

Diabetes mellitus e hipertensión arterial en la progresión a deterioro cognitivo leve y demencia: una revisión de la literatura

Diabetes mellitus and high blood pressure in the progression to mild cognitive deterioration and dementia: A literature review

Luz Adriana Santamaría Ávila (1), José Javier González Arteaga (1), Olga Lucia Pedraza Linares (2), Fabio Alexander Sierra Matamoros (2,3), Cesar Arcadio Piñeros (3)

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La prevalencia de deterioro cognitivo leve (DCL) y demencia se ha descrito recientemente como alta en Colombia, debido al aumento de la población adulta mayor y a su baja escolaridad. Aun no es claro el mecanismo por el cual la diabetes mellitus (DM) o la hipertensión arterial (HTA), en ausencia de accidente cerebrovascular (ACV), aumentarían el riesgo de DCL o demencia.

OBJETIVO: Revisar en la literatura la posible asociación de HTA y DM con el riesgo de progresión a DCL.

MÉTODOS: Se realizó una búsqueda en las bases de datos de las publicaciones entre los años 2007 y 2017, de cohortes y casos y controles de adultos de 65 años o más con HTA o DM y que evaluaran como desenlace DCL o demencia.

RESULTADOS: La revisión arrojó doce artículos que cumplieron con los criterios de selección. Seis artículos reportaban relación entre HTA y riesgo de presentar deterioro cognitivo; de estos, cinco artículos presentaban como desenlace demencia vascular (DVa) y el otro tanto demencia tipo Alzheimer (DTA) como DVa. Además, informan sobre el riesgo de presentar demencia según las cifras de presión arterial sistólica y diastólica. De los seis estudios de cohortes incluidos, cinco encontraron una relación significativa entre DM y progresión a DCL o DTA.

CONCLUSIÓN: los pacientes con HTA tienen mayor riesgo de DVa, seguido por demencia mixta. La DM se asocia con una mayor frecuencia de DTA, en especial si la DM aparece en edades tempranas.

PALABRAS CLAVE: cognición; diabetes mellitus; Enfermedad de Alzheimer; hipertensión (DeCS).

SUMMARY

INTRODUCTION: A high prevalence of mild cognitive impairment (MCI) and dementia has been described recently in Colombia, due to the increase of the older adult population with low level of schooling. It is still unclear the mechanism by which and high blood pressure (HBP), in the absence of stroke, increase the risk of MCI or dementia.

1. Medicina Familiar, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, FUCS. Bogotá, Colombia.
2. Grupo de Neurociencias, Grupo Interdisciplinario de Memoria, Hospital Infantil Universitario de San José, FUCS. Bogotá, Colombia.
3. Epidemiología, Bioestadística, Grupo de Investigación, FUCS. Bogotá, Colombia.

Contribución de los autores: LASA y JJGA: Búsqueda y selección de literatura, síntesis, revisión de calidad de artículos, escritura del documento. OLPL: Revisión, análisis, síntesis y correcciones documento. FASM y CAP: Análisis estadísticos.

Recibido 21/1/21. Aceptado: 4/5/21.

Correspondencia: Luz Adriana Santamaría, lasantamaria@fucsalud.edu.co

OBJECTIVE: To review the possible association of HBP and diabetes with the risk of progression to cognitive impairment.

METHODS: We searched databases from 2007 to 2017, and case-control or cohort studies on adults aged 65 years or older with HBP or diabetes in whom cognitive functions were evaluated over time.

RESULTS: The search yielded 12 articles that met the selection criteria. Six articles report the relationship between hypertension and the risk of developing dementia; of these, five for vascular dementia (VDa) and one for both Alzheimer dementia (AD) and VDa as the outcome. They also report on the risk of developing dementia according to systolic and diastolic blood pressure. Of the six cohort studies included, five found a statistically significant relationship of diabetes and progression to MCI or AD.

CONCLUSION: Patients with hypertension have an increased risk of VDa, followed by mixed dementia. DM is associated with a higher frequency of AD, especially if diabetes appears at an early age.

KEYWORDS: Alzheimer Disease, Cognition, Diabetes Mellitus, Hypertension (MeSH).

INTRODUCCIÓN

Se estima que en el año 2050, 2.000 millones de personas serán mayores de 60 años en todo el mundo; la mayoría de esta población estará en los países en vías de desarrollo y uno de los principales determinantes de su calidad de vida será la función cognitiva (1,2). El deterioro cognitivo (DC), que incluye el deterioro cognitivo leve (DCL) y la demencia, son patologías neurológicas cuya prevalencia a nivel mundial aumenta con el envejecimiento poblacional y la presencia de factores de riesgo, genéticos, sociales, cardiovasculares, ambientales y de estilos de vida. En Colombia se han relacionado principalmente con baja escolaridad (3-5).

Según el World Alzheimer Report 2015, la demencia afecta a 50 millones de personas en el mundo; se espera que este número se triplique para el 2050 (6). En países de altos ingresos se ha estimado la prevalencia de demencia en mayores de 60 años entre un 5,6 y 7,6% (4,6% en Europa Central), y en América Latina en un 8,5% (6,7). Un estudio brasileño describe una prevalencia del 17,5% de demencia en mayores de 65 años (8). Se estima que la prevalencia de demencia se duplica cada cinco años después de los 65 años (9). La tasa de conversión anual de envejecimiento normal a DCL está calculada en 1 a 2%, mientras que la progresión de DCL a demencia sería de un 12% anual (6,10,11). Un estudio local describe una prevalencia del 34% para el DCL y 23% para demencia en adultos mayores de 50 años en Bogotá (3,12).

La demencia tipo Alzheimer (DTA), que es la demencia más frecuente, requiere para su diagnóstico clínico la aplicación de diferentes baterías neuropsicológicas que evalúan el rendimiento en varios dominios cognitivos (11,13). Aunque existen avances significativos en la identificación de DTA por neuroimágenes, líquido cefalorraquídeo y marcadores séricos, prevalece el diagnóstico clínico de un deterioro cognitivo capaz de ocasionar un declive en el funcionamiento habitual (14-17). La DTA se caracteriza por la acumulación

de péptido amiloide β (A β) en el parénquima cerebral y alrededor de los vasos sanguíneos cerebrales, junto con la presencia de depósitos de proteína TAU intraneuronal, constituyendo los ovillos neurofibrilares que son la base del trastorno neurodegenerativo. Otros cambios bioquímicos, morfológicos y funcionales de la vasculatura cerebral sugieren un rol importante de la enfermedad cerebrovascular en la fisiopatología de la DTA (18,19).

Desde la década de 1990 se ha sugerido que las enfermedades vasculares predisponen a la DTA al igual que a la demencia vascular (DVa) (20). Estudios recientes describen los mecanismos celulares y moleculares específicos de la unidad neurovascular y de la barrera hematoencefálica (BHE) (19-21), relacionando los defectos neurovasculares en la DTA con hipoperfusión cerebral, disfunción y alteración de la microcirculación cerebral (22-24). Sin embargo, aún persiste incertidumbre sobre la relación entre los factores de riesgo en cada individuo y la presentación de demencia, lo que justifica nuevos estudios (25).

El envejecimiento poblacional está estrechamente relacionado con la aparición de enfermedades crónicas como hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM) (26). Se ha documentado una fuerte asociación entre esta última y la progresión en sujetos normales a DCL o a DTA, sugiriéndose una relación con el síndrome de resistencia a la insulina como responsable común de DM y DC (27). Una hipótesis del mecanismo fisiopatológico que llevaría al DC sería la activación crónica de vías proinflamatorias en respuesta a la resistencia periférica a la insulina, con la consiguiente producción de especies reactivas de oxígeno y muerte neuronal; este mecanismo aún no es muy claro (19,28-30).

Estudios previos han concluido que la HTA se comporta como un factor de riesgo para el DC y su progresión (31). Los cambios del estado cognitivo asociados a eventos cerebrovasculares (accidente cerebrovascular-ACV), con inde-

pendencia de su origen aterosclerótico o por mal control de la presión arterial (PA), ya han sido reconocidos (32,33).

Con el fin de describir la asociación entre HTA y DM con el riesgo de progresión a DC (DCL o demencia) se realizó una revisión sistemática de la literatura disponible.

MÉTODOS

Se realizaron búsquedas en PubMed, EbscoHost, ScienceDirect y Registro Cochrane, incluyendo estudios de cohortes prospectivas y de casos y controles que cumplieran los siguientes requisitos: diagnóstico de HTA por criterios del Séptimo Informe del Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: JNC7 (34), por autorreporte o que se encontrara tomando medicación antihipertensiva; diagnóstico de DM por autorreporte o que se encontrara con medicación hipoglicemiante. Los desenlaces esperados comprendieron DCL o demencia de cualquier tipo, incluyendo DTA. Los estudios incluidos debían establecer el diagnóstico de DC, DCL o demencia por consenso, aunque los instrumentos utilizados no fueran los mismos. Se tuvieron en cuenta estudios en español e inglés que incluyeran adultos mayores de 65 años, publicados entre enero del 2007

y abril del 2017. La calidad de los estudios se estableció con la lista de chequeo de calidad de The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (35).

RESULTADOS

Al aplicar los límites descritos se mantuvieron 473 referencias (figura 1). Con los criterios de inclusión y la extracción de datos quedaron 23 referencias elegibles, a las cuales se les aplicó el filtro de la calidad de los estudios (SIGN). Doce artículos cumplieron con los criterios de inclusión, todos con diseño de estudio cohorte prospectiva. Para la presentación de los resultados se utilizó la guía Prisma (31).

Riesgo de sesgos en los estudios: Para disminuir el riesgo de calidad de los estudios se aplicó la lista de chequeo SIGN. Se encontró potencial riesgo de sesgos de selección en cuatro estudios, así como un control incompleto de variables de confusión en 10 de estos. La mediana de la pérdida de seguimiento fue del 36,9% (13,5%-45,4%). También se presentaron sesgos de clasificación en las exposiciones medidas por autorreporte (tablas 1 y 2).

Deterioro cognitivo e hipertensión arterial (HTA): Se identificaron seis artículos que reportaban relación entre

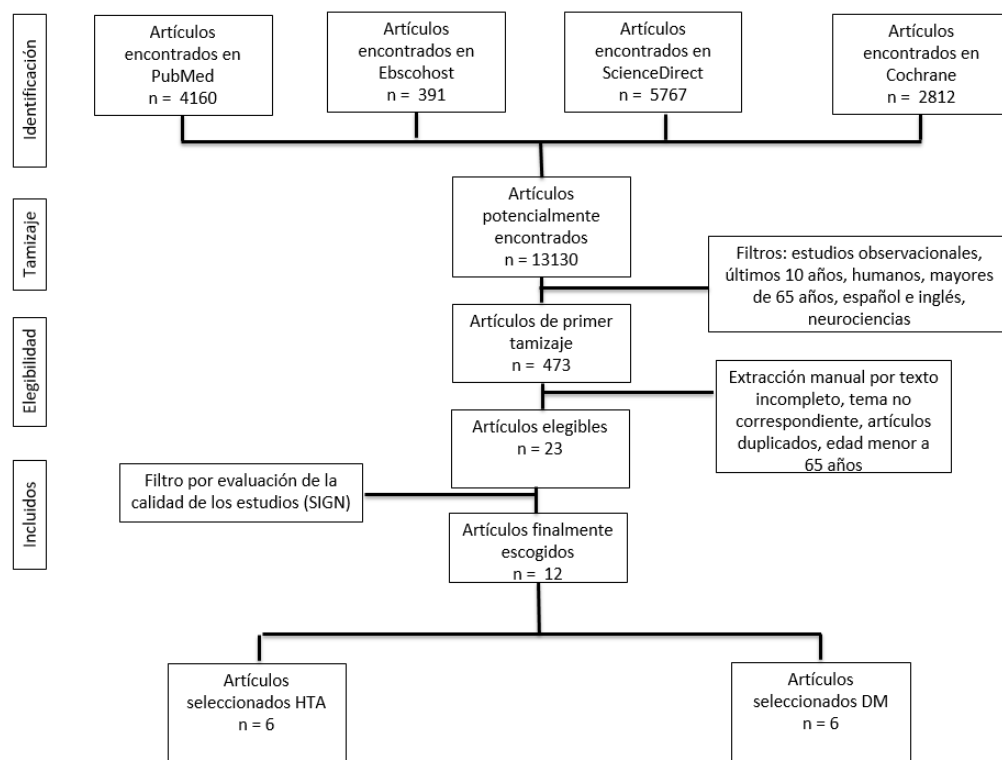


Figura 1. Guía prisma para los resultados de la búsqueda
Fuente: elaboración propia

Tabla 1. Control de sesgos en los estudios de HTA y DM.

Autor, año de publicación	Seguimiento	Sesgos de selección	Variables	Control factores de confusión (modelos ajustados)	Pérdidas	SIGN
Goldstein y colaboradores (31)	2 años	Adecuado	Edad, raza, sexo, educación, presencia vs. ausencia de DM, enfermedad cardíaca (IAM, FA o ICC), HTA o depresión dentro de los últimos dos años	Edad, raza, sexo, educación, presencia vs ausencia de DM, enfermedad cardíaca (IAM, FA o ICC), HTA o depresión dentro de los últimos dos años	No informan pérdidas	(+)
Liu y colaboradores (38)	12 años	Se enriqueció la cohorte con 1893 participantes en el 2001	HTA, peso, escolaridad, alcohol, tabaquismo	Historias clínicas de cáncer, DM, ataque cardíaco, ACV, enfermedad cardíaca cardiovascular, depresión y enfermedad de Parkinson, IMC, edad, nivel de educación, tabaquismo y consumo de alcohol	13,5%	(++)
Alperovitch y colaboradores (39)	8 años	Comunidad en general	Educación, síntomas de depresión, historia de DM, IAM, angioplastia, ACV, FA, enfermedad arterial periférica, AIVD	Educación, síntomas de depresión, historia de DM, IAM, angioplastia, ACV, FA, enfermedad arterial periférica, AIVD	15%	(++)
Reitz y colaboradores (33)	4,7 años	Adecuado	ECV, DM, FA y otras arritmias, IAM, ICC, angina, genotipo APOE (homocigotos o heterocigotos)	* Modelo 1 ajustado por sexo y edad * Modelo 2 ajustado por sexo, edad, grupo étnico, años de educación y genotipo APOE-ε4 * Modelo 3 ajustado por sexo, edad, grupo étnico, años de educación, genotipo APOE-ε4, accidente cerebrovascular, diabetes, enfermedad cardíaca y nivel de HDL	No informan pérdidas	(++)
Bermejo-Pareja y colaboradores (37)	3,2 años	Adecuado	Edad, género, área geográfica, nivel educativo, hipercolesterolemia, DM, derrame cerebral, enfermedad cardíaca, síntomas depresivos o uso de antidepresivos y duración de sueño total diario	Edad, género, área geográfica, nivel educativo, hipercolesterolemia, DM, derrame cerebral, enfermedad cardíaca, síntomas depresivos o uso de antidepresivos y duración de sueño total diario	No informan pérdidas	(+)
Ninomiya y colaboradores (36)	17 años	Adecuado	HTA, dislipidemia, enfermedad renal IMC diabetes, alcohol, fumar, nivel de educación	Edad, sexo, nivel educativo, uso de agentes antihipertensivos, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, colesterol total, IMC, antecedentes de accidente cerebrovascular, hábitos de fumar y consumo de alcohol	No informan pérdidas	(+)

Tabla 1. Control de sesgos en los estudios de HTA y DM.

Autor, año de publicación	Seguimiento	Sesgos de selección	Variables	Control factores de confusión (modelos ajustados)	Pérdidas	SIGN
Bangen y colaboradores (40)	6 años	Comunidad en general	Edad, nivel educativo, sexo, grupo étnico, alelo apoe-ε4, fumador, HTA, historia de ACV, PCR, HDL, no-HDL, DM	Edad, años de educación, sexo, raza / etnia y genotipo APOE-ε4	No informan pérdidas	(++)
Cheng y colaboradores (41)	2 años	Comunidad en general	Media de edad, sexo femenino, etnia, media de educación, alelo apoe-ε4, historia de dm, historia de ACV, historia de HTA, HDL, no-HDL, historia de falla cardiaca, fumador	Género, etnia, educación y APOE-ε4 * Modelo 1 ajustado por genero * Modelo 2 ajusto por género, etnia, educación y APOE-ε4 * Modelo 3 varios otros factores más los de los modelos 1 y 2	No informan pérdidas	(+)
Huang y colaboradores (44)	11 años	Adecuado	Edad, sexo femenino, HTA, hiperlipidemia, ACV, enfermedad coronaria, arritmia, falla cardiaca, área geográfica, medicación	Uso de medicamentos de DM al inicio del estudio, edad, sexo, hipertensión, hiperlipidemia e historial previo de ictus	No informan pérdidas	(++)
Wang y colaboradores (43)	9 años	Adecuado	Edad, sexo, ingreso económico, área geográfica, urbanización, enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardiovascular, HTA, dislipidemia	Edad, sexo, área geográfica, urbanización, enfermedad cerebrovascular, HTA, Hiperlipidemia	No informan pérdidas	(+)
Xu y colaboradores (42)	9 años	Adecuado	Edad, nivel de educación, falla cardiaca, ACV, HTA, uso de medicamentos antidepresivos, niveles de glucosa, alelo apoe-ε4, IMC	* Modelo 1 ajustado por edad, sexo, escolaridad * Modelo2 ajustado por MMSE, edad, sexo, escolaridad, APOE, IMC, enfermedad cardiaca, ACV, HTA y medicamentos anti HTA	45,4%	(+)
Passaro y colaboradores (45)	2 años	Adecuado	Edad, sexo, HTA, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, hematocrito, conteo de células sanguíneas	Edad, sexo, HTA, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, hematocrito, conteo de células sanguíneas	No informan pérdidas	(++)

DM: diabetes mellitus; IAM: infarto agudo de miocardio; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; ACV: accidente cerebrovascular; IMC: índice de masa corporal; AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; APOE-ε4: apolipoproteína Eε4.

Tabla 2. Características de los estudios de HTA y DM y la relación con deterioro cognitivo

Fuente: elaboración propia

Autor, año	Población	Instrumento	Resultados
Goldstein y colaboradores (31)	n = 1385 CI: DCL CE: ACV o AIT	Neuropsicología: TMT A y TMT B, Boston Naming Test, WAIS-R (Forward y Backward), MMSE, Logical Memory Delayed Recall, Logical Memory Immediate Recall PA: medición de PA tres veces al año con el paciente sentado	Peor rendimiento con dos o más lecturas altas de PA: TMT A ($p = 0,02$), TMT B ($p = 0,007$), Boston Naming Test ($p = 0,005$)
Liu y colaboradores (38)	n = 3145 CI: sin DC	Neuropsicología: CSID PA: tres mediciones de PA sistólica y diastólica	La asociación entre PAS y PAD y puntuación cognitiva no fue lineal. La función cognitiva óptima se produjo con una PAD alrededor de 80 mmHg y una PAS alrededor de 135 mmHg
Alperovitch y colaboradores (39)	n = 7651 CI: estudio poblacional CE: demencia	Neuropsicología: MMSE, criterios DSM IV y criterios NINCDS-ADRDA PA: dos mediciones de PA sistólica y diastólica después de cinco minutos de reposo Coeficiente de variación de la PAS: 10% de riesgo de demencia. Modelo 1: HR 1,77 (IC 95 % 1,17-2,69) $p = 0,007$	Modelo 2: HR 1,77 (IC 95 % 1,17-2,69) $p = 0,007$
Reitz y colaboradores (33)	n = 918 CE: demencia, DCL, ACV o AIT	Neuropsicología: MMSE, Boston Naming Test, FAS test, WAIS-R, Benton Visual Retention Test, Benton Visual Retention Test, Complex Ideational Material and Phrase Repetition subtests from the Boston Diagnostic Aphasia Evaluation, MDRS, Rosen Drawing Test, Selective Reminding Test, Disability and Functional Limitations Scale, Blessed Functional Activities Scale, DSM IV y criterios NINCDS-ADRDA	PA: mediciones de PA sistólica y diastólica fueron tomadas con el individuo sentado cada tres minutos por nueve minutos HTA se asoció con un mayor riesgo de DCL por todas las causas. DCL amnésico: HR 1,4 (IC 95 % 1,06-1,77) $p = 0,02$. DCL no amnésico: HR 1,7 (IC 95 % 1,13- 2,42) $p = 0,009$
Bermejo-Pareja y colaboradores (37)	n = 3824 CI: cognición normal CE: demencia, DCL, ACV o AIT	Neuropsicología: MMSE, PFAQ, criterios DSM IV y criterios NINCDS-ADRDA PA: diagnóstico de HTA o toma de antihipertensivos	Riesgo de demencia: HTA sin tratamiento: RR 2,38 (IC 95 % 1,32-4,29) $p = 0,004$ HTA con tratamiento: RR 1,43 (IC 95 % 1,02-2,0) $p = 0,035$
Ninomiya y colaboradores (36)	n = 668 CI: cognición normal CE: demencia, DCL, ACV o AIT	Neuropsicología: escala de demencia de Hasegawa, MMSE. Boston Naming Test, CDR PA: niveles de PA medidos en 1973-1974 y 1988 se clasificaron en cuatro categorías de acuerdo con los criterios JNC-7	Todas causas de demencia: HTA estadio 1: HR 1,08 (IC 95 % 0,69-1,68) HTA estadio 2: HR 1,12 (IC 95 % 0,68-1,87) $p = 0,25$ DVa: HTA estadio 1: HR 4,46 (IC 95 % 1,02-19,42) HTA estadio 2: HR 5,57 (IC 95 % 1,22-25,49) $p = > 0,003$ DTA: HTA estadio 1: HR 0,95 (IC 95 % 0,54-1,68) HTA estadio 2: HR 0,84 (IC 95 % 0,42-1,66) $p = 0,55$
Bangen y colaboradores (40)	n = 1493 CE: demencia	Neuropsicología: SRT, Boston Naming test, Rosen Drawing Test, WAIS, Benton, Mattis Color trails 1 y 2 DM: autoinforme o que tomaran medicación	DM: fluidez verbal: $B \pm SE = -8,9 \pm 0,22$, $p < 0,001$ - Test de Rosen: $B \pm SE = -19 \pm 0,06$, $p = 0,001$ Pistas de color $B \pm SE = 5,74 \pm 3,12$ $B \pm SE = 6,34 \pm 3,57$ $P = 0,001$ Pistas de color 2: $p = 0,076$ - Medidas de lenguaje: similitudes: $p = 0,009$ Color Trails 2: $B \pm SE = 20,55$, $5,69$, $p < 0,001$ - Medidas adicionales del lenguaje: $B \pm SE = -4 \pm 0,26$, $p = 0,082$ Comprensión: $B \pm SE = -15 \pm 0,08$ $p = 0,052$ - Prueba de retención visual de Benton $B \pm SE = -20 \pm ,12$, $p = ,089$

Tabla 2. Características de los estudios de HTA y DM y la relación con deterioro cognitivo

Fuente: elaboración propia

Autor, año	Población	Instrumento	Resultados
Cheng y colaboradores (41)	n = 1488 CI: cognición normal CE: sin seguimiento	Neuropsicología: pruebas neuropsicológicas (no específicas) y criterios NINCDS-ADRDA. DM: autoinforme o que tomaran medicación	Modelo 1: HR 1,9 (IC 95 % 1,3-2,9) Modelo 2: HR 1,6 (IC 95 % 1,0-2,6) Modelo 3: HR 1,4 (IC 95 % 0,9-2,4)
Huang y colaboradores (44)	n = 71.311. CI: DM recién identificados CE: DTA	Neuropsicología: MMSE; criterios NINCDS-ADRDA y DMS-IV DM: autoinforme o que tomaran medicación	Incidencia de DTA: DM vs. no DM (0,48% vs. 0,37%, p = < 0,001). DM HR 1,76 (IC 95 % 1,50-2,07) p = < 0,001) Insulina y riesgo de DTA: HR, 2,17 (IC 95 % 1,04 - 4,52), p = 0,039
Wang y colaboradores (43)	n = 615.529 CI: DM CE: demencia, DTA, DCL o falta subjetiva de memoria	Neuropsicología: no especifican DM: según el registro encontrado en la base de datos	DM: AHR 1,45 (IC 95 % 1,38-1,52) Mujeres con DM: AHR 1,48 (IC 95 % 1,39-1,57) Hombres con DM: AHR 1,40 (IC 95 % 1,30-1,51) Mujeres diabéticas de edad avanzada: AHR 1,52 (IC 95 % 1,42 - 1,62) Mujeres diabéticas más jóvenes: AHR 1,34 (IC 95 %: 1,15-1,56)
Xu y colaboradores (42)	n = 1248 CI: DM CE: demencia, DTA, DCL o falta subjetiva de memoria	Neuropsicología: MMSE, Hachinski y criterios DSM-III-R DM: diagnóstico registrado en el sistema de registro hospitalario, uso de medicamentos hipoglucemiantes, o glucosa en sangre aleatorio $\geq 1,0$ mmol / l al inicio o HbA 1c $\geq 6,4\%$ en el segundo y tercer examen de seguimiento	Desarrollo DTA en DM: Modelo 1: OR 1,04 (IC 95 % 0,61-1,79) Modelo 2: OR 1,19 (IC 95 % 0,68-2,12)
Passaro y colaboradores (45)	n = 164 CI: DCL CE: ACV, AIT, falla hepática, renal o ICC grave, EPOC, cáncer y enfermedades agudas	Neuropsicología: MMSE; criterios NINCDS-ADRDA, criterios NINDS-AIREN prueba de Rey de 15 palabras, intervalo de dígitos adelante hacia atrás, prueba Babcock, orientación espacio / tiempo prueba Tolouse-Pieron, prueba de reloj, matrices progresivas de Raven, prueba de similitudes, prueba de Token, letras y categorías, TMT A y TMT B. Escala de depresión geriátrica Yesavage, índice de Barthel y el índice modificado por Lawton-Brody DM: antecedentes conocidos de diabetes o terapia hipoglucemiante actual. Criterios ADA 2013	Niveles plasmáticos de BDNF DM: (276,4 \pm 129,2 pg / mL); no diabéticos (341,7 \pm 157,6 pg / mL; P= 0,02); dementes (DTA + DVa: 290,5 \pm 132,7 pg / mL); no dementes (381,7 \pm 182,6 pg / mL, P= 0,001)

HTA y riesgo de DC. De estos, cinco artículos presentaron como desenlace DVa y uno DTA y DVa (36). Además de la evaluación del tipo de demencia como desenlace, los artículos informaron sobre el riesgo de presentar demencia según las cifras de PA sistólica (PAS) y diastólica (PAD) (tablas 1 y 2).

En el estudio de Goldstein y colaboradores se hizo seguimiento con pruebas neurocognitivas en tres valoraciones durante dos años y se puso de manifiesto que los sujetos con cifras tensionales altas tuvieron un peor desempeño para completar las pruebas Trail-making Test partes A y B (TMT A y B). Se observó una diferencia entre aquellos que

presentaron PA sistólicas y diastólicas altas (63% vs. 19%, respectivamente) (31).

El estudio de Bermejo-Pareja y colaboradores no solo evaluó la HTA como factor de riesgo para DCL o demencia, sino también la relación que existe con el tratamiento de la HTA, y encontró una relación estadísticamente significativa con y sin tratamiento (p = 0,035 y p = 0,004), respectivamente (37).

En los otros cuatro estudios, además de la HTA se encontraron otros factores de riesgo que en el momento del análisis podrían influir en la aparición del deterioro cognitivo: sobrepeso y obesidad, baja escolaridad, ingesta

de alcohol, tabaquismo, edad, sexo, fibrilación auricular, falla cardíaca, etnia, APOE, dislipidemia, enfermedad renal y DM (32,34,36). Liu y colaboradores mostraron, en una cohorte de afroamericanos mayores seguidos por 12 años, que la función cognitiva óptima se logró con una PAD alrededor de 80 mmHg y una PAS alrededor de 135 mmHg; las medidas de presión sistólica muy baja y alta se asociaron con puntuaciones cognitivas más bajas (38).

Alperovitch y colaboradores encontraron que el incremento en una desviación estándar en el coeficiente de variación de la presión sanguínea se asociaba con un incremento del 10% en el riesgo de demencia, sin encontrar asociaciones estadísticamente significativas con el incremento de la PAS y el riesgo de demencia [PAS < 120: OR = 0,97 (IC 95% 0,7-1,1); PAS: 120-140, OR = 1,10 (IC 95% 0,93-1,2); PAS > 140: OR = 1,10 (IC95% 0,9-1,13) $p > 0,1$] (39).

Deterioro cognitivo y diabetes mellitus

De los seis estudios incluidos, cinco encontraron una relación estadísticamente significativa entre DM y progresión a DCL o DTA. La aplicación del instrumento SIGN dio como resultado tres artículos aceptables y tres de alta calidad (tablas 1 y 2).

En el estudio de Bangen y colaboradores los sujetos con DM presentaron un peor rendimiento cognitivo en 13 de las 15 pruebas neuropsicológicas empleadas para la evaluación de la memoria, el lenguaje, la velocidad de procesamiento/funcionamiento ejecutivo y las habilidades visoespaciales en un seguimiento a seis años y con valoraciones neuropsicológicas cada 18 meses, sin embargo, no hubo diferencias significativas entre aquellos con o sin DM, en términos de la tasa de progresión hacia un DC (40).

Cheng y colaboradores, cuyo estudio se basó en una cohorte multicéntrica de 1.488 sujetos, encontraron que la diabetes tipo 2 se relaciona con un mayor riesgo de demencia (HR = 1,7, IC 95% 1,4 - 2,9) (41). Xu y colaboradores, por su parte, reportaron que la DM no controlada aumenta el riesgo de DTA (42).

Wang y colaboradores publicaron los resultados de una amplia cohorte de pacientes de Taiwán que fueron seguidos por 11 años. La incidencia global de DTA fue mayor en sujetos mayores de 65 años, en comparación con sujetos menores de 65 años, con independencia de su sexo o estado diabético. Las mujeres diabéticas tenían la mayor incidencia general de DTA (2,47 por 1000 años-persona). El cociente de riesgo ajustado (AHR) fue más alto en mujeres diabéticas mayores (1,52, IC 95% 1,42-1,62) en comparación con mujeres diabéticas más jóvenes (1,34, IC 95% 1,15-1,56) (43).

El estudio llevado a cabo por Huang y colaboradores, también con población de Taiwán, encontró luego de 11

años de seguimiento que los pacientes diabéticos experimentaron una mayor incidencia de DTA que los sujetos no diabéticos (0,48% vs. 0,37%, $p < 0,001$; HR 1,76; IC 95% 1,50-2,07, $p < 0,001$). Así mismo, ni la monoterapia ni la combinación de medicamentos antidiabéticos orales se asoció con riesgo de DTA después de ajustar por factores de riesgo subyacentes. Sin embargo, se encontró que la terapia de combinación con insulina podría estar asociada con un mayor riesgo de DTA (HR, 2,17, IC 95%, 1,04-4,52, $p = 0,039$) (44).

Passaro y colaboradores encontraron, en una muestra de personas de edad avanzada, que tanto la demencia como la DM se asociaron de manera independiente con menores niveles del factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF); además, los niveles de BDNF fueron significativamente más bajos en pacientes afectados por demencia y DM en comparación con los controles tanto diabéticos como no diabéticos (45).

DISCUSIÓN

Esta revisión de la literatura mostró que la HTA se asocia con la presentación de DC, principalmente con DVa. Se identificó que aquellos individuos con hipertensión no tratada tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar demencia que aquellos que sí reciben tratamiento hipotensor (37). Sin embargo, Tadic y colaboradores, en una revisión de la literatura, consideran necesario un manejo cauteloso de la PA en ancianos y sujetos frágiles dado que podría haber una mayor incidencia de demencia y mortalidad en ancianos con PA baja farmacológicamente, con un empeoramiento en el deterioro cognitivo ya filiado (32). Se ha descrito que hasta un 77% de la población que presenta variabilidad de la PAS presentaría con mayor frecuencia demencia ($p = ,007$) (39). Las medidas de PS muy bajas o altas se asociaron con puntuaciones cognitivas más bajas (38). Existe un vínculo entre hipotensión ortostática e incidencia de demencia, según lo descrito por Cremer y colaboradores, que estudiaron por 12 años una población con hipotensión ortostática y encontraron una incidencia de demencia del 25% (46). Al parecer, un rango de PA puede ofrecer mayor seguridad para disminuir el riesgo de DC (135/80 mmHg). Esto concuerda con las recomendaciones y objetivos terapéuticos de los consensos sobre manejo de HTA (34,38).

Además de la relación de la HTA con la presencia de infartos cerebrales tromboembólicos de pequeños o grandes vasos, existe una íntima relación con la aparición de lesiones subcorticales de la sustancia blanca que se encuentran comúnmente en la DTA, y que conllevan alteraciones de memoria, apatía y disfunción ejecutiva; además, hay alteración de la barrera hematoencefálica, característica que comparte con la DM (47-49).

Al relacionar la HTA con los cambios fisiopatológicos propios de la DTA se ha encontrado que los efectos vasculares secundarios a un aumento de la resistencia vascular (debido a una elevación de la PAS) potencian la actividad del APOE4, lo que da lugar a una disfunción neuronal con degeneración y efectos tóxicos, incremento en la producción de Aβ y disminución en la depuración de vías proinflamatorias, y la subsecuente formación de radicales libres de oxígeno. Todo lo anterior lleva a un compromiso en la integridad cerebrovascular, en asociación con respuestas ineficientes a los estresores del sistema nervioso central (SNC), como isquemia e inflamación, que conducen a DC (19,50).

La DM se ha asociado con un mayor riesgo de DTA, y la presente revisión sistemática encontró una relación estadísticamente significativa con la DM y la progresión a DCL o DTA, pero la forma en que ejerce su efecto sigue siendo controvertida (19,51). Los mecanismos fisiopatológicos hipotéticos son la toxicidad de la glucosa a escala neuronal y un efecto directo de la insulina sobre el metabolismo amiloide (19). Se ha reportado una correlación negativa entre los niveles de BDNF y la diabetes, sin embargo, la dirección de la asociación aún no está clara. La producción cerebral de BDNF es inhibida por la hiperglucemia, lo que podría explicar la asociación entre niveles bajos de BDNF y resistencia a la insulina (45).

Tolppanen y colaboradores reportaron que las personas con DTA tenían más probabilidades de tener antecedentes de DM (tipo 1 o 2) en el análisis no ajustado (OR 1,14, IC 95% 1,08-1,20), con una asociación que se fortaleció después del ajuste por modelos (OR ajustado 1,31, IC 95% 1,22-1,41). Otro aspecto relevante de este estudio fue la relación que se encontró con la presencia de DM en la mitad de la vida, más fuertemente asociada con la DTA que la DM diagnosticada tardíamente (OR 1,42, IC 95% 1,28-1,60 y OR 1,05 IC 95% 1,00-1,12, respectivamente) (52).

Schrijvers y colaboradores mostraron que de los 211 participantes que desarrollaron DTA, el 33,6% lo hizo en los primeros tres años, por lo que se sugiere que el hiperinsulinismo inicial y la posterior resistencia a la insulina se asocian con un mayor riesgo de DTA, sin que sea necesario que se haya instaurado la DM como tal (53). Fisiopatológicamente, el fenómeno se explica gracias al papel que desempeña la insulina en áreas como la corteza cerebral, la corteza entorrinal y el hipocampo, involucrados con la memoria. Además la insulina se une al factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R), relacionado con plasticidad sináptica a través de la vía de señalización del IRS-1 fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) (19).

Según el estudio de Zilkens y colaboradores, el inicio de la demencia ocurre en promedio dos años antes del diagnóstico de DM, y los resultados de supervivencia son

generalmente más pobres. En un modelo de riesgo proporcional corregido, la tasa de mortalidad se incrementó con la DM de larga duración, sobre todo con el inicio temprano de la demencia. En la demencia diagnosticada antes de los 65 años, aquellos con una historia de más de 15 años de DM murieron casi dos veces más rápido que aquellos sin DM (RR = 1,9, IC 95% 1,3- 2,9) (54).

El presente estudio tiene algunas limitaciones. El objetivo era establecer el riesgo de progresión de deterioro cognitivo con los factores asociados descritos (HTA y DM), en pacientes mayores de 65 años, por lo que no se incluyeron estudios que midieran la exposición antes de esa edad; sin embargo, la exposición a factores relacionados con estilos de vida o factores de riesgo cardiovascular se inicia en la etapa adulta temprana. Nuestro estudio no incluye consulta en fuentes como literatura gris o trabajos presentados en eventos académicos. Como fortalezas se considera la inclusión de artículos de revisión locales para el estado del arte y la discusión (3,12), así como el uso de buscadores de literatura ampliamente conocidos y de impacto académico global (figura 1). La calidad de los estudios se estableció con la lista de chequeo de calidad SIGN (35).

Realizar estudios en los cuales se mide la función cognitiva es un proceso complejo y con múltiples riesgos de sesgos por el uso de diferentes instrumentos. Algunas de las pruebas neuropsicológicas más empleadas pueden no ser sensibles al declive cognitivo en periodos preclínicos. El MMSE no explora las funciones ejecutivas ni es capaz de diferenciar a los pacientes que presentan DCL de personas cognitivamente sanas (55-59). El MoCA ha demostrado mayor sensibilidad diagnóstica que el MMSE en la detección del DCL y DC; sin embargo, en los artículos revisados no fue uno de los instrumentos utilizados (55,58,59).

CONCLUSIONES

Los pacientes con HTA tienen mayor riesgo de DVa, seguidos por la demencia mixta (DVa y DTA), mientras que la DM se asocia con una mayor frecuencia de presentación de DTA, en especial si la DM aparece en edades tempranas de la vida. Entender que estos factores de riesgo influyen en la progresión a DCL y demencia es parte fundamental para generar estrategias de salud pública en las que se realicen acciones preventivas, no solo para la reducción del riesgo cerebrocardiovascular, sino para considerar la prevención del deterioro cognitivo y la demencia como puntos finales de abordaje en las guías de práctica clínica.

Conflicto de intereses

Ninguno

REFERENCIAS

1. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366(9503):2112-7.
2. Bongaarts J. Human population growth and the demographic transition. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009;364(1532):2985-90.
3. Pedraza OL, Cruz A, Botero J, Montalvo M, Salazar A, Muñoz Y, Díaz J, Plata S. Cardiovascular and metabolic risk factors, for cognitive impairment in adults from Bogotá. *Acta Neurol Colomb*. 2016;32(2):91-9.
4. Vargas EA, Gallardo ÁMR, Manrique GG, Murcia-Paredes LM, Riaño MCA, Dneuropsy G. Prevalence of dementia in Colombian populations. *Dement Neuropsychol*. 2014;8(4):323-9.
5. Pradilla A, Vesga A, Boris E, León-Sarmiento FE. National neuroepidemiological study in Colombia (Epineuro). *Rev Panam Salud Pública*. 2003;14(2):104-11.
6. Prince MJ. World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Londres: Alzheimer's Disease International; 2015.
7. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9(1):63-75.e2.
8. Cesar KG, Brucki SMD, Takada LT, Nascimento LFC, Gomes CMS, Almeida MCS, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia and dementia in Tremembé, Brazil. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016;30(3):264-71.
9. Demencia: una prioridad de salud pública. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud; 2013.
10. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56(3):303-8.
11. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med*. 2008;148(6):427-34.
12. Pedraza OL, Salazar Montes AM, Sierra FA, Motalvo MC, Muñoz Y, Díaz JM, et al. Mild cognitive impairment (MCI) and dementia in a sample of adults in the city of Bogotá. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(3):262-9.
13. Williams JW, Plassman BL, Burke J, Holsinger T, Benjamin S. Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2010;(193):1-727.
14. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Association; 2013.
15. Task force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
16. Dubois B, Picard G, Sarazin M. Early detection of Alzheimer's disease: new diagnostic criteria. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(2):135.
17. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6(8):734-46.
18. De la Torre JC. Critical threshold cerebral hypoperfusion causes Alzheimer's disease? *Acta Neuropathol*. 1999;98(1):1-8.
19. Nazareth AM. Type 2 diabetes mellitus in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(2):105-13.
20. Hofman A, Ott A, Breteler MMB, Bots ML, Slooter AJC, van Harskamp F, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet*. 1997;349(9046):151-4.
21. Marchesi VT. Alzheimer's dementia begins as a disease of small blood vessels, damaged by oxidative-induced inflammation and dysregulated amyloid metabolism: implications for early detection and therapy. *FASEB J*. 2011;25(1):5-13.
22. Wang S, Mims PN, Roman RJ, Fan F. Is beta-amyloid accumulation a cause or consequence of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Parkinsonism Dement*. 2016;1(2):007.
23. Kelleher RJ, Soiza RL. Evidence of endothelial dysfunction in the development of Alzheimer's disease: Is Alzheimer's a vascular disorder? *Am J Cardiovasc Dis*. 2013;3(4):197-226.
24. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(12):723-38.
25. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement*. 2015;11(6):718-26.
26. Lo RY, Lo YC, Chen SC, Li YY, Yang YL, Chang YL, et al. Vascular burden and brain aging in a senior volunteer cohort: A pilot study. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2017;29(2):91-7.
27. Shekhar S, Wang S, Mims PN, Gonzalez-Fernandez E, Zhang C, He X, et al. Impaired cerebral autoregulation—a common neurovascular pathway in diabetes may play a critical role in diabetes-related Alzheimer's disease. *Curr Res Diabetes Obes J*. 2017;2(3):555587.
28. Schilling MA. Unraveling Alzheimer's: making sense of the relationship between diabetes and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2016;51(4):961-77.
29. Vagelatos NT, Eslick GD. Type 2 diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease: the confounders, interactions, and neuropathology associated with this relationship. *Epidemiol Rev*. 2013;35:152-60.
30. Ma F, Wu T, Miao R, Xiao YY, Zhang W, Huang G. Conversion of mild cognitive impairment to dementia among subjects with diabetes: a population-based study of incidence and risk factors with five years of follow-up. *J Alzheimers Dis*. 2015;43(4):1441-9.
31. Goldstein FC, Levey AI, Steenland NK. High blood pressure and cognitive decline in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(1):67-73.
32. Tadic M, Cuspidi C, Hering D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(1):208.
33. Reitz C, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2007;64(12):1734-40.
34. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green

- LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
35. Petrie JC, Grimshaw JM, Bryson A. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network Initiative: getting validated guidelines into local practice. *Health Bull (Edinb)*. 1995;53(6):345-8.
 36. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Yoshida D, Doi Y, Hata J, et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension*. 2011;58(1):22-8.
 37. Bermejo-Pareja F, Benito-Leon J, Louis ED, Trincado R, Carro E, Villarejo A, et al. Risk of incident dementia in drug-untreated arterial hypertension: a population-based study. *J Alzheimers Dis*. 2010;22(3):949-58.
 38. Liu H, Gao S, Hall KS, Unverzagt FW, Lane KA, Callahan CM, et al. Optimal blood pressure for cognitive function: findings from an elderly African-American cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(6):875-81.
 39. Alperovitch A, Blachier M, Soumaré A, Ritchie K, Dartigues JF, Richard-Harston S, et al. Blood pressure variability and risk of dementia in an elderly cohort, the Three-City Study. *Alzheimers Dement*. 2014;10(5 Suppl):S330-7.
 40. Bangen KJ, Gu Y, Gross AL, Schneider BC, Skinner JC, Benitez A, et al. Relationship between type 2 diabetes mellitus and cognitive change in a multiethnic elderly cohort. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(6):1075-83.
 41. Cheng D, Noble J, Tang MX, Schupf N, Mayeux R, Luchsinger JA. Type 2 diabetes and late-onset Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(6):424-30.
 42. Xu WL, von Strauss E, Qiu CX, Winblad B, Fratiglioni L. Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2009;52(6):1031-9.
 43. Wang KC, Woung LC, Tsai M-T, Liu CC, Su YH, Li CY. Risk of Alzheimer's disease in relation to diabetes: a population-based cohort study. *Neuroepidemiol*. 2012;38(4):237-44.
 44. Huang CC, Chung CM, Leu HB, Lin LY, Chiu CC, Hsu CY, et al. Diabetes mellitus and the risk of Alzheimer's disease: a nationwide population-based study. *PLoS One*. 2014;9(1):e87095.
 45. Passaro A, Dalla Nora E, Morieri ML, Soavi C, Sanz JM, Zurlo A, et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels: relationship with dementia and diabetes in the elderly population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(3):294-302.
 46. Cremer A, Soumaré A, Berr C, Dartigues JF, Gabelle A, Gosse P, et al. Orthostatic hypotension and risk of incident dementia: results from a 12-year follow-up of the Three-City Study Cohort. *Hypertension*. 2017;70(1):44-9.
 47. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis: an ancient term for a new problem. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 1986;13(S4):533-4.
 48. Skoog I. The relationship between blood pressure and dementia: a review. *Biomed Pharmacother*. 1997;51(9):367-75.
 49. Vicario A, Vainstein NE, Zilberman JM, del Sueldo M, Cerezo GH. Hipertensión arterial: otro camino hacia el deterioro cognitivo, la demencia y las alteraciones conductuales. *Neurol Argent*. 2010;2(4):226-33.
 50. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang M-X, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*. 2005;65(4):545-51.
 51. Kang S, Lee YH, Lee JE. Metabolism-centric overview of the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Yonsei Med J*. 2017;58(3):479-88.
 52. Tolppanen AM, Lavikainen P, Solomon A, Kivipelto M, Uusitupa M, Soininen H, et al. History of medically treated diabetes and risk of Alzheimer disease in a nationwide case-control study. *Diabetes Care*. 2013;36(7):2015-9.
 53. Schrijvers EMC, Witteman JCM, Sijbrands EJJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology*. 2010;75(22):1982-7.
 54. Zilkens RR, Davis WA, Spilbury K, Semmens JB, Bruce DG. Earlier age of dementia onset and shorter survival times in dementia patients with diabetes. *Am J Epidemiol*. 2013;177(11):1246-54.
 55. Pedraza OL, Sánchez E, Plata SJ, Montalvo C, Galvis P, Chiquillo A, et al. MoCA and MMSE scores in patients with mild cognitive impairment and dementia in a memory clinic in Bogotá. *Acta Neurol Colomb*. 2014;30(1):22-31.
 56. Broche-Pérez Y. Instrumental alternatives for brief cognitive exploration in the senior adult: beyond the Minimental Test. *Rev Cuba Med Gen Integra*. 2017;33(2):251-65.
 57. Arevalo-Rodríguez I, Smailagic N, Roqué I Figuls M, 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.
 58. Mathuranath P, Nestor P, Berrios G, Rakowicz W, Hodges J. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2000;55(11):1613-20.
 59. Pedraza OL, Salazar AM, Sierra FA, Soler D, Castro J, Castillo P, et al. Confiabilidad, validez de criterio y discriminante del Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test, en un grupo de adultos de Bogotá. *Acta Med Colomb*. 2016;41(4):221-8.