), por cada categoría de diagnóstico se obtuvieron puntajes diferentes, de tal forma que para el grupo de sujetos cognitivamente sanos la mediana fue de 29 (rango 18-30), TCL de 28 (rango 20 – 30) y de 18 para demencia (rango 2-19).

Se analizó el desempeño de la prueba para detección de TC, cuyo punto de corte está definido en la literatura en 26. Es decir, todos los sujetos con puntajes menores de 26/30, serán detectados como sujetos con trastorno cognitivo.

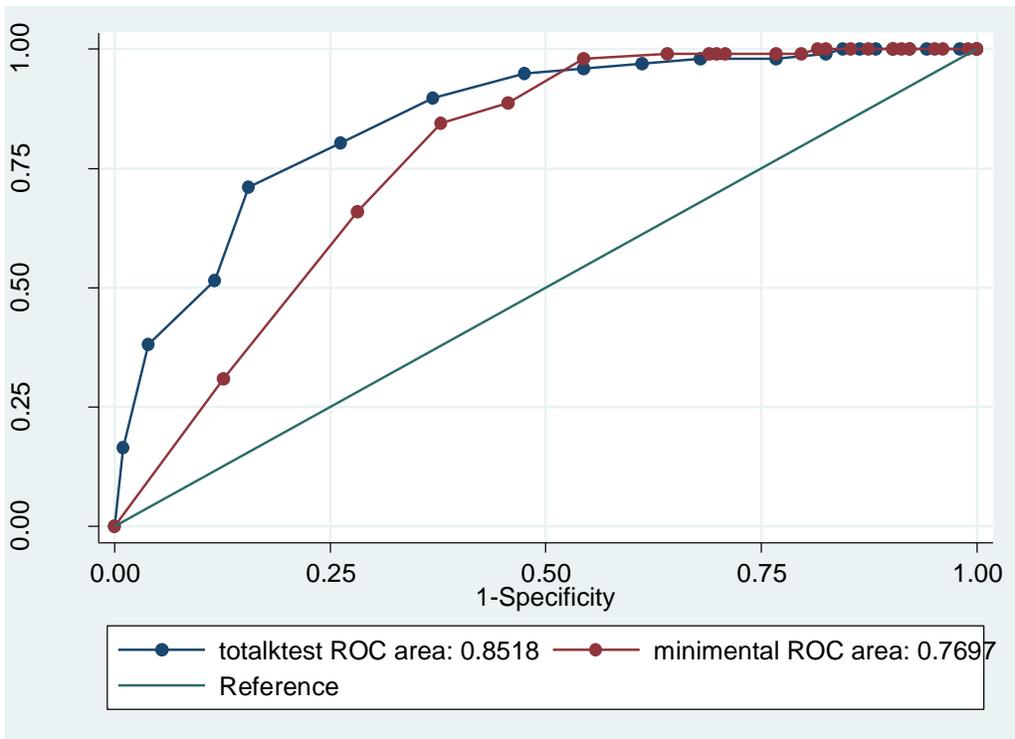
Para este punto de corte se calculó el rendimiento operativo del MiniMental comparado con el diagnóstico por consenso usando los criterios DSM 5, encontrando: Sensibilidad de 45.63%(IC95% 35.8 a 58.8), Especificidad de 97.94% (IC95% 92.9 a 99.4), y exactitud del 71.00%(IC 95% 64.4 a 76.8). El área bajo la curva ABC fue 0.7697 (IC95% 0.70497 a 0.83452) y un error estándar de 0.0330.

En la misma muestra, MiniMental alcanzó un máximo de sensibilidad del 71.84% y especificidad de 65.98%, para una exactitud del 69.00% en el punto de corte de 29/30, no se encontró diferencia en el rendimiento operativo con los valores de MiniMental ajustados por edad y escolaridad.

Las pruebas (índice y MiniMental) fueron comparadas de acuerdo al valor del ABC (Figura 8) y se hizo un prueba estadística formal para diferencia de proporciones que permitió comprar las pruebas con su sensibilidad, encontrando que existe diferencia entre ellas y que esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0.0001$), con lo que se acepta que la sensibilidad de la prueba índice supera la sensibilidad del MiniMental en el escenario de detección de trastorno cognitivo en la población mayor de 50 años en Colombia.

Two-sample test of proportions						x: Number of obs =	200
						y: Number of obs =	200
Variable	Mean	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]		
x	.47	.0352916			.4008297	.5391703	
y	.86	.0245357			.8119109	.9080891	
diff	-.39	.0429826			-.4742443	-.3057557	
	under Ho:	.047199	-8.26	0.000			
diff = prop(x) - prop(y)						z = -8.2629	
Ho: diff = 0							
Ha: diff < 0		Ha: diff != 0		Ha: diff > 0			
Pr(Z < z) = 0.0000		Pr(Z < z) = 0.0000		Pr(Z > z) = 1.0000			

Figura 7. Comparación gráfica de MiniMental Vs Prueba índice(ktest), mediante el área bajo la curva AUC. calculado mediante la curva ROC.



En relación a la comparación de la prueba índice frente a MMSE en diagnóstico de TCM, tenemos que para la muestra MMSE presentó una S 76.32% y E 97.53% en el punto de corte de 24 y un ABC de 0.9470 con error estándar de 0.0225, la prueba formal de comparación de la Sensibilidad permitió concluir que la prueba índice tiene una sensibilidad mayor y que esta diferencia es estadísticamente significativa (P 0.0034).

La comparación de ambas pruebas en los puntos respectivos para diagnóstico de TCM, por medio de sus ABC permitió concluir que no hay diferencias estadísticamente significativas entre las ABC, (P 0.9716).

Para dar respuesta al último objetivo, sobre la confiabilidad de la prueba, test re test y confiabilidad interevaluador se calculó el coeficiente de correlación intraclase a partir de 127 datos obtenidos en la segunda aplicación de la prueba. Dado que las segundas aplicaciones estuvieron a cargo de un evaluador diferente al evaluador 1 en todos los casos, se definió que el CCI para la confiabilidad test retest e inter evaluador es la misma. El valor que se obtuvo fue de 0.75 (IC 95% 0.64 a 0.87).

7. Discusión de resultados

Como resultado de este estudio obtuvimos el diseño y la validación de un nuevo test cognitivo corto para la detección de TC en la población con 50 años o más.

La prueba validada se construyó a partir de 4 pruebas singulares. Las cuatro pruebas seleccionadas (Test de memoria (registro y recobro), test del reloj y fluidez verbal) logran evaluar de manera completa los dominios cognitivos: 1) Test de memoria conformado por una lista de 5 palabras que permite evaluar la memoria a corto plazo episódica y las funciones atencionales durante el primer ensayo 2) El test del reloj que evalúa diferentes habilidades cognitivas, la atención, las habilidades visuoespaciales, la conceptualización abstracta y el control ejecutivo y 3) El test de fluidez verbal que evalúa el lenguaje y funciones ejecutivas.

Cada prueba y rendimiento global medido desde un meta análisis(96) requirieron de una reflexión sobre su papel en el nuevo instrumento como: el rol de las propiedades operativas conferidas especialmente las razones de verosimilitud(96, 98, 99), su bajo grado de afectación por el nivel educativo de acuerdo al reporte en la literatura (100) y su alcance de manera individual en la evaluación de funciones cognitivas.

De las pruebas seleccionadas el test de memoria presenta el mejor rendimiento operativo (Anexo 3, tabla D). La sensibilidad y sus razones de verosimilitud (Positivas y negativas) están en concordancia con la historia natural de los más frecuentes trastornos cognitivos(101-121).

Un metaanálisis reciente(98) dirigido a encontrar y medir la precisión diagnóstica de las pruebas cognitivas cortas para detección de TCL y que habían sido publicadas en la literatura, pudo meta analizar 9 pruebas cognitivas diferentes, entre ellas MMSE, MoCA, la prueba del reloj y las pruebas de recuerdo (recall test) fueron las más frecuentemente estudiadas y las que contaron con un mayor número de participantes evaluados. Este metanálisis que goza de adecuada calidad metodológica (AMSTAR 2 13/16), informa que las pruebas de recuerdo (recall test) tienen la mejor exactitud dado por una S 89% y una especificidad del 84%. A pesar del rendimiento de esta prueba, la misma tiene la dificultad

de evaluar solo el dominio de la memoria. Los trastornos cognitivos amnésicos corresponden a solo el 60% de los trastornos cognitivos, por lo que el uso de esta prueba única sería menos sensible si se busca la detección de otros tipos de trastornos cognitivos.

En el proceso de validación se encontró que en el contexto de tamización, la prueba de este trabajo tiene una sensibilidad del 84,3% (IC del 95%: 76 a 90,16), especificidad del 71,4% (IC del 95%: 61,80 a 79,43) y una exactitud de 0,84, que lo clasifica como una prueba de exactitud moderada.

La exactitud de la prueba puede ser mejor (exactitud 0,95) si el propósito es clasificar a un paciente en una población con trastorno cognitivo (TCM y TCL).

En relación con las características que se atribuyen a una prueba cognitiva corta(19) se desean características de sensibilidad y especificidad superiores al 80%, ambos valores pueden ser el rendimiento de la prueba al aplicarlo a la población blanco de acuerdo a los los intervalos de confianza de nuestra prueba. Otra característica importante es la exactitud, la cual se aconseja sea mayor de 0.8 (96) y también es cierto para la prueba validada que el valor de la exactitud deseada se incluye dentro de los límites de confianza del 95% calculados para la población general a partir de la muestra al compararse con el diagnóstico por consenso considerando los criterios del DSM 5.

Aunque el rendimiento de la prueba no es el de una prueba perfecta, encontramos que la prueba validada en este estudio tiene un mejor rendimiento para la detección de TCL que MiniMental (MMSE: sensibilidad combinada inferior al 70%, precisión de 0.73) (98, 122, 123) la cual es la prueba de tamización cognitiva más reconocida en el mundo (96, 98) y que otras reportadas en la literatura (Test Your Memory, ACE / ACE-R, CAMCOG)(98) y desempeño similar a la prueba MoCA (98, 99, 122, 124-127).

Uno de los objetivos secundarios de este trabajo fue comparar el rendimiento operativo del test cognitivo corto frente a MiniMental en la detección de TCL, este objetivo está sustentado en el amplio uso de MMSE en el contexto colombiano. MMSE fue aplicado en nuestra muestra de manera concurrente al TCC validado, obteniendo valores de Sensibilidad de 45% y Especificidad de 97.94%, Un ABC de 0.76 a un punto de corte de

26 como es sugerido en la literatura para esta prueba y este objetivo. Los resultados concuerdan con los reportados en la literatura(98, 122, 123) donde se encuentran valores de sensibilidad máximo de 71% y tan bajos como 26% y especificidad desde 37 a 72%, aun con sus puntos de corte ajustados por edad y escolaridad(93, 128).

En comparación con MoCA, el test validado presenta un rendimiento similar (S: 83% y E: 75%)(98), sin embargo el test cognitivo corto tiene ventajas sobre MoCA como el tiempo de aplicación (4 minutos para el test de esta propuesta Vs 10 minutos para MoCA (129)), lo que facilitaría el uso de nuestro test en entornos de atención primaria; Además su desempeño como prueba de detección se alcanza con la evaluación de los dominios a partir de solo 4 preguntas (versus 30 en MoCA), lo que podría ser interpretado como una adecuada selección de las pruebas en el proceso de diseño de nuestro test o la introducción de elementos con mayor sensibilidad, lo que confiere esta característica al instrumento.

Las pruebas cognitivas cortas como nuestra prueba permiten al clínico la toma de decisiones sobre el inicio de un estudio ampliado sobre etiologías de los trastornos cognitivos, muchas de ellas potencialmente reversibles si su diagnóstico es oportuno y su manejo adecuado. De allí que la introducción de pruebas como estas en el contexto colombiano donde no existen guías clínicas basadas en la evidencia para el diagnóstico y manejo de esta condición en la población general resulta de gran utilidad.

Es conocido que las pruebas de tamización deben gozar de un rendimiento operativo excelente con preferencia valores cercanos al 100% de sensibilidad, sin embargo particularmente para el trastorno cognitivo se aceptan valores de sensibilidad mayor de 80%(96), esta modificación de los valores aceptados para los TCC puede explicarse por la complejidad del trastorno mismo, estos no constituyen una única patología lo que significa una gran variabilidad en su espectro de presentación y curso. Sin duda esta variabilidad es al igual que para otros test cognitivos una debilidad a considerar en la aplicación de nuestro test.

Este estudio se convierte en el primero de esta naturaleza en el país, no solo por el diseño de la prueba índice, sino también porque ha sido validada para la detección de sujetos con trastorno cognitivo leve. Existen numerosos test cognitivos cortos que han sido validados

en otros países, como el caso de Minicog, el Demtec, el MIS (Memory impairment screening), o el M@T (Memory alteration test), sin embargo concentran sus habilidades de detección sobre un dominio específico, la memoria, haciéndolos más útiles para los trastornos cognitivos en donde la memoria resulta ser la primera afectada. A diferencia de todos ellos, el test validado en este trabajo tiene el potencial de detectar otros dominios afectados.

Otras ventajas como el tiempo, su poca necesidad de instrucción para la aplicación, al igual que el hecho de no requerir de ningún elemento sofisticado para su aplicación además de papel y un lápiz, lo hacen un instrumento versátil para su diligenciamiento en escenarios de atención primaria, consulta especializada, contextos hospitalarios, o inclusive como herramienta de tamización poblacional en escenarios por fuera de instituciones de salud.

7.1 Fortalezas y limitaciones del estudio

Varias fortalezas pueden identificarse en este estudio: el diseño de la prueba que obedeció a una revisión sistemática, la incorporación de la evaluación metodológica y calidad de la información fuente para su construcción, así como la participación de expertos en pruebas diagnósticas sobresalen en la primera fase.

El diseño de la prueba integró elementos diagnósticos con el mejor rendimiento para la detección del trastorno cognitivo disponibles en la literatura seleccionados a partir de una búsqueda rigurosa y la discusión con expertos en trastorno cognitivo y pruebas diagnósticas. La metodología usada en el diseño de esta prueba garantiza la validez de apariencia del instrumento obtenida mediante múltiples sesiones de revisión y discusión del instrumento así como su pilotaje.

Para la segunda fase o validación, las principales fortalezas de este estudio son la homogeneidad de los criterios diagnósticos que se definieron a priori, la definición de la condición desde conceptos estadísticos, la elaboración de herramientas y procesos de evaluación estandarizados, la aplicación del mismo estándar de referencia a todos los participantes; así como el hecho de que el estudio se ensambló en una cohorte con criterios estrictos de selección para sus participantes, lo que redujo la probabilidad de incluir

sesgos, asegurando la validez interna, aunque a su vez compromete la validez externa en la medida que su rendimiento puede variar al ser aplicado en población con características diferentes, por lo que estudios posteriores dirigidos a verificar estos aspectos son requeridos.

Al ser un estudio prospectivo disminuyó la probabilidad de inadecuado registro o subregistro de la información lo que controla la introducción de sesgos de información.

Las fuentes de participantes también ofreció control sobre los sesgos de selección, ya que se definió por protocolo la invitación de participantes de asociaciones de pensionados de universidades, empresas públicas y privadas en Bogotá, y se realizó además una invitación abierta a la comunidad mediante diversos medios de comunicación, también, durante el desarrollo del mismo se encontró una respuesta positiva por parte de los participantes quienes contribuyeron a la consecución de otros sujetos mediante el “voz a voz” por lo que las diferencias en las características de la población aunque existen, pueden ser consecuencia del azar, y no propiamente un sesgo de selección. Si se considera la presencia de sesgos de este tipo pueden ser explicados por el perfil de los respondedores de las convocatorias a participar y no por ser participantes asistentes a un centro de referencia. Esto ya que es conocido que la población asistente a un centro de referencia en este caso para el diagnóstico y manejo de trastorno cognitivo, significaría una población diferente a la población general.

El amplio rango de edad desde los 50 a los 92 años, agrega heterogeneidad a la muestra, permitiendo realizar mejor extrapolación de los resultados, sin embargo un análisis por subgrupos de edad especialmente en aquellos que resultan de interés en la práctica clínica, pudiese representar resultados más confiables. Basados en lo anterior podemos identificar oportunidades para desarrollar futuras investigaciones.

Adicionalmente fueron evaluados sujetos con queja subjetiva de memoria que resultaron no tener alteraciones cognitivas en las pruebas, y que lograron ser detectados como sanos por el TCC, esto agrega valor a la prueba por su capacidad de discriminar como sanos a aquellos sujetos que sin tener la condición, pueden manifestar síntomas similares a la condición de interés.

El enmascaramiento de los evaluadores frente al diagnóstico, siendo posible conocerse solo hasta que se cumplieran todos los procesos de evaluación del paciente, es otro valioso aporte del diseño a este estudio.

El estudio fue desarrollado por un grupo interdisciplinario conformado por más de 13 profesionales en distintas áreas de la salud, intentando recrear el escenario de atención en la práctica clínica habitual, los pacientes cumplieron evaluaciones para un total de 4 a 6 horas, con lo que se aseguró la aplicación de las pruebas bajo estrictas normas, respetando el diseño de investigación.

Con respecto al patrón de oro diagnóstico que fue un estándar de referencia compuesto, interpretado bajo los criterios del DSM 5 para diagnóstico del TC, hace que no sea difícil aplicarlo en escenarios clínicos en la práctica diaria constituyendo una ventaja del estudio.

Por otra parte y como limitaciones del estudio se encuentran el nivel de escolaridad de la muestra, la prevalencia de la condición en el estudio y la precisión de los resultados.

En nuestra muestra la mediana de años de escolaridad fue 16, aunque como se mencionó previamente este resultado puede obedecer a efectos del azar, 16 años está por encima del promedio de educación de la población colombiana, así lo reporta el ministerio de educación, considerando que para la población mayor de 25 años el promedio de años de escolaridad es de 5,1 (130). A pesar del amplio rango en los años de escolaridad en los sujetos incluidos (1 a 29), los resultados de nuestra validación pueden verse comprometidos, afectando los puntos de corte por el efecto que el alto nivel de escolaridad tiene sobre el rendimiento en las pruebas cognitivas. Para garantizar la confiabilidad de los puntos de corte de la prueba de acuerdo al nivel de escolaridad se hacen necesarios nuevos estudios con miras a resolver estos interrogantes.

Los resultados de este estudio también deben ser interpretados con precaución considerando la prevalencia de la condición en la muestra de estudio, que aunque fue considerada mayor a lo reportado en la literatura durante el planteamiento del estudio, no fue posible recrear con exactitud el escenario de las prevalencias definidas a priori y que reporta la literatura colombiana, (estimado 39.4%, alcanzado en el estudio 51%). Es

conocido que la alta prevalencia de la condición en un estudio de pruebas diagnósticas, puede sobre estimar el rendimiento de la prueba(92), sin embargo la prevalencia de este estudio resultó ser similar a la reportada en la literatura para la mayoría de pruebas de este tipo que oscila entre el 7.7 % a más del 70% en otros estudios(98, 99, 122).

Por último, los resultados deben ser considerados con sus intervalos de confianza, los cuales son amplios en algunos de los resultados. Nuestro estudio fue desarrollado a partir del cálculo del óptimo tamaño de muestra requerido para encontrar la sensibilidad, especificidad de la prueba validada, así como para comparar nuestros resultados frente a MiniMental, sin embargo la amplitud de los intervalos de confianza sugiere algún grado de imprecisión en los mismos, por lo que replicar este estudio con un tamaño de muestra mayor, ofrecerá resultados más robustos.

El tamaño de la muestra resultó ser una dificultad importante en la determinación de la confiabilidad. Fue considerado a priori un rango de entre 80 a 400 sujetos para poder encontrar valores de correlación entre 0.7 a 0.9 con un nivel de confianza del 95%, sin embargo, el estudio concluyó con la evaluación de 242 sujetos aptos luego de 2 años de evaluación continua, y la aplicación de la prueba en una segunda oportunidad para el análisis de confiabilidad test-retest e interevaluador fue cercana al 64%, lo que no permite inferir con precisión sobre los resultados de confiabilidad de la prueba a la población general.

Completar el tamaño de la muestra para establecer resultados de confiabilidad más precisos, así como en los otros resultados es una posibilidad para estudios futuros.

7.2 Discusión de otros resultados

En general, los estudios en diferentes regiones del mundo, han reportado tasas de reversión del TCL de 30 a 50%, mientras, que la tasa de progresión se ha reportado entre 4 al 40% en cohortes seguidas entre 2 a 5 años(4). Otro estudio en el que se siguieron sujetos con TCL de tipo amnésico durante 10 años, reporta tasas de reversión del 55% a 10 años(131). Además, la tasa de reversión anual de TCL a la cognición normal fue

sustancialmente mayor (20%) que la tasa de progresión anual de TCL a la TCM (6%) en un estudio que abarcó un periodo de seguimiento entre 1992 y 2009(132).

Estos nuevos hallazgos producto de años de seguimiento han permitido proponer alternativas de intervención en la población que sea clasificada como estadios tempranos de deterioro cognitivo o TCL.

Las alternativas en la práctica, son la modificación de todos aquellos factores de riesgo que sean susceptibles de cambiar, como el adecuado control de la hipertensión arterial, prevención de la diabetes, sobrepeso y dislipidemia, así como el sedentarismo, tabaquismo y la depresión, cuyo riesgo en la progresión del TCL a TCM ya ha sido reportado(5).

Como se pudo observar en las características de la muestra del estudio, la mayoría de los sujetos que presentan TCL, tienen factores pronósticos que se han asociado con la progresión a TCM (Hipertensión arterial 35.93%, diabetes 10.93%, dislipidemia 60.93%, tabaquismo 37.5%, sobrepeso 54.68%), y deberían ser intervenidos con medidas que favorezcan los estilos de vida saludable, la inclusión de la actividad física y el control estricto de los valores de tensión arterial y perfil metabólico, así como se debe incentivar a los profesionales de la salud a la búsqueda de trastornos del afecto en población adulta, ya que también pueden ser intervenidos desde el área de salud mental.

En el marco de este estudio los trastornos del afecto explicaron el 20.1% de las razones de exclusión (Síntomas activos) y la población afectada tuvo una mediana de edad de 66 años (rango 52 -70), aunque no fue un objetivo de este trabajo, se considera importante reflexionar si esta cifra refleja la prevalencia de los problemas de salud mental en el país, ya que es significativa.

Las recomendaciones sobre los sujetos con TCL se deben extender a la población cognitivamente sana, que aunque no presentaron alteraciones cognitivas en el estudio, si se encontró una alta prevalencia de factores de riesgo para el desarrollo futuro de TCM de acuerdo a los datos reportados en la literatura (Factores de riesgo: Hipertensión arterial 25.51%, diabetes 8.16%, dislipidemia 63.26%, tabaquismo 34.69%, sobrepeso 42.85%, sedentarismo 37.95%).

El impacto directo del uso de esta nueva herramienta de detección es el reconocimiento de la población con TCL que es en sí mismo un factor pronóstico para el desarrollo de TCM, pero además, indirectamente podrá ser parte de una estrategia de detección temprana que junto a un programa adecuadamente estructurado de intervención sobre factores modificables, podrá ayudar a fortalecer los programas de prevención y promoción para las enfermedades cardiovasculares, que tienen una alta prevalencia en el país y con las que el trastorno cognitivo comparte factores de riesgo y pronósticos.

Para la condición TC en general la definición de un umbral terapéutico en el contexto clínico a partir de los análisis de probabilidad no se planteó en este trabajo ya que la decisión es la de intervenir inclusive sin la prueba positiva, y realizarlo de manera exhaustiva en aquellos con la prueba positiva; sin embargo se rescata el valor de la prueba sobre el sistema de salud y su impacto en los costos, debido a sus valores de las razones de verosimilitud (LR -), que modifican considerablemente la probabilidad post test sin importar la probabilidad pre test en la que se aplique (TCL probabilidad pre test (3-22%) , post test 5,3 – 0,7%), por lo que definir un umbral diagnóstico en 5% por ejemplo favorecerá la toma de decisiones sobre si iniciar o no estudios secundarios en pacientes con queja de memoria.

El resultado de este trabajo hace parte de una propuesta para detección temprana de trastorno cognitivo en población Colombiana, y es una de las estrategias que se ha formulado para abordar el problema de salud que se avecina en los próximos años. La practicidad y tiempos reducidos, así como las características operativas de los dos puntos de corte seleccionados para la prueba, permitirán a los médicos de atención primaria, así

como a otros trabajadores del área de la salud especialmente los que soportan la atención de prevención de la enfermedad y promoción de la salud, aplicarlo de manera rutinaria.

Las pautas de consenso de expertos indican que la detección temprana del deterioro cognitivo puede ser beneficiosa porque los médicos pueden optimizar el tratamiento médico, ofrecer alivio basado en una mejor comprensión de los síntomas, maximizar la autonomía de toma de decisiones y planificar el futuro, así como ofrecer un acceso adecuado a servicios que mejoren resultados y reducir los costos futuros(133). Se espera que el uso de la prueba facilite en parte la puesta en práctica de esta recomendación.

7.3 Implicaciones para la práctica clínica y la investigación

Los hallazgos de este estudio nos permiten proponer una alternativa a las herramientas actualmente disponibles para la detección de TCL. El demuestra un rendimiento y exactitud adecuados en el diagnóstico del trastorno cognitivo como una prueba cognitiva corta; así como a través de una comparación indirecta con otros instrumentos cuyo desempeño ha sido reportado en la literatura y directa contra MiniMental, instrumento más usado en la actualidad en la práctica clínica diaria pero que su uso se ve limitado por no ser libre. Este estudio responde a una necesidad en el escenario clínico y de investigación para TC, especialmente TCL.

Este estudio propone un marco para futuras investigaciones. Algunos ejemplos incluyen: El rendimiento de este TCC en escenarios de diferente prevalencia, estudios para demostrar su desempeño en diferentes niveles educativos y en el trastorno cognitivo de otras etiologías distintas del trastorno primario. Así como comprobar su robustez replicándolo con un mayor tamaño de muestra.

Además deja planteado la comparación cara a cara con otras herramientas de la misma naturaleza y propósito de uso a nivel mundial.

7.4 Discusión sobre aspectos éticos de la detección temprana del trastorno cognitivo

El concepto de los trastornos cognitivos, su historia natural y la prevención han sufrido importantes cambios en los últimos 10 años(134). Hablar de estadios preclínicos antes de ese tiempo era algo casi que inimaginable.

Hoy no solo se consideran estadios preclínicos y marcadores biológicos que pronostican un trastorno cognitivo, sino que desde hace unos 5 años(5), se ha empezado a hablar del riesgo atribuible y la reducción absoluta del riesgo para la incidencia de ellos. Esto ha ocurrido debido a los numerosos trabajos de investigación que han permitido un mejor entendimiento de la condición.

La introducción de todos estos nuevos adelantos y conceptos como el del trastorno cognitivo leve han abierto el debate sobre aspectos éticos que rodean a los trastornos cognitivos, y no solo por las implicaciones de la enfermedad (TCM), sino por lo que representa un diagnóstico temprano de enfermedades neurodegenerativas como la EA, o de estados de deterioro cognitivo menos severos como el TCL.

En el marco de este estudio, se pudo observar una participación importante de la población desde todos los niveles sociales, muchos de ellos expresando preocupación por síntomas relacionados con su desempeño cognitivo. En el 25% de los sujetos cognitivamente sanos se encontró queja de memoria, y cualitativamente la manifestación de cambios en otros dominios durante la anamnesis. Por otro lado un 60% de los participantes no expresaron quejas de memoria, y de ellos el 75% fue confirmado con algún grado de TC lo que demuestra que una estrategia de tamización es indispensable.

Si bien es cierto que el diagnóstico del TCL puede generar ansiedad en el paciente e inclusive, podrían llegar a consumirse más recursos de la salud a causa de la demanda de servicios por esta población, hay estudios que reportan que los temores que se generan en los sujetos ante el diagnóstico, provienen de la desinformación que existe sobre la condición(134-136).

Con respecto a otros aspectos, bajo los principios éticos, de beneficencia por ejemplo, un diagnóstico temprano podría ser la posibilidad de planificación de atención especializada, la toma de decisiones al final de la vida, la oportunidad de cambiar los estilos de vida poco saludables y ofrecer intervenciones a las condiciones que sean susceptibles de ello y que se asocien a la presencia del TC(134).

Otro aspecto ético es el relacionado con la no maleficencia, que puede ser usado como una justificación para no informar a los pacientes sobre su diagnóstico. En el caso del TCL o estadios preclínicos, existen herramientas que permiten detectar a la población en riesgo de desarrollar TC, no usar estas herramientas diagnósticas, no es acogerse al principio de no maleficencia, es más una falta a la ética médica.

El brindar la mejor información incluyendo las posibilidades para cada paciente, es un deber del profesional de la salud. El principio de no maleficencia aplica a como se brinda la información, manifestándole al paciente que se trata de un riesgo multidimensional y no una categoría diagnóstica en la que poco se puede hacer.

Otras opciones que pueden ayudar a resolver el dilema ético entre faltar al principio de no maleficencia o faltar a los deberes como profesionales de la salud, es involucrar al paciente en la decisión de conocer o no su estado cognitivo, y el riesgo incremental a causa de los factores asociados. Esto puede conseguirse mediante el consentimiento del paciente para someterse a estas pruebas.

El principio de autonomía, debe también garantizarse en el paciente, para ello dos condiciones deben cumplirse. La primera es que el paciente decida si desea conocer o no el riesgo que tiene para desarrollar trastorno cognitivo o, una segunda condición, que se brinde la información completa al paciente, y él decida libremente si desea o no acatar las recomendaciones que entrega el profesional de la salud.

Bajo el principio de justicia, numerosos trabajos publicados(134, 135, 137, 138) coinciden en que se requiere aumentar la investigación en procura de encontrar intervenciones efectivas que modifiquen el curso de la enfermedad. Estos estudios requieren de la clasificación de los sujetos en estados tempranos, ya que son ellos la diana terapéutica antes de la aparición de las lesiones irremediables en el SNC. De acuerdo a esto, se considera justo para los pacientes como a nivel social en general, lograr la detección temprana de estos pacientes.

En Estados Unidos, Alemania y Reino Unido la tamización cognitiva desde la atención en salud en niveles básicos es una realidad(6, 139) superando con este tipo de estrategias muchos de los dilemas éticos que plantea un diagnóstico temprano.

En resumen, la detección de los TC, especialmente el TCL de acuerdo a una perspectiva ética, inclina la balanza a favor, si se considera el diseño de un programa organizado, donde la intervención de los factores de riesgo y pronósticos modificables pueda asegurarse.

Así también, se trae a la discusión que lo que genera preocupación en los pacientes y en la sociedad, más que la condición, es el desconocimiento sobre ella, por lo que los trabajadores de la salud, debemos procurar brindar la mejor y más exacta información, así como la más actualizada sobre el trastorno cognitivo.

Bajo este punto de vista, los test cognitivos cortos, pueden apoyar la toma de decisiones al clínico en su práctica diaria.

8. Conclusiones

En el estudio se logró la validación de una prueba tipo test cognitivo corto, para dos objetivos; la detección temprana de sujetos con TCL y el diagnóstico de TCM en sujetos con síntomas. La prueba constituida por tres subpruebas, tiene un puntaje que va de 0 a 21, validada para detección temprana con características operativas buenas a un punto de corte de 18 y con mejores características operativas para el diagnóstico de TCM a un punto de corte de 14.

La prueba mostró ser superior a MiniMental en la misma muestra de pacientes en la que se aplicó y siguiendo los mismos criterios diagnósticos, así como al ser comparada con las características operativas reportadas en la literatura. También se pudo observar un rendimiento operativo similar a MoCA, que es la otra prueba cognitiva de mayor uso en el país, sin embargo para este caso, la prueba validada en este estudio, mostró ser superior por los tiempos de aplicación que en promedio fueron alrededor de 4 minutos y la sencillez en la interpretación que también constituye una potencial ventaja.

En conclusión, este test es una alternativa con un rendimiento adecuado para la detección del trastorno cognitivo después de 50 años. La facilidad de calificación y el corto tiempo de aplicación lo convierten en una propuesta atractiva para escenarios de atención primaria. Además, el uso gratuito y sin restricciones hace que sea una alternativa útil en la práctica clínica diaria, los escenarios educativos y de investigación.

Específicamente para Colombia, se logró una nueva prueba para detección de trastorno cognitivo, que puede ser utilizada en los contextos de atención básica y que puede sustituir a herramientas como MMSE® dado la restricción de este último al encontrarse protegido su uso, así como al MoCA.

Estudios adicionales serán necesarios para establecer el desempeño de la prueba en subgrupos de población específica (escolaridad y edad), y para asegurar los valores de confiabilidad de la misma.

A. Anexo 1: Etiología de los trastornos cognitivos secundarios

Tabla 20. Causas de trastorno cognitivo secundario y patologías relacionadas(140)

ORIGEN	PATOLOGIAS RELACIONADAS
INFECCIOSO	<p>Bacterianas: subagudas/crónicas: tuberculosis, neurolúes, neuroborreliosis (enfermedad de lyme), enfermedad de Whipple, neurobrucelosis.</p> <p>Hongos: criptococosis, candidiasis, coccidioidomicosis, aspergilosis</p> <p>Parásitos: neurocisticercosis, toxoplasmosis cerebral</p> <p>Virus: encefalitis aguda (herpética y otras), complejo demencia-sida, Imp, pes, panencefalitis rubeolica, encefalitis sarampionosa retardada, enfermedad de behçet (autoinmune)</p>
DETERIORO COGNITIVO DE ORIGEN METABOLICO	<p>Hipoglucemia crónica (hiperinsulinismo).</p> <p>Hipotiroidismo</p> <p>Hipo e hipertiroidismo</p> <p>Hipo e hiperparatiroidismo</p> <p>Enfermedad de addison (hipofunción suprarrenal).</p> <p>Enfermedad de cushing (hiperfunción suprarrenal)</p> <p>Encefalopatía hepática</p> <p>Degeneración hepatolenticular (enfermedad de wilson)</p> <p>Encefalopatía urémica</p>
CARENCIAL	<p>Déficit de vitamina b12.</p> <p>Déficit de ácido fólico</p> <p>Déficit de niacida (pelagra)</p> <p>Déficit de tiamina (vitamina b1): síndrome de wernicke-korsakoff.</p>
TÓXICO Y MEDICAMENTOSO	<p>Deterioro cognitivo secundario al alcohol</p> <p>Enfermedad de marchiafava-bignami.</p> <p>Deterioro cognitivo asociado a sustancias psicoactivas</p>

<p>DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A TUMOR O A CÁNCER</p>	<p>Medicamentos como benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos, analgésicos, propranolol, entre otras.</p> <p>Tumores cerebrales <u>primarios</u> / <u>metástasis</u></p> <p><u>Meningitis carcinomatosa</u></p> <p><u>Síndromes paraneoplásicos: encefalitis límbica</u></p>
<p>DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A ALTERACIONES DEL LCR</p>	<p>Hidrocefalia obstructiva: tumores, estenosis del acueducto</p> <p>Hidrocefalia disreabsortiva e hidrocefalia cronica del adulto</p> <p>Hipotensión intracraneana</p>
<p>TRAUMATISMOS CRANEOENCEFALICO</p>	<p>Deterioro cognitivo postraumático</p>
<p>ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES</p>	<p>Esclerosis múltiple</p> <p>Otras enfermedades desmielinizantes</p>
<p>VASCULITIS COLAGENOSIS</p>	<p>Lupus eritematoso sistémico</p> <p>Sarcoidosis</p> <p>Artritis reumatoidea</p> <p>Arteritis de la temporal</p> <p>Síndrome de sjögren</p> <p>Granulomatosis de wegener, la enfermedad de takayasu, la panarteritis nodosa</p>
<p>DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A ALTERACIONES PSIQUIÁTRICAS</p>	<p>Enfermedades psiquiatricas crónicas (esquizofrenia).</p> <p><u>Depresión</u> y trastornos del ánimo</p>
<p>OTRAS CAUSAS</p>	<p>Encefalopatía hipercápmica-hipóxica</p> <p>encefalopatía hipóxica</p>

B. Anexo 2: Línea de tiempo del trastorno cognitivo leve

Petersen et ál 1999(141)	Grupo de Trabajo Internacional en Deterioro Cognitivo Leve en conjunto con la Clínica Mayo.2004.(142)	<i>European Consortium on Alzheimer's Disease (EADC) 2005(143)</i>	Grupo de Trabajo sobre la Enfermedad de Alzheimer 11 de junio de 2010(144)	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición (2013)(22)
Pérdida de memoria, referida por el paciente o por un informador fiable.	Quejas subjetivas de memoria y/o reportadas por un informante	Quejas cognoscitivas procedentes del paciente y/o su familia. El sujeto y/o el informador refieren un declive en el funcionamiento cognoscitivo en relación con las capacidades previas durante los últimos 12 meses.	Preocupación por un cambio en la cognición	Preocupación respecto a un cambio en la cognición procedente del paciente o su familia, o mediante observaciones de seguimiento clínico
Facultad de memoria inferior en 1.5 desviaciones estándar o más por debajo de la media para su edad.	Alteraciones objetivas en pruebas cognitivas y/o evidencias de deterioro en el tiempo, medido por pruebas neuropsicológicas. Desviación estándar de 1,5 de la media	Trastornos cognoscitivos evidenciados mediante evaluación clínica: deterioro de la memoria y/u otro dominio cognoscitivo.	Deterioro en uno o más dominios cognitivos, evidencia de menor rendimiento en uno o más dominios cognitivos que sea mayor de lo que se esperaría para la edad del paciente y sus antecedentes educativos. 1.5 Desviaciones estándar de la media	Alteraciones en uno o 2 dominios cognitivos en un rango entre 1 y 2 Desviaciones estándar de la media

Cognición general normal				
Normalidad en las actividades de la vida diaria	Las actividades funcionales están preservadas o mínimamente afectadas	El deterioro cognoscitivo no tiene repercusiones principales en la vida diaria, aunque el sujeto puede presentar dificultades en la realización de actividades complejas de la vida diaria	Preservación de la independencia en habilidades funcionales	Preservación de las AVD básicas e instrumentales. Se puede observar esfuerzo o utilización de estrategias compensatorias para mantener las AVD instrumentales
Ausencia de criterios diagnósticos de demencia.	Ausencia de criterios diagnósticos (DSM-IV o CIE-10) para la demencia	Ausencia de demencia	Ausencia de demencia	Ausencia de demencia

C. Anexo 3: Estrategia de búsqueda y resultados de la revisión de la literatura.

Tabla A: Términos clínicos relacionados con los componentes PICOT

POBLACION	EXPOSICIÓN	COMPARADOR	OUTCOMES	TIPO DE ESTUDIO

<p>1. Early AND 2. Cognitive disorder 3. Cognitive Impairment 4. Neurocognitive Disorder 5. Cognitive Degeneration 6. Cognitive Disruptive</p> <p>OR</p> <p>7. Mild Cognitive Impairment</p> <p>ESPAÑOL</p> <p>8. Demencia temprana 9. Trastorno cognitivo 10. Trastorno neurocognitivo 11. Deterioro cognitivo leve</p>	<p>12. Cognitive test 13. Screening test 14. Diagnostic test 15. Short cognitive test</p> <p>OR</p> <p>16. Prueba diagnostica 17. Test diagnostico 18. Test cognitivo 19. Test cognitivo corto</p>	<p>20. Conventional diagnostic 21. Montereal cognitive assessment 22. MoCA 23. MiniMental test 24. MMSE 25. Mini – mental state examination</p> <p>OR</p> <p>26. Diagnostico convencional 27. MoCA 28. MiniMental</p>		<p>Últimos 5 años (2012 -2017)</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	------------------------------------

Tabla B: Resumen de la búsqueda en las bases de datos

	MEDLINE(pubmed)	COCHRANE	EPISTEMONIKOS
--	------------------	----------	---------------

Términos de búsqueda	(1)P: Disorder OR Dysfunctions OR Impairment OR Decline OR Deterior* OR Degenerative OR Amnestic AND Cogniti* OR Neurocognitive OR Degenerative OR Presenile (2) Routine Diagnostic OR Screen* AND Test* (3)C: Terminos libres: MoCA OR MiniMental OR MMSE OR Montreal cognitive assessment OR Mini – mental state examination (4)Terminos libres: Short cognitive test	(1)P: Disorder OR Dysfunctions OR Impairment OR Decline OR Deterior* OR Degenerative OR Amnestic AND Cogniti* OR Neurocognitive OR Degenerative OR Presenile (2) Routine Diagnostic OR Screen* AND Test* (3) Terminos libres: MoCA OR MiniMental OR MMSE OR Montreal cognitive assessment OR Mini – mental state examination (5)Terminos libres: Short cognitive test	(1)P: Disorder OR Dysfunctions OR Impairment OR Decline OR Deterior* OR Degenerative OR Amnestic AND Cogniti* OR Neurocognitive OR Degenerative OR Presenile (2) Routine Diagnostic OR Screen* AND Test* (3) Terminos libres: MoCA OR MiniMental OR MMSE OR Montreal cognitive assessment OR Mini – mental state examination (5)Terminos libres: Short cognitive test
Estrategia de búsqueda	1 AND 2 2 AND 3 2 AND 4 3 AND 4 1 AND 2 AND 4 1 AND 2 AND 3 1 AND 3 AND 4 1 AND 2 AND 3 AND 4 2 AND 3 AND 4	1 AND 2 2 AND 3 2 AND 4 3 AND 4 1 AND 2 AND 4 1 AND 2 AND 3 1 AND 3 AND 4 1 AND 2 AND 3 AND 4 2 AND 3 AND 4	1 AND 2 2 AND 3 2 AND 4 3 AND 4 1 AND 2 AND 4 1 AND 2 AND 3 1 AND 3 AND 4 1 AND 2 AND 3 AND 4 2 AND 3 AND 4
Limites (REVISIONES SISTEMATICAS,	2858	66(3 rs-evidencia indirecta por diferente condición de interés fueron excluidas)	31

Últimos 5 años, Remove duplicate)			
Responden a la pregunta por términos de búsqueda	4 revisiones sistemáticas	0	2 revisiones sistematicas

Tabla C		Características de estudios incluidos					
Autor (Ref)	Año	Criterios de inclusión	Objetivo	Criterios diagnósticos	# estudios	# participantes	Test indice
Cameron(122)	2015	Publicaciones que examinaran el desempeño cognitivo en adultos (mayores de 18 años) con insuficiencia cardíaca; y el deterioro cognitivo definido como una disminución en 1 o más dominios cognitivos que fuera mayor de lo esperado con el envejecimiento normal e identificado por: (a) administración de un instrumento de tamizaje cognitivo, (b) batería de pruebas neuropsicológicas que evaluara al menos 4 dominios cognitivos (c) un enfoque "interindividual" para determinar la función cognitiva anormal. Se seleccionaron publicaciones posteriores a 1999.	Sintetizar, a partir de una revisión sistemática de literatura la evidencia de la precisión diagnóstica de los test cognitivos cortos para detectar MCI en pacientes con insuficiencia cardíaca.		8	249	MMSE
Hendry(126)	2014	Publicaciones que evaluaran test de pregunta unica para detectar deterioro cognitivo (incluyeron delirium, DCL y demencia) o que a traves de test multi-item analizaran cual de sus preguntas individuales tenia la mejor precision diagnostica de deterioro cognitivo. No hubo restricciones en cuanto a la edad de los participantes, la configuración del estudio, el tamaño de la muestra o el método de respuesta de los participantes en los estudios incluidos	Sintetizar la evidencia publicada sobre el uso de preguntas individuales como la pantalla inicial para el deterioro cognitivo.	AD8, DSM-IV, CDR, MoCA, CAM	3	547 (En los estudios que evaluaron DLC)	CDR, MoCA, Single-item question
Tsoi(127)	2015	Los estudios fueron elegibles si los participantes fueron entrevistados cara a cara con las pruebas de detección respectivas, y los hallazgos se compararon con los criterios de diagnóstico estándar de criterio para la demencia	Analizar cuantitativamente la precisión diagnóstica de varias pruebas de detección de demencia y comparar su rendimiento con el del MMSE	DSM, ICD, NINCDS, ADRDA,	9	No reporta	MoCA
Ciesielska(123)	2016	Grupo separado de controles sanos (CS) y grupo de TCL; Análisis estadístico de los datos demográficos de ambos grupos; Evaluación estadística de la fiabilidad diagnóstica de la escala MoCA y MMSE para el grupo TCL frente al grupo control;Teniendo en cuenta la sensibilidad, la especificidad de los puntos de corte para MoCA y MMSE para el grupo de TCL frente a CS.	Evaluación de credibilidad de MoCA vs. MMSE en la detección de TCL, teniendo en cuenta la sensibilidad y especificidad por corte de puntos	Petersen, DSM-IV, DSM-IV-RT, ICD-10, NINCDS-ADRDA, CDR, Mayo Clinic Group	20	11952	MoCA, MMSE

Ozer(99)	2016	Se consideraron para su inclusión los estudios prospectivos que evaluaran la precisión de la prueba diagnóstica (DTA) de test cognitivos cortos y simples utilizados para identificar a las personas con TCL en comparación con un estándar de referencia. Las pruebas consideradas para su inclusión fueron aquellas que cumplieran ser pruebas cognitivas breves y simples, donde "breve" se definió como tomar menos de 15 minutos para administrar y simple aquellas que no requieran equipo de especialistas para su uso.	Describir la precisión diagnóstica de las test cognitivos cortos para detectar TCL	Petersen	39	5766	42 Test
Tsoi(98)	2017	Se seleccionaron estudios que tamizaran TCL en pacientes en cualquier entorno clínico, en el que cada individuo fuera sometido a un gold estándar como prueba confirmatoria. Que el número de casos control y con TCL fuese reportado así los valores de sensibilidad, especificidad o datos que permitieran su cálculo.	Analizar cuantitativamente el rendimiento diagnóstico de las pruebas cognitivas para la detección de MCI.	Petersen; CDR; International Working Group on Mild Cognitive Impairment; Movement Disorder Society Task Force guidelines for MCI in Parkinson's Disease	108	23546	

Tabla D														
Resultados		de la		Revisión		Sistemática								
Autor (Ref.)	Año	AMASTAR	II	Prevalencia de la condición (%)	N estudios/sujetos	Edad de los participantes	Test evaluados para DCL	Punto de corte	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC95%)	LR +	LR -	Subref	Otros resultados
Cameron(122)	2015	15		7.7-70 en pacientes con falla cardiaca estables	1	rango 53 a 69	MMSE	28	26% (20% - 33%)	95% (85% - 98%)	0,40	2,11		PVP = 94% (IC 95%, 84% a 99%), PVN = 27% (IC 95%, 21% a 34%) 57% falsos negativos
				17,5	1		CDR	No reporta	**	**	**	**	Douglas et al, 2011	Las preguntas se relacionan con: 'Disminución de la función de la memoria', 'cambios en la capacidad de pensar y razonar' o 'aprender cosas nuevas'. No discriminaron por MCI-DEMENCIA
				No reporta	1		MOCA	No reporta	26,00%	100,00%	*	0,74	Lees et al, 2013	
Hendry(126)	2015	10				65 a 77.4 (promedios)								
				28,6	1		Single questions Test	Si/No	81,10%	75,30%	3,24	0,25	Ayalon, 2011	Deterioro cognitivo leve clasificado en este estudio como CIND

Tsoi(127)	2015	10	No reporta	9	No reporta	MOCA	No reporta	89% (84 a 92)	75% (62 a 85%)	3,32	0,23	Fue un análisis por subgrupos TCL, no se especifican detalles sobre esa población específicamente
				20		MoCA	24-25	80,48%	81,19%	4,21	0,25	
Ciesielska(123)	2016	4..	25,3(IC 24.6 a 26)		Controles 69.5 años, SD 2.7 , TCL: 73.58 SD 3.45 (promedios)	MMSE	27-28	66,34%	72,94%	2,36	0,47	El ABC fue de 0,736 para MMSE (IC del 95%: 0,718-0,767) y para MoCA 0.846 (IC 95%: 0.823-0.868)
			33,3	39			<22	81%	77%	3,48	0,25	El AVLT-SR sensibilidad (97%), especificidad (73%) y ABC = 0,94). Otras tareas de aprendizaje verbal (CERADWLDR y HVLT-LE), así como FBMS, que implica la recuperación de palabras, también mostraron una alta sensibilidad para aTCL (83-84%). La confiabilidad del MoCA (8 estudios) (ICC = 0.75-0.92). También se informó una alta fiabilidad test-retest para el AQT-CF (ICC = 0,88), y menor para MMSE (CCI=0,67-0,76). El AVLT-SR sensibilidad (97%), especificidad (73%) y ABC = 0,94). Otras tareas de aprendizaje verbal (CERADWLDR y HVLT-LE),
			24,3				22-23	89%	84%	5,7	0,94	
			24,5				23	96%	95%	17,17	0,04	
			42,9				23,5	88%	65%	2,5	0,19	
			24,3				23-24	86%	86%	5,93	0,17	
			3,1				<24	100%	50%	2	0	
			45,5				25-26	93%	89%	8,4	0,08	
Ozer(99)	2016	15	51,1		Rango 66.3 a 82 Años	MoCA	<26	90%	87%	6,77	0,11	
			51,1				<26	93%	86%	6,41	0,09	
			23,1				≤26	93%	62%	2,46	0,11	
			65,7									
							26	83%	50%	1,25	0,25	

40,1		<24	29%	87%	2,27	0,81	Ravaglia et al. (2005)
24,1		24-25	52%	95%	11,5	0,5	Cacho et al. (2010)
50		25	13%	93%	2	0,93	Karrasch et al. (2005)
51,1		<26	18%	100%	-	0,82	Nasreddine et al. (2005)
54,8		≤26	76%	69%	2,43	0,34	Gonzalez-Palau et al. (2013)
65,7		26	17%	100%	-	0,83	Smith et al. (2007)
55			63%	96%	15,5	0,38	Kato et al. (2013)
34,8	MMSE		41%	99%	41	0,6	Yoshida et al. (2012)
61		26-27	68%	61%	1,77	0,52	Guo et al. (2012)
61			68%	70%	2,26	0,46	Guo et al. (2012)
24,5		≤27	58%	84%	3,6	0,5	Luis et al. (2009)
46,1			72%	60%	1,78	0,47	Diniz et al. (2008b)
46,1			71%	61%	1,8	0,73	Diniz et al. (2008b)
57,5		27-28	70%	68%	2,15	0,45	Hanyu et al. (2011)
38,5			60%	70%	2,02	0,56	Ahn et al. (2010)
38,7		28,5	67%	61%	0,55	0,69	Chandler et al. (2005)

así como FBMS, que implica la recuperación de palabras, también mostraron una alta sensibilidad para aTCL (83-84%). La confiabilidad del MoCA (8 estudios) (ICC = 0.75-0.92). También se informó una alta fiabilidad test-retest para el AQT-CF (ICC = 0,88), y menor para MMSE (CCI=0,67-0,76)

			26						74%	69%	2,34	0,38	Schrijnemaekers et al. (2006)	
			33,3				<29		67%	72%	2,4	0,46	Freitas et al. (2013)	
			37,18				MMSE	0.71 (0.66-0.75)	0.74 (0.70-0.78)		(2.40-3.16)	(0.35-0.45)		
			35,57				MoCA	0.83 (0.80-0.86)	0.75 (0.69-0.80)		(2.66-4.11)	(0.18-0.28)		
			38,57				AD8	0.80 (0.71-0.87)	0.77 (0.57-0.90)		(1.77-6.98)	(0.17-0.37)		
			43,31				CDT	0.58 (0.46-0.69)	0.73 (0.61-0.83)		(1.61-2.91)	(0.47-0.70)		
Tsoi(98)	2017	13	42,98	108	55 a 84 años	VFT	No reporta	0.57 (0.45-0.68)	0.74 (0.61-0.84)		(1.59-3.03)	(0.47-0.72)	Las pruebas de recuerdo mostraron el mejor rendimiento diagnóstico, es decir, sensibilidad del 89% y especificidad del 84%. El MoCA mostró una sensibilidad del 83% y una especificidad del 75%, que fue mejor que el MMSE y otras pruebas multidominio.	
			20,94			Test-Your-Memory		0.67 (0.49-0.81)	0.80 (0.72-0.87)		(2.32-4.88)	(0.25-0.67)		
			44,85			ACE/ACE-R		0.79 (0.72-0.85)	0.71 (0.60-0.80)		(1.90-3.91)	(0.21-0.41)		
			45,27			CAMCOG		0.77 (0.66-0.85)	0.78 (0.70-0.84)		(2.67-4.58)	(0.20-0.43)		
			52,18			Recall tests		0.89 (0.86-0.92)	0.84 (0.79-0.89)		(4.17-7.90)	(0.09-0.18)		
** Ver otros resultados														
Ver tabla en anexo 3. D														
CCI: coeficiente de correlación intraclase														
MMSE: MiniMental														
VFT: Test de fluidez verbal														
MoCA: Montreal Cognitive Assessment														
AVLT-SR: the auditory verbal learning test- short delay recall task														
TCL: trastorno cognitivo Leve														
CERADWLDR: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease-Word List Memory Test Recognition Discrimination Index task														
aTCL: trastorno cognitivo amnésico														
HVLT-LE: Hopkins Verbal Learning Test-Wordlist Learning task														
FBMS: Florida Brief Memory Screen task														
ACE: Adden-brookes cognitive examination														

D. Anexo 4: Descripción operativa de las variables

Variables		Definición
Información Sociodemográfica	Edad	Edad cronológica de cada paciente consignada en años cumplidos
	Sexo	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino
	Estrato socioeconómico	Clasificación socioeconómica de acuerdo a lugar de residencia
	Años de escolaridad	Años completos de educación formal
	Profesión	Título otorgado por entidad oficial
	Convivencia	Personas que comparten el mismo lugar de residencia y con los que se comparten vínculos
	Lugar de procedencia	Lugar de residencia al momento de ingreso en el estudio
	Estado civil	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto

Información Clínica	Hipertensión	Diagnóstico de hipertensión arterial realizada por un profesional de la salud(Médico)sin importar si cumple o no tratamiento
	Diabetes mellitus	Diagnóstico de diabetes mellitus realizado por un profesional de la salud(Médico) sin importar si cumple o no tratamiento
	Tabaquismo	Historial de uso de tabaco presente o anterior
	Sedentarismo	No realización de actividad física regular (150 min o más a la semana moderada)

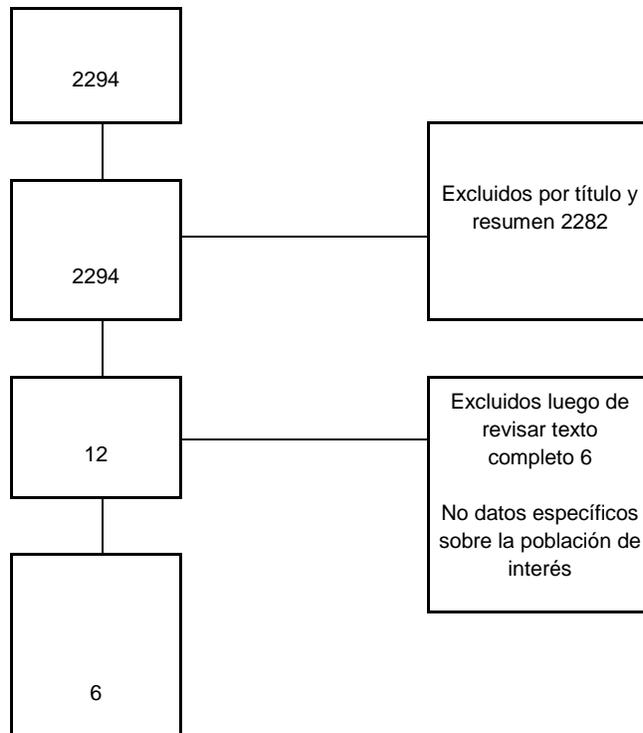
	Depresión	Diagnóstico de depresión realizado por un profesional de la salud mental(Psiquiatra), prescripción de medicamentos antidepresivos por indicación médica, sin importar si cumple o no tratamiento
	Dislipidemia	Diagnóstico de dislipidemia realizada por un profesional de la salud(Médico)sin importar si cumple o no tratamiento
	Antecedente familiar de TCM	Antecedente familiar de demencia, (Se interrogó como enfermedad de Alzheimer o problemas de memoria que comprometieran la funcionalidad, así no se tuviera diagnóstico médico)

	Variables	Definición
Información Psicométrica	pruebas de lenguaje	
	Boston Naming Test	Herramienta de evaluación para medir la recuperación confrontacional de palabras en individuos con afasia u otras alteraciones del lenguaje
	Token Test	Prueba del procesamiento del lenguaje auditivo en el que se solicita a las partes involucradas que manipulen tokens de varios tamaños, colores y formas en reacción a direcciones progresivamente complejas.
	Habilidades visuoconstructivas	
	Figura Compleja de Rey-Osterrieth	Realización gráfica que evalúa el análisis y la organización perceptual. A partir de su copia se ponen a prueba la percepción visoespacial y la habilidad visuoconstructiva, y la memoria visual a través de su reproducción inmediata y diferida
	Funciones ejecutivas	
	las pruebas de Retención de Dígitos del WAIS-III,	Prueba que analiza la memoria inmediata y memoria de trabajo, indicando habilidades de secuenciación, planificación, alerta y flexibilidad cognitiva mediante una secuenciación directa e inversa de números
Cubos de Corsi,	Prueba para valorar la capacidad de atención, concentración y memoria de trabajo visoespacial	

Trail making test A y B (TMT A y B)	Prueba neuropsicológica de atención visual y cambio de tareas. Consta de dos partes en las que se instruye al sujeto para que conecte un conjunto de 25 puntos lo más rápido posible, manteniendo la precisión. La prueba puede proporcionar información sobre la velocidad de búsqueda visual, el escaneo, la velocidad de procesamiento, la flexibilidad mental y el funcionamiento ejecutivo.
Test de digito- símbolo (SDMT)	Prueba para evaluar la velocidad de respuesta, la atención sostenida, las habilidades visuales espaciales y establecer el cambio.
Test de Stroop	Prueba de interferencia que se produce en el sujeto cuando realiza una prueba en la que debe indicar el color de la tinta con la que está escrita una palabra, que no coincide con su significado
Torre de Londres	Tarea de planificación y resolución de problemas; implica problemas como la organización de una tarea, iniciación de un plan y sostenimiento de la memoria durante su ejecución
Winconsin Card Sorting Test	Prueba para evaluar la planificación estratégica, la búsqueda organizada, la utilización de la retroalimentación ambiental para cambiar los conjuntos cognitivos, dirigir el comportamiento hacia el logro de un objetivo y la modulación de la respuesta impulsiva.
Memoria	
Free and Cued Selective Reminding Test	Es una prueba de memoria que controla la atención y el procesamiento cognitivo, que requiere que los sujetos busquen elementos en respuesta a las señales de categoría, en el proceso de aprendizaje.
Screening test	
MiniMental MMSE	Test de tamización cognitiva compuesto de varias preguntas para una medición de trastorno cognitivo
Inventario neuropsiquiatrico	Es una escala que valora la presencia de alteraciones psicopatológicas en pacientes con enfermedades neurológicas, principalmente TC.
Yesavage	Escala para medir síntomas depresivos en los ancianos
Lawton Modificado	Escala para medir la funcionalidad de los sujetos mediante preguntas relacionadas con actividades instrumentales de la vida diaria
Queja subjetiva de memoria	Pregunta sobre la percepción de compromiso de la memoria

Variables		Definición
Prueba índice	Test de recobro	Prueba para evaluar memoria inmediata, memoria de corto plazo
	Test del reloj	Dibujo del reloj con indicaciones, permite evaluar funciones ejecutivas, planeación y ejecución, memoria y aspectos visuoconstruccionales
	Test de fluidez verbal	Prueba para medir funciones ejecutivas, establece el número de palabras recordadas en un minuto luego de indicaciones dadas por el evaluador
	Tiempo de aplicación	Tiempo en minutos y segundos para completar las tareas de la prueba índice

E. Anexo 5: Diagrama PRISMA



F. Anexo 6: El instrumento y su instructivo

Cognitive Assessment Test - CATEST						
Nombre _____	Documento _____					
Edad: _____	Fecha: _____	Evaluador: _____				
1. Registro de la información						
Se leen en orden las 5 palabras a continuación, al finalizar se le pide al paciente que recuerde las palabras. En caso de no recordarlas todas, se leen una segunda vez al terminar, se pide al paciente que diga las palabras de la lista.						
	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	TOTAL
REPETICION 1						___/5
REPETICION 2						___/5
2. Dibujar un reloj que marque las 11:10						
						___/3
3. Fluidez verbal						
Aplicación 1: Letra P		Aplicación 2: Letra M				___/3
1.b Recobro						
	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	TOTAL
						___/5
TOTAL						
___/21						

INSTRUCTIVO CATEST

El instrumento está conformado por 3 preguntas que permiten aproximarse al concepto de trastorno cognitivo mediante la evaluación corta de los dominios atencionales, ejecutivo, memoria, visuoconstruccional.

El instrumento debe aplicarse directamente al paciente. Se debe advertir al familiar o cuidador que es una prueba donde participa exclusivamente el paciente.

Para la pregunta 1, se leen al paciente en orden una lista de cinco palabras, al finalizar cada ensayo, se le pide al paciente que repita las palabras, se puntúa el número de palabras registradas en cada ensayo.

Los dos ensayos deberán ser llevados a cabo sin importar el número de palabras que sean registradas y repetidas por el paciente en el primer ensayo.

Para la pregunta 2, se le pedirá al paciente que dibuje un reloj al respaldo de la hoja. Se le indicará que el reloj debe contener todas las partes y debe estar marcando las 11:10.

Esta pregunta será calificada de 0 a 3, se califica un punto por cada elemento realizado de la siguiente manera. 1 punto si realiza la circunferencia o algún contorno que delimite el dibujo. 1 punto, si los números están adecuadamente localizados dentro de la figura del reloj y 1 punto si ubica correctamente la hora (11:10). Si no realiza los elementos descritos anteriormente su puntaje será cero.

La pregunta 3 que hace referencia a la fluidez fonológica, se le pedirá al paciente que mencione todas las palabras que recuerde en un minuto con una letra que **se dará solo al mencionar las condiciones** para la prueba. Se le explica que esta tarea tiene 3 condiciones:

1. Se cuenta con un minuto y deberá iniciar SOLO cuando el evaluador le indique. Así mismo deberá terminar al cumplir un minuto.
2. No se admiten nombres propios (se le explica al paciente que no debe mencionar nombres de personas, ni de países o ciudades)
3. No debe usar superlativos o diminutivos (asegúrese en este punto que el paciente entiende la condición. Si es necesario de un ejemplo. Sr(a) _____, Si le dijese la letra c, por ejemplo, podría decirme casa, pero no se calificarán palabras como casita, casota)

Para este ítem se han propuesto dos letras, en la prueba inicial se le dará la letra **P** y en la segunda aplicación se le dará la letra **M**.

Para la pregunta 1.b, que evalúa memoria reciente, se le pide al paciente que mencione las palabras que recuerde de la lista que se le pidió repetir al principio de la aplicación y que corresponde a los intentos de la pregunta 1. Se registraran el número de palabras que el paciente sea capaz de recordar, sin importar el orden en que estas sean mencionadas.

La actividad se califica sobre 3 puntos, con valores de cero o tres. Si el número de palabras que se recuperan espontáneamente es menor de 13, el valor asignado a esta pregunta cero, si el número de palabras es igual o mayor a 13, el puntaje será 3.

G. Anexo 7: Tabla de características sociodemográficas de sujetos excluidos

CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS NO APTOS						
	TOTAL		HOMBRES		MUJERES	
	N=139	IC 95%	n=41	IC 95%	n=98	IC 95%
Edad	67,14(10,63)	(65,4-68,9)	67,6(9,37)	(64,7-70,4)	66,97(11,15)	(64,7-69,1)
Escolaridad, Me(Rango)	14(0-26)		16(0-26)		14(0-25)	
	n/139(%)	IC 95%	n/41(5)	IC 95%	n/98(%)	IC 95%
Estado civil						
Casado(a)	72(52%)	(43-60)%	34(83%)	(71,4-94)%	38(39%)	(29,1-48)%
Separado(a)	12(9%)	(4-13)%	2(5%)	(-1,7-11)%	10(10%)	(4,2-16)%
Soltero(a)	20(14%)	(8,6-20)%	1(2%)	(-2,3-7)%	19(19%)	(11,6-27)%
Viudo(a)	27(19%)	(12,8-26)%	0(0%)	(0,0-0)%	27(28%)	(18,7-36)%
No reporta	8(6%)		*_*		*_*	

9. Bibliografía

1. Martin J Prince FW, Yanfei Guo, Luis M Gutierrez Robledo, Martin O'Donnell, Richard Sullivan, Salim Yusuf. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet* 2015;385:549–62.
2. Colin D Mathers GAS, Ties Boerma, Richard A White, Martin I Tobias. Causes of international increases in older age life expectancy. *Lancet* 2015;385:540–48.
3. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. [cited 2017 octubre].
4. Pandya SY, Clem MA, Silva LM, Woon FL. Does mild cognitive impairment always lead to dementia? A review. *J Neurol Sci.* 2016;369:57-62.
5. Norton S, Matthews, F. E., Barnes, D., Yaffe, K., & Brayne, C. . Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. . *Lancet Neurology* 2014;13, (8):788-94.
6. Fargo KN, Cordell CB, Carrillo MC. How Should Cognitive Impairment Be Recognized? *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(10):813-4.
7. Bradford A. KME, Schulz P., Williams S.P., and Singh H.: . Missed and delayed diagnosis of dementia in primary care: Prevalence and contributing factors. . *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009; 23: :306-14.
8. Löppönen M. RI, Isoaho R., Vahlberg T., and Kivelä S.L.: . Diagnosing cognitive impairment and dementia in primary health care — A more active approach is needed. . *Age Ageing* 2003;; 32: pp. :606-12.
9. López-Álvarez J A-OL. Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría* 2015;5 ((1)):3-14.
10. Ron Brookmeyera EJ, Kathryn Ziegler-Grahamb, H. Michael Arrighi. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2007;3 186–91.
11. Koch T IS. Rapid appraisal of barriers to the diagnosis and management of patients with dementia in primary care: a systematic review. . *BMC Fam Pract* 2010;;11:(52.).

12. Iliffe S WJ. The identification of barriers to the recognition of, and response to, dementia in primary care using a modified focus group approach. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2005;;4(1):73-85.
13. Parmar J, Dobbs B, McKay R, Kirwan C, Cooper T, Marin A, et al. Diagnosis and management of dementia in primary care: exploratory study. *Can Fam Physician*. 2014;60(5):457-65.
14. Rosselli D AA, Pradilla G , Morillo L ,Bautista L , Rey M , Camacho M, GENECO El examen mental abreviado (Mini-Mental State Examination) como prueba de selección para el diagnóstico de demencia: estudio poblacional colombiano. *Revista de neurologia*. 2000; ;30 ((5)):428-32.
15. Pradilla G VB, León-Sarmiento F, grupo GENECO. . . Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano. *Rev Panam Salud Publica*. Aug. 2003;vol.14 .(n.2).
16. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roque IFM, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(3):Cd010783.
17. Creavin ST WS, Noel-Storr AH, Trevelyan CM, Hampton T, Rayment D, Thom VM, Nash KJE, Elhamoui H, Milligan R, Patel AS, Tsivos DV, Wing T, Phillips E, Kellman SM, Shackleton HL, Singleton GF, Neale BE, Watton ME,, S. C. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. . *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2. 2016,(Issue 1. Art. No.: CD011145.).
18. Kelvin K.F. Tsoi JYCC, HoyeeW. Hirai , AdrianWong ,Vincent C.T. Mok , Linda C.W. Lam , Timothy C.Y. Kwok ,Samuel Y.S. Wong. Recall Tests Are Effective to Detect Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis of 108 Diagnostic Studies. *AMDA e The Society for Post-Acute and Long-Term Care Medicine*. 2017.
19. Carnero Pardo C COnI, Espejo Martínez B, et al. Efectividad del Mini-Mental en la detección del deterioro cognitivo en Atención Primaria. *Aten Primaria*. 2013; (45(8)):426--33.
20. PARGROUP. [cited 2017 Octubre 15]. Available from: (<https://www.parinc.com/Products/Pkey/237>), .
21. Maria A. Brandimonte NB, Simona Collina. Cognition. *Psychological Concepts: An International Historical Perspective*2006.
22. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. 2013 [cited 2017 Octubre].
23. Caselli RJ, Beach TG, Knopman DS, Graff-Radford NR. Alzheimer Disease: Scientific Breakthroughs and Translational Challenges. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(6):978-94.
24. Report WA. The Global Impact of Dementia. 2015 [cited 2016 Noviembre]. Available from: <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>.
25. Bureau pr. http://www.prb.org/pdf15/2015-world-population-data-sheet_eng.pdf 2015 [cited 2016 Marzo]. Available from: http://www.prb.org/pdf15/2015-world-population-data-sheet_eng.pdf.

26. Gauthier S RB, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet*. 2006;367(9518):1262-70.
27. Roberts RO GY, Knopman DS, et al. The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology* 2008;30:58.
28. Petersen RC RR, Knopman DS, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol* 2009;66:1447.
29. Luck T R-HS, Kaduszkiewicz H, et al. Mild cognitive impairment in general practice: age-specific prevalence and correlate results from the German study on ageing, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe). *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:307.
30. Plassman BL LK, Fisher GG, et al. . Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med*. 2008;148:427.
31. Petersen RC RR, Knopman DS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. *The Mayo Clinic Study of Aging. Neurology* 2010;75:889.
32. Manly JJ TM, Schupf N, et al. . Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol* 2008;63:494.
33. Kaduszkiewicz H EM, Wiese B, Prokein J, Lupp M, Luck T, et al. . Prognosis of mild cognitive impairment in general practice: results of the German AgeCoDe study. *Annals of Family Medicine*. 2014;;12(2):158-65).
34. 2005 Cg. Población adulto mayor 2005 [cited 2016 Marzo]. Available from: http://www.dane.gov.co/files/censos/presentaciones/poblacion_adulto_mayor.pdf.
35. Gooding M AE, Parra M, Ríos A. . Prevalencia de las demencias en el municipio de Neiva 2003-2005 *Acta Neurol Colomb* 2006;22:243-8.
36. Cheng G HC, Deng H, Wang H. doi: 10.1111/j.1445-5994.2012.02758.x. Diabetes as risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta- analysis of longitudinal studies. *Intern Med J* 2012 May;; 42((5)):484-91.
37. Diniz BS BM, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. . Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer’s disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* ; 2013;202:329–35.
38. Deborah E Barnes KYe. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer’s disease prevalence. Published Online July 19, 2011. 2011;10 :819–28. .
39. Loef M WH. Midlife obesity and dementia: meta-analysis and adjusted forecast of dementia prevalence in the United States and China. *Obesity Surgery*. 2013; ;21: :E51–5.
40. Guochao Zhong YW, Yong Zhang , Jeff Jianfei Guo , Yong Zhao. Smoking Is Associated with an Increased Risk of Dementia: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies with Investigation of Potential Effect Modifiers. . 2015.
41. Ruiz C ND, Muñoz JF. Epidemiology and Burden of Alzheimer Disease. *Acta Neurol Colomb* 2010; 26: (Sup (3:1))::87-94).6,7.
42. Henao-Arboleda El A-AD, Muñoz C, Pineda DA, Lopera F. Prevalence of mild cognitive impairment, amnesic-type, in a Colombian population. *Rev Neurol* 2008 Jun 16-30;46(12):709-13.
43. Díaz Cabezas R MMF, Martínez Arias MH. Prevalence of cognitive impairment and dementia in people older 65 years in a Colombian urban population

Acta Neurol Colomb Julio - Septiembre 2013;Vol. 29 (No. 3).

44. Takeuchi Y AY, Prada S. . Prevalence estimates of dementia in Colombia (2005-2020): Transitions and stage of disease. . Poster presentation 2014:P3-349.
45. DANE. Censo general 2005. Población adulto mayor. 2005. Available from: http://www.dane.gov.co/files/censos/presentaciones/poblacion_adulto_mayor.pdf.
46. Prada S YTY, Ariza Y. Monetary cost of treatment for Alzheimer's disease in Colombia. . Acta Neurol Colomb 2014; ;30(4):247-55.
47. Cuanto gasta Colombia en Salud 2013. Available from: <http://www.centrodepensamientosocial.org/index.php/noticias/item/110-cu%C3%A1nto-gasta-colombia-en-salud>.
48. Asociation A. 2017 ALZHEIMER'S DISEASE FACTS AND FIGURES 2017. Available from: <https://www.alz.org/facts/>.
49. OMS. Demencia, una prioridad en salud publica 2013 [cited 2017 octubre 15]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/98377/1/9789275318256_spa.pdf.
50. OMS. Conferencia sobre la acción mundial contra la demencia 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/events/meetings/2015/global-action-against-dementia/es/>.
51. OMS. DEMENCIA, EPIDEMIOLOGIA Y CARGA DE ENFERMEDAD 2016. Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB139/B139_3-sp.pdf.
52. GE: B. Dementia: Historical Overview. In: Burns A, O'Bryen J AD, eds., editor2005. 3-15 p.
53. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. The American journal of psychiatry. 2015;172(4):323-34.
54. Li J, Cesari M, Liu F, Dong B, Vellas B. Effects of Diabetes Mellitus on Cognitive Decline in Patients with Alzheimer Disease: A Systematic Review. Canadian journal of diabetes. 2017;41(1):114-9.
55. Sobow T, Fendler W, Magierski R. Body mass index and mild cognitive impairment-to-dementia progression in 24 months: a prospective study. European journal of clinical nutrition. 2014;68(11):1216-9.
56. Wheeler MJ, Dempsey PC, Grace MS, Ellis KA, Gardiner PA, Green DJ, et al. Sedentary behavior as a risk factor for cognitive decline? A focus on the influence of glycemic control in brain health. Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions. 2017;3(3):291-300.
57. GARCIA GARCIA Eea. Nuevas perspectivas científicas y filosóficas sobre el ser humano. Madrid: Universidad Pontificia de Comillas (2007). [cited 2017 Octubre 18]. Available from: <http://eprints.ucm.es/8607/1/ASINJA.%2520Teoria%2520de%2520la%2520mente.pdf>.
58. López M. MEMORIA DE TRABAJO Y APRENDIZAJE: APORTES DE LA NEUROPSICOLOGÍA. Cuad Neuropsicol 2011;Vol. 5 (Nº 1.): 25 – 47
59. William Croft Ac. Linüística cognitiva: Ediciones Akal S.A; 2008.
60. Vega FC. Neurociencia del Lenguaje, Bases neurológlicas e implicaciones clínicas: EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA, S. A; 2012.
61. Cohen RA. The Neuropsychology of Attention. Second ed. New York © Springer Science+Business Media 2014.

62. Espitia AD. Funciones ejecutivas en el envejecimiento normal: Datos normativos con la batería Neuronorma. Colombia. Repositorio Universidad Nacional de Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2017.
63. Anzola MFM. Análisis de metilación de las islas CPG de los genes APOE y TOMM40 en una muestra de pacientes colombianos con enfermedad de Alzheimer. Repositorio Universidad Nacional de Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2016.
64. Sevilla Gómez MC FGC. Demencias secundarias, . In: SEN M, editor. Guías en demencias, Grupo de estudio de neurología de la conducta y demencias: Sevilla Gómez MC, 2002.; Revisión 2002, . p. 131-50
65. Smith EE. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2017;131(11):1059-68.
66. Gorelick PB SA, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Román GC, Sellke FW, Seshadri S. . Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. . *Stroke*. 2011;;42:2672–713.
67. Vega JN, Newhouse PA. Mild cognitive impairment: diagnosis, longitudinal course, and emerging treatments. *Current psychiatry reports*. 2014;16(10):490.
68. Snorri Bjorn Rafnsson MO, Eleonora d’Orsi, Eef Hogervorst, and Andrew Steptoe. Loneliness, Social Integration, and Incident Dementia Over 6 Years: Prospective Findings From the English Longitudinal Study of Ageing. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2017; 00, (00): 1–11.
69. Loneliness and the risk of dementia among older Chinese adults: gender differences [Internet]. 2017.
70. Kuiper JS, et al., . Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev* 2015.
71. Hong YJ, Jang EH, Hwang J, Roh JH, Lee JH. The Efficacy of Cognitive Intervention Programs for Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review. *Current Alzheimer research*. 2015;12(6):527-42.
72. Campbell NL, Unverzagt F, LaMantia MA, Khan BA, Boustani MA. Risk factors for the progression of mild cognitive impairment to dementia. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(4):873-93.
73. Eshkoor SA, Hamid TA, Mun CY, Ng CK. Mild cognitive impairment and its management in older people. *Clin Interv Aging*. 2015;10:687-93.
74. González Palaua F BF, Cáceresc M. Del deterioro cognitivo leve al trastorno neurocognitivo menor: avances en torno al constructo. *neurología* 2015;7(1):51–8.
75. Jekel K DM, Wattmo C , Hausner L, Jekel et al. Mild cognitive impairment and deficits in instrumental activities of daily living: a systematic review. *Alzheimer's Research & Therapy* 2015) 7:17
76. Bottari CL DC, Rainville CM, Dutil E. The IADL profile: development, content validity, intra- and interrater agreemen. *Can J Occup Ther*. 2010;Apr;77(2):90-100.

77. David B. Reuben LL, Hiris J, Mor V. A Hierarchical Exercise Scale to Measure Function at the Advanced Activities of Daily Living (AADL) Level. (IAGS 1990;38: :855-61).
78. Sposito G LNA, Sanches Yassuda M. Advanced Activities of Daily Living (AADLs) and cognitive performance in community-dwelling elderly persons: Data from the FIBRA Study – UNICAMP. *Rev bras geriatr gerontol* Jan./Feb. 2016. ;vol.19 (no.1).
79. Pruebas diagnosticas, epidemiologia molecular [cited 2017 Octubre 16]. Available from: <http://epidemiologiamolecular.com/pruebas-diagnosticas/>.
80. Salim Daya. Study Design for the Evaluation of Diagnostic Tests. SEMINARS IN REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY 1996;Volume 14, (Number 2).
81. Gordis L. Assessing the validity and reliability of diagnostic and screening test. 4th edition ed. Gordis L eE, . , editor: Elsevier, 2009, .
82. Hernando Gaitán-Duarte JAR-R, Margarita Gómez-Chantraine,. Interpretación del desempeño operativo de las pruebas de tamizaje y de diagnóstico en enfermedades en obstetricia y ginecología *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2009; 60 (4):365-76).
83. Benavides ARdV. Curvas ROC (Receiver-Operating-Characteristic) y sus aplicaciones.: Universidad de Sevilla.
84. OMS. World Health Organization. Screening and Early Detection of Cancer. Available from: <http://www.who.int/cancer/detection/en>.
85. Barahona JLG. Pruebas de tamizaje 2009 [cited 2017 15 octubre]. Available from: <http://www.uacj.mx/icb/redcib/materialesdidacticos/monografas/pruebas%20de%20tamiz.pdf>.
86. Wilson JMG JG. The principles and practice of screening for disease (1968). . *Public Health Papers:WHO* n°34, 1968.
87. Carnero-Pardo C. Should the Mini-Mental State Examination be retired?. *Neurología* 2014;. 2014;29((8)):473—81.
88. Charney P. Nutrition screening vs nutrition assessment: how do they differ? . *Nutr Clin Pract* 2008;23:366-72.
89. Bizu Gelaye MGT, , Michelle A. Williams,, Jesse R. Fann, , Ann Vander Stoep, Xiao-Hua Andrew Zhou. Assessing Validity of a Depression Screening Instrument in the Absence of a Gold Standard *Ann Epidemiol* 2014;24 . ((7)):527–31.
90. Helen L. Storey YH, Chris Crudder, Allison Golden, Tala de los Santos, Kenneth Hawkins. A Meta-Analysis of Typhoid Diagnostic Accuracy Studies: A Recommendation to Adopt a Standardized Composite Reference *PLOS ONE* | 2015.
91. PEPE TAAAMS. USING A COMBINATION OF REFERENCE TESTS TO ASSESS THE ACCURACY OF A NEW DIAGNOSTIC TEST. *Statist Med* (1999);18:2987{3003
92. Hajian-Tilaki K. Sample size estimation in diagnostic test studies of biomedical informatics *Journal of Biomedical Informatics*. 2014;48:193–204.
93. Arevalo-Rodriguez I SN, Roqué i Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, Pedraza OL, Bonfill Cosp X, CullumS. Mini-Mental State Examination

(MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI) (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2. 2015(, Issue 3. Art. No.: CD010783.

).

94. Streiner DL NG. *Health Measurement Scales. A practical guide to their development and use.* 2nd ed. . Oxford: Oxford University Press; 2000.

95. Anders K. Bayes' theorem, the ROC diagram and reference values: Definition and use in clinical diagnosis. *Biochem Med (Zagreb)* 2018;28(1):1-10.

96. Carnero-Pardo C. Should the Mini-Mental State Examination be retired? . *Neurología* 2014;. 2014;29((8)):473—81.

97. Ciapponi A. QUADAS-2: instrumento para la evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica. *EVIDENCIA - Actualización en la Práctica Ambulatoria [Internet]*. 2015; volumen 18 (nro.1).

98. Tsoi KKF, Chan JYC, Hirai HW, Wong A, Mok VCT, Lam LCW, et al. Recall Tests Are Effective to Detect Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis of 108 Diagnostic Studies. *Journal of the American Medical Directors Association.* 2017;18(9):807-.

99. Ozer S, Young J, Champ C, Burke M. A systematic review of the diagnostic test accuracy of brief cognitive tests to detect amnesic mild cognitive impairment. *International journal of geriatric psychiatry.* 2016;31(11):1139-50.

100. Mainland BJ, Amodeo S, Shulman KI. Multiple clock drawing scoring systems: simpler is better. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2014;29(2):127-36.

101. Sachdev L, Kochan N, Crawford J. The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration 2015. *PLOS ONE |.* November 5, 2015.

102. Alves J, Magalhães R, Thomas RE, Gonçalves OF, Petrosyan A, Sampaio A. Is there evidence for cognitive intervention in Alzheimer disease? A systematic review of efficacy, feasibility, and cost-effectiveness. *Alzheimer disease and associated disorders.* 2013;27(3):195-203.

103. Areosa Sastre A, Vernooij RWM, González-Colaço Harmand M, Martínez G. Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017;6:CD003804.

104. Bature F, Guinn BA, Pang D, Pappas Y. Signs and symptoms preceding the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic scoping review of literature from 1937 to 2016. *BMJ open.* 2017;7(8):e015746.

105. Fitzpatrick-Lewis D, Warren R, Ali MU, Sherifali D, Raina P. Treatment for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ open.* 2015;3(4):E419-27.

106. Foroni PM, Santos PLd. Risk and protective factors associated with cognitive decline in aging - a systematic review of literature. *Rev bras promoç saúde (Impr).* 2012;25(3).

107. Garrido-Pedrosa J, Sala I, Obradors N. Effectiveness of cognition-focused interventions in activities of daily living performance in people with dementia: A systematic review. *British Journal of Occupational Therapy.* 2017;80(7):397-408.

108. Huntley JD, Gould RL, Liu K, Smith M, Howard RJ. Do cognitive interventions improve general cognition in dementia? A meta-analysis and meta-regression. *BMJ open*. 2015;5(4):e005247.
109. Lam CLM, Yiend J, Lee TMC. Imaging and neuropsychological correlates of white matter lesions in different subtypes of Mild Cognitive Impairment: A systematic review. *NeuroRehabilitation*. 2017;41(1):189-204.
110. Lee M, Saver JL, Hong K-S, Wu Y-L, Liu H-C, Rao NM, et al. Cognitive impairment and risk of future stroke: A systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*. 2014;186(14).
111. Li JQ, Tan L, Wang HF, Tan MS, Tan L, Xu W, et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2015;87(5):476-84.
112. Michelakos T, Kousoulis AA, Katsiardanis K, Dessypris N, Anastasiou A, Katsiardani KP, et al. Serum folate and B12 levels in association with cognitive impairment among seniors: results from the VELESTINO study in Greece and meta-analysis. *Journal of aging and health*. 2013;25(4):589-616.
113. Pasqualetti G, Pagano G, Rengo G, Ferrara N, Monzani F. Subclinical Hypothyroidism and Cognitive Impairment: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(11):4240-8.
114. Penninkilampi R, Brothers HM, Eslick GD. Safety and Efficacy of Anti-Amyloid- β Immunotherapy in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*. 2016;12(1):194-203.
115. Sudo FK, Alves CEO, Alves GS, Ericeira-Valente L, Tiel C, Moreira DM, et al. Dysexecutive syndrome and cerebrovascular disease in non-amnesic mild cognitive impairment: A systematic review of the literature. *Dementia & Neuropsychologia*. 2012;6(3).
116. Sudo FK, Moreira DM, Laks J, Tiel C, Engelhardt E, Ericeira-Valente L, et al. Dysexecutive syndrome and cerebrovascular disease in non-amnesic mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dement neuropsychol*. 2012;6(3).
117. Udompanich S, Lip GY, Apostolakis S, Lane DA. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive impairment: a semi-systematic review. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2013;106(9):795-802.
118. van Ijzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ. Genetic differential susceptibility on trial: meta-analytic support from randomized controlled experiments. *Development and psychopathology*. 2015;27(1):151-62.
119. Zhang D-M, Ye J-X, Mu J-S, Cui X-P. Efficacy of vitamin B supplementation on cognition in elderly patients with cognitive-related diseases: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2017;30(1).
120. Zhang X, Cai X, Shi X, Zheng Z, Zhang A, Guo J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cognitive dysfunction: A meta-analysis of current studies. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016;52(1):101-11.

121. Zheng G, Xia R, Zhou W, Tao J, Chen L. Aerobic exercise ameliorates cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British journal of sports medicine*. 2016.
122. Cameron J, Kure CE, Pressler SJ, Ski CF, Clark AM, Thompson DR. Diagnostic Accuracy of Cognitive Screening Instruments in Heart Failure: A Systematic Review. *The Journal of cardiovascular nursing*. 2015;31(5):412-24.
123. Ciesielska N, Sokolowski R, Mazur E, Podhorecka M, Polak-Szabela A, Kedziora-Kornatowska K. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatria Polska*. 2016;50(5):1039-52.
124. Ciesielska N, Sokolowski R, Mazur E, Podhorecka M, Polak-Szabela A, Kedziora-Kornatowska K. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatria polska*. 2016;50(5):1039-52.
125. Davis DH, Creavin ST, Yip JL, Noel-Storr AH, Brayne C, Cullum S. Montreal Cognitive Assessment for the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(10):Cd010775.
126. Hendry K, Hill E, Quinn TJ, Evans J, Stott DJ. Single screening questions for cognitive impairment in older people: a systematic review. *Age Ageing*. 2015;44(2):322-6.
127. Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, Wong SY, Kwok TC. Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA internal medicine*. 2015;175(9):1450-8.
128. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, Trevelyan CM, Hampton T, Rayment D, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(1):CD011145.
129. Rodríguez-Bores L S-ÁR, Escamilla-Orozco R, Fresán Orellana A. Validity of the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) to detect cognitive impairment in schizophreni. *Salud Ment* 2014;37 (6):512-22.
130. educación Md. Colombia: acceso y aprendizaje desde un ambito internacional Colombia: Ministerio de educacion; [cited 2018]. Available from: <https://www.mineducacion.gov.co/1621/article-88015.html>.
131. M. Ganguli HHD, C. Shen, S.T. DeKosky, . Mild cognitive impairment, amnestic type: an epidemiologic study,. *Neurology* 63 115–21.
132. S. Gao FWU, K.S. Hall, K.A. Lane, J.R. Murrell, A.M. Hake, V. Smith-Gamble,, Hendri HC. Mild cognitive impairment, incidence, progression, and reversion: findings from a community-based cohort of elderly African Americans, *Am. J. Geriatr Psychiatry* 2014;22 (7) 670–81,.
133. Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, Eckstrom E. Screening for cognitive impairment in older adults: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2013;159(9):601-12.
134. Hughes JC, Ingram TA, Jarvis A, Denton E, Lampshire Z, Wernham C. Consent for the diagnosis of preclinical dementia states: A review. *Maturitas*. 2017;98:30-4.

135. José L. Molinuevo aJC, b Xavier Carné,c Maria C. Carrillo,d Jean Georges,et al. Ethical challenges in preclinical Alzheimer's disease observational studies and trials: results of the Barcelona summit. *Alzheimers Dement* 2016;12(5):614–22.
136. Gomersall T AA, Nygård L, Sixsmith A, Mihailidis A , Hwang A. Living With Ambiguity: A Metasynthesis of Qualitative Research on Mild Cognitive Impairment. *Gerontologist*. 2015;55:(5):892-912.
137. Gauthier S, Leuzy A, Racine E, Rosa-Neto P. Diagnosis and management of Alzheimer's disease: past, present and future ethical issues. *Progress in neurobiology*. 2013;110:102-13.
138. al AWF. *Dementia: ethical issues*. 28 Bedford Square. London WC1B 3JS: Nuffield Council on Bioethics; 2009.
139. Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, Eckstrom E. Screening for cognitive impairment in older adults: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013;159(9):601-12.
140. Demencias secundarias- etiologia. Available from: <http://www.neurowikia.es/content/deterioro-cognitivo-secundario>, .
141. Petersen RC SG, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. . Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. . *Arch Neurol* 1999;56::303–8.
142. Winblad B PK, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment–Beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. . *J Intern Med* 2004;256:240–6.
143. Portet F VPJ, Frisoni G B, Nobili J, Scheltens PH, Vellas B and Touchon J. . Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI working group of the European Consortium on Alzheimer's Disease (EADC). *Journal of Neurology, . Neurosurgery and Psychiatry* 2006;.
144. Grupo de trabajo sobre la enfermedad de Alzheimer 2010. Available from: http://www.alz.org/research/diagnostic_criteria/mci_reccomendations.pdf