

## Artículo de revisión

# Factores asociados con el declive cognitivo en población menor de 65 años. Una revisión sistemática



Daniel Camilo Aguirre-Acevedo<sup>a,\*</sup>, Eliana Henao<sup>a</sup>, Victoria Tirado<sup>a</sup>, Claudia Muñoz<sup>a</sup>, Diana Giraldo Arango<sup>b</sup>, Francisco Lopera Restrepo<sup>a,c</sup> y Fabián Jaimes Barragán<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Neurociencias de Antioquia, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Facultad de Psicología, Universidad de San Buenaventura, Medellín, Colombia

<sup>c</sup> Grupo Académico de Epidemiología Clínica y Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; Unidad de Investigaciones, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de diciembre de 2013

Aceptado el 24 de febrero de 2014

On-line el 29 de mayo de 2014

Palabras clave:

Deterioro cognitivo

Factores de riesgo

Demencia

Revisión sistemática

### R E S U M E N

**Introducción:** Se ha señalado que el deterioro cognitivo comienza 20 años antes del diagnóstico de la demencia. Además de la edad, diversos factores médicos, socioeconómicos y conductuales pueden estar asociados al declive cognitivo. El objetivo de esta revisión sistemática es resumir la evidencia de factores de riesgo o protectores relacionados con el declive cognitivo en población menor de 65 años.

**Métodos:** Se realizó una revisión sistemática mediante una estrategia de búsqueda en bases de datos MEDLINE y Embase, incluyendo estudios con diseño longitudinal que analizaran el efecto de factores protectores o de riesgo en el declive cognitivo de población adulta menor de 65 años.

**Resultados:** Se incluyeron 22 estudios en la presente revisión. Factores como diabetes mellitus, hiperinsulinemia, sobrepeso u obesidad, síndrome metabólico, nivel educativo, actividad física, estimulación cognitiva, estado civil y calidad de la dieta podrían estar relacionados con el declive cognitivo antes de los 65 años.

**Conclusiones:** Factores de riesgo cardiovasculares y de estilos de vida pueden estar asociados al declive cognitivo en menores de 65 años. Sin embargo, la calidad de la evidencia es baja.

© 2013 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Factors Associated with Cognitive Decline in a Population Less than 65 Years Old. A Systematic Review

### A B S T R A C T

**Introduction:** Cognitive decline could begin 20 years before the diagnosis of dementia. Besides age, several factors related to medical, socioeconomic, and behavioral and genetic condition

Keywords:

Cognitive decline

\* Author para correspondencia.

Correo electrónico: agua.dc@gmail.com (D.C. Aguirre-Acevedo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2014.02.009>

0034-7450/© 2013 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Risk factors  
Dementia  
Systematic review

may be associated with cognitive decline. The aim of this systematic review was to summarize evidence on the risk and protective factors for cognitive decline in people under 65 years old.

**Methods:** A systematic review was conducted using a search strategy in MEDLINE and Embase, including longitudinal studies to analyze the effect of protective or risk factors on cognitive decline in a population under 65 years old.

**Results:** A total of 22 studies were included in this review. Factors such as diabetes, hyperinsulinemia, overweight or obesity, metabolic syndrome, education, physical activity, cognitive stimulation, marital status and diet, could be related to cognitive decline before 65 years of age.

**Conclusions:** Cardiovascular risk factors and lifestyle conditions may be associated with cognitive decline before 65 years of age. However, the quality of the evidence was low.

© 2013 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Se ha señalado que el declive cognitivo comienza 20 años antes del diagnóstico de la demencia<sup>1,2</sup>. Los individuos con declive cognitivo, a su vez, tienen mayor riesgo de demencia<sup>3</sup>. Se ha sugerido que factores de riesgo cardiovascular presentes antes de los 65 años estarían asociados con mayor riesgo de demencia<sup>4</sup>. Más allá del efecto de la edad, la evidencia acerca de la relación entre otros factores de riesgo y el declive cognitivo no es consistente y la calidad de los estudios es escasa<sup>5</sup>. Por otro lado, estudios transversales<sup>6,7</sup> y longitudinales<sup>8-11</sup> han indicado que factores cardiovasculares y genéticos podrían estar relacionados con el declive cognitivo antes de los 65 años. Esto es importante, dado que cerca de la mitad de los casos de enfermedad de Alzheimer (EA) podrían ser atribuibles a factores de riesgo cardiovascular presentes varios años antes del diagnóstico<sup>12</sup>, y se podrían modificar con cambios en los estilos de vida o nuevas terapias preventivas. Aún no existe un tratamiento efectivo que disminuya el declive cognitivo; por esta razón, los estudios sobre factores asociados a dicho declive en población menor de 65 años son importantes por la oportunidad de desarrollar o implementar intervenciones preventivas farmacológicas o no farmacológicas<sup>13</sup>. No se han reportado revisiones sistemáticas de estudios sobre factores asociados al declive cognitivo en poblaciones diferentes de adultos mayores. Por lo tanto, esta revisión sistemática tiene como objetivo determinar qué factores médicos, sociales o conductuales y genéticos están relacionados con el declive cognitivo en población menor de 65 años.

## Material y métodos

### Criterios de elegibilidad

Se diseñó un protocolo siguiendo las guías de Cochrane para revisiones sistemáticas y se utilizó la guía de PRISMA<sup>14</sup> para el actual reporte de resultados.

Se incluyeron estudios longitudinales realizados en población menor de 65 años que evaluaran las siguientes exposiciones, siguiendo la clasificación propuesta por Plassman en 2010<sup>3</sup>: a) médicos: diabetes mellitus (DM), síndrome metabólico (SM), hipertensión arterial (HTA), accidente cerebrovascular (ACV), hiperlipemia, homocisteína, trastornos del sueño, obesidad/índice de masa corporal (IMC), traumatismo craneoencefálico (TEC), depresión, ansiedad y resiliencia; b) socioeconómicos y del comportamiento: factores en la infancia (residencia rural/urbana y factores ambientales), nivel educativo, ocupación, coeficiente intelectual (CI), tabaquismo, alcohol, apoyo y redes sociales, estado civil y actividad física; c) exposiciones a agentes tóxicos como pesticidas o polución; d) genéticos: APOE $\epsilon$ 4 y otros potenciales identificados en la búsqueda; e) nutricionales y dietarios: vitamina B, folato, otras vitaminas potenciales identificadas en la búsqueda, ginkgo-biloba, omega 3, consumo de frutas y vegetales, calorías, hidratos de carbono, grasas y proteínas, y f) medicamentos: estatinas, antihipertensivos, antiinflamatorios, esteroides gonadales, inhibidores de la colinesterasa y memantina.

Se incluyeron estudios en humanos menores de 65 años, de cohortes prospectiva o retrospectiva y que evaluaran como desenlace la medición de una función cognitiva específica o general.

Se excluyeron los estudios realizados en pacientes con condiciones específicas como DM, enfermedad renal, esquizofrenia, síndrome de Down, trastornos psicóticos relacionados con abuso de sustancias, epilepsia y Parkinson, diseños de estudios transversales, desenlaces diferentes de las mediciones cognitivas y resúmenes de congresos donde no se pudiera tener información completa y detallada de las características del estudio.

### Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en bases de datos hasta octubre de 2013; en MEDLINE desde 1966 y en EMBASE desde 1974. La estrategia de búsqueda utilizada fue: cogni\* AND (Decline OR impairment) AND Cohort study NOT ((schizophrenia[mesh] OR schizophrenia[all fields] OR "down syndrome"[mesh] OR "down syndrome"[all fields] OR

“psychotic disorders”[mesh] OR “psychosis”[all fields] OR “substance-related disorders”[MeSH Terms] OR “substance abuse”[all fields] OR epilepsy[mesh] OR epilepsy[all fields] OR “seizure disorder”[all fields] OR “Parkinson disease”[mesh] OR “Parkinson disease”[all fields]) AND Limits: Humans, Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years. En EMBASE la estrategia de búsqueda fue: cogni\* AND (decline/de OR impairment) AND (cohort OR longitudinal) NOT (schizophrenia/de OR Parkinson) AND [adult]/lim AND [humans]/lim.

### Procedimientos de selección

La selección y el análisis de los estudios los realizaron en tres etapas cuatro revisores con formación en Neuropsicología (VT, CM, EH, DG) y un bioestadístico con formación en Epidemiología (DC). En la primera etapa, se revisaron los títulos y los resúmenes; en la segunda, los artículos completos y en la tercera, se realizaron la extracción de los datos y la evaluación de la calidad de los artículos elegidos. Llevaron a cabo todas las etapas al menos dos revisores de manera independiente y se verificaron los resultados de cada etapa en reuniones de conjunto. Las discrepancias se resolvieron por consenso y/o por un revisor adicional.

### Procedimientos de recolección de la información

Los siguientes datos de los estudios se extrajeron a un formulario prediseñado: número de identificación MEDLINE/Embase, primer autor, año, localización geográfica, diseño, número de participantes, criterios de inclusión/exclusión, edad, sexo, nivel educativo, estado cognitivo basal, factor de riesgo estudiado, desenlace, tiempo desde la evaluación de la exposición hasta la medición final del desenlace, control de variables de confusión, porcentaje de datos perdidos durante el seguimiento y resultados principales/secundarios.

### Riesgo de sesgo en los estudios individuales

Dada la heterogeneidad de criterios para evaluar artículos observacionales con diseños longitudinales, y ante la carencia de guías claras sobre estudios de deterioro cognitivo, se adaptó la guía utilizada en la revisión de Plassman<sup>3</sup>.

### Medidas de resumen y síntesis de los datos

Los estudios sobre deterioro cognitivo son heterogéneos con relación a las poblaciones estudiadas, la medición de las exposiciones y los desenlaces que pueden ser categóricos (p. ej., DCL o demencia o estar por encima o por debajo de un punto de corte en la prueba neuropsicológica específica) o continuos usando las puntuaciones brutas o estandarizadas (puntuaciones z). Además, los estudios son heterogéneos con relación a si se midió una función cognitiva específica o en general y con relación a los instrumentos de medición. Por tal razón, en este trabajo no se intentó realizar una síntesis cuantitativa de los resultados.

## Resultados

### Selección artículos

Se identificaron 8.071 registros, 4.163 en MEDLINE y 3.908 en Embase, de los que 1.116 estaban duplicados. Se hizo lectura completa de 123 estudios y, de estos, se incluyeron 22 en la revisión (fig. 1).

### Características de los estudios

#### Localización y tiempo de seguimiento

Todos los estudios tenían un diseño longitudinal con al menos dos mediciones de las funciones cognitivas. Los países de origen de las investigaciones son Estados Unidos<sup>8,11,15-18</sup>, Países Bajos<sup>9,10,19-24</sup>, Reino Unido<sup>25-29</sup> y Australia<sup>30,31</sup>. La mediana de seguimiento desde la primera hasta la última evaluación cognitiva fue 6 (2-20) años.

#### Participantes

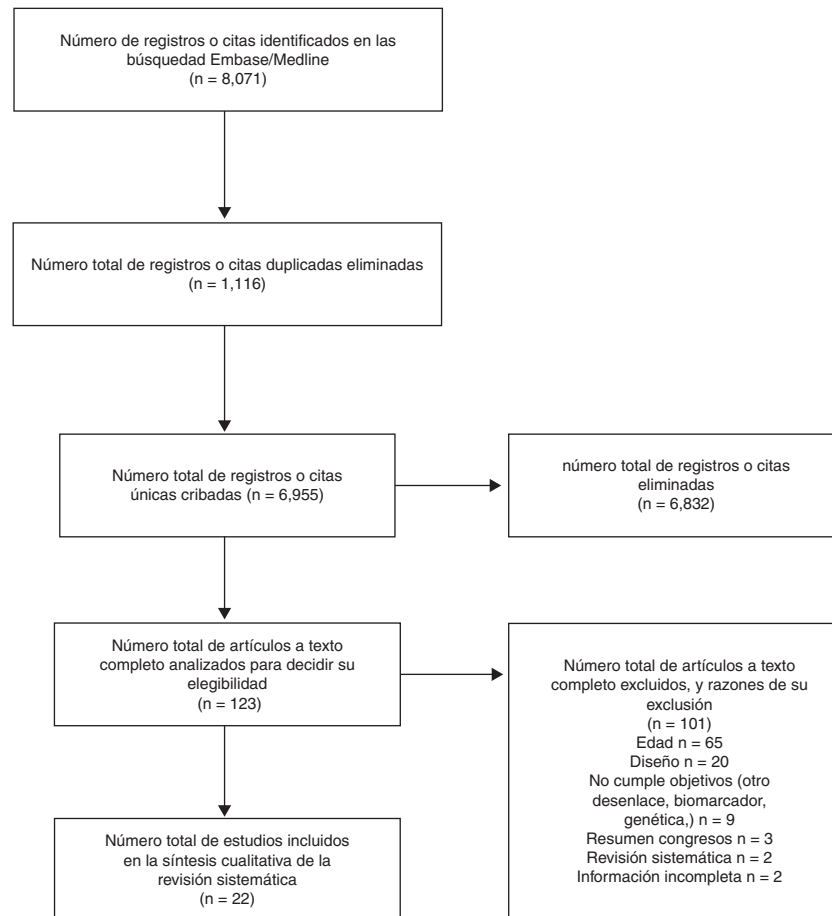
La mediana de participantes por estudio fue de 2.214 (180-11.380). Todos los estudios excepto uno<sup>16</sup> provenían de cohortes ensambladas previamente: cuatro estudios de la cohorte ARIC<sup>8,11,17,18</sup>; cuatro de la Cohorte Whitehall II<sup>9,10,23,24</sup>; tres del Doetinchem Cohort Study<sup>19,21,22</sup>; dos del Maastricht Aging Study (MAAS)<sup>20,31</sup>; dos de la cohorte VISAT<sup>28,29</sup>; dos de la British 1946 Birth Cohort<sup>25,26</sup>, uno del Longitudinal Assessment of Ageing in Women<sup>30</sup>; uno del Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)<sup>15</sup>, y uno de The Medical Research Council National Survey of Health and Development (NSHD)<sup>27</sup>. La mediana de los promedios de edad en los estudios fue 49,5 (35-60) años; la mediana del porcentaje de mujeres incluidas fue del 51% (23%-61%) y la del porcentaje de escolaridad alta fue del 33,4% (19,4%-58%).

#### Exposiciones

Se encontraron 12 estudios que evaluaron factores de tipo médico: DM<sup>8,18,22</sup>, hiperinsulinemia<sup>17</sup>, HTA<sup>8,18</sup>, hiperlipemia<sup>8</sup>, IMC<sup>24,28</sup>, ACV<sup>18</sup>, riesgo de ACV<sup>9</sup>, SM<sup>9,18,24</sup>, migraña<sup>31</sup> y terapia de remplazo hormonal<sup>30</sup>, y un estudio evaluó el estado de salud general y su interacción con la educación<sup>20</sup>. De los factores sociales, económicos o conductuales, los estudios evaluaron el efecto de la educación<sup>20</sup>, tabaquismo<sup>8,18,19,25,27</sup>, estado cognitivo en la adolescencia<sup>26</sup>, actividad laboral en horas laboradas<sup>23</sup> y estimulación cognitiva en el trabajo<sup>29</sup>, estatus socioeconómico<sup>10</sup>, actividad física<sup>21,27</sup> y dieta<sup>27</sup>. En los factores genéticos, tres estudios evaluaron el efecto de APOE<sup>11,16,18</sup>.

## Desenlaces

Los estudios fueron heterogéneos en cuanto a las pruebas utilizadas para la medición de las funciones cognitivas. Un estudio utilizó el Examen Mental Mínimo (MMSE) como medida general<sup>30</sup> y cuatro utilizaron puntuaciones compuestas<sup>19,21,22,24</sup>. También se utilizaron pruebas que evaluaron memoria verbal<sup>32,33</sup>, memoria episódica, memoria visual<sup>34,35</sup>, lenguaje<sup>34,36-40</sup>, velocidad de procesamiento<sup>41,42</sup>, velocidad perceptual<sup>43</sup>, atención<sup>44-46</sup>, función ejecutiva<sup>46-48</sup>,



**Figura 1 – Flujograma de artículos incluidos.**

habilidades espaciales<sup>41,49</sup> y perceptuales<sup>50,51</sup> e inteligencia verbal<sup>52</sup> y no verbal<sup>53</sup>.

#### Riesgo de sesgos en los estudios

Se encontró potencial riesgo de sesgos de selección en seis estudios<sup>9,24-28</sup> y control incompleto de variables de confusión en 17<sup>8-11,17,19-28,30,31</sup>. La mediana de la pérdida de seguimiento fue del 25% (16%-74%) y nueve estudios incluyeron solo a los participantes con información completa en las dos mediciones (basal/final)<sup>9-11,17,23-25,27,30</sup>. También se presentaron sesgos de clasificación en las exposiciones medidas por declaración espontánea<sup>8-11,15-23,25-31,54</sup> (tabla 1).

#### Medidas de resumen

Los estudios presentan heterogeneidad en la presentación del resultado del declive cognitivo: diferencia de medias absoluta<sup>8,11,17,23,27,54</sup>, estandarizada<sup>19,21,22,26</sup>, medición final ajustada por la medición basal<sup>20,25</sup>, pérdida anual en puntos<sup>9,16,18,24,29,31</sup> y de manera categórica como aparición de desenlaces mediante puntos de corte predefinidos<sup>10,11,28,30</sup>.

#### Resultados de los estudios individuales

La tabla 2 presenta los resultados generales de la asociación de los factores médicos y el declive cognitivo. Factores como DM<sup>8,18,22</sup>, hiperinsulinemia<sup>17</sup>, IMC<sup>24,28</sup> y SM<sup>9,18</sup> mostraron asociación con el declive en tareas de memoria verbal y lenguaje (fluidez verbal, fluidez fonológica, fluidez semántica y vocabulario). El inicio temprano de la terapia de remplazo<sup>30</sup> y un adecuado funcionamiento físico<sup>20</sup> tendrían un efecto protector contra el declive cognitivo.

La tabla 3 presenta los resultados generales de la asociación de los factores sociales, económicos o conductuales y el declive cognitivo. Mayor nivel educativo<sup>20</sup>, mejor nivel cognitivo en la adolescencia<sup>26</sup>, actividad física<sup>21,27</sup>, estimulación cognitiva dentro y fuera del trabajo<sup>29</sup>, estado civil (casado)<sup>54</sup> y dieta<sup>27</sup> tendrían un efecto protector contra el declive en tareas de memoria verbal, lenguaje, velocidad de procesamiento y función ejecutiva. La APOEε4<sup>11,16,18</sup> estaría asociada con el declive cognitivo en tareas de memoria verbal, lenguaje, habilidades espaciales y perceptuales y función ejecutiva.

No se encontraron estudios que evaluaran el efecto de los siguientes factores: homocisteína, depresión/ansiedad, TCE, trastornos del sueño, resiliencia, residencia rural/urbana, apoyo y redes sociales, alcohol o exposición a agentes tóxicos.

**Tabla 1 – Riesgo de sesgos estudios individuales**

Estudio	Sesgos de selección	Control factores de confusión	Pérdidas	Diferencias entre excluidos/pérdidas e incluidos	Sesgo de clasificación
Knopman et al <sup>8</sup> , 2001	No presenta características basales	Edad, sexo, educación, estado cognitivo basal	24%	Estado cognitivo basal, raza, tabaquismo, educación, DM, HTA, ACV	Declaración: ACV
Richards et al <sup>25</sup> , 2003	No se describe la cohorte adecuadamente, no presenta características basales, no hay claros CE	Edad, sexo, educación, estado cognitivo basal	ADC, 56%	Estado cognitivo basal	Declaración: tabaquismo
Meyer et al <sup>15</sup> , 2003		Edad, sexo, educación, estado cognitivo basal, salud percibida	33%	Ingresos, raza	Declaración: estado menopáusico, salud percibida, ingresos del hogar
Caselli et al <sup>16</sup> , 2004	Adecuado	Edad, sexo, educación, antecedentes de riesgo cardiovascular, historia de demencia, vitamina E, medicamentos no esteroideos y estatina	16%	No presenta	Declaración: factores de riesgo cardiovascular, uso de vitamina E, uso de estrógenos, historia de medicamentos no esteroideos y estatinas
Richards et al <sup>26</sup> , 2004	No presenta características basales, no se aclara estado cognitivo basal, no hay CE claros	Edad, sexo, educación, estado cognitivo basal	27%	Estado cognitivo basal	Declaración: tabaquismo, antecedentes prenatales, natales, infancia, antecedentes de enfermedades crónicas, salud percibida, alcohol
Blair et al <sup>11</sup> , 2005		Edad, sexo, educación, médicos, estilos de vida, síntomas emocionales	ADC, 24%	Estado cognitivo, raza, sexo, educación, DM, hiperlipemia, HTA, enfermedad coronaria	Declaración: tabaquismo, consumo de alcohol, uso de fármacos no esteroideos, estilos de vida saludables
Cournot et al <sup>28</sup> , 2006	No hay CE claros	Edad, sexo, educación, médicos, tabaquismo, alcohol, actividad física	31%	Edad, educación, DM, IMC	Declaración: ACV, enfermedad coronaria, DM, tabaquismo, alcohol, actividad física
Young et al <sup>17</sup> , 2006	No se describen las cohortes adecuadamente (expuestos/no expuestos)	Edad, sexo, educación, HTA, hiperlipemia, DM, depresión	ADC, 54%	No presenta	Declaración: tabaquismo, alcohol, DM
Nooyens <sup>19</sup> , 2008	Adecuado	Edad, sexo, educación, médicos, estilos de vida, síntomas emocionales	22%	Estado cognitivo basal, edad, tabaquismo	Declaración: tabaquismo, alcohol, actividad física, estado civil, dieta
Dugravot <sup>10</sup> , 2009	No se describe la cohorte adecuadamente, no presenta características basales	Edad, sexo, educación	ADC, 27%; cohorte inicial	No presenta	Declaración
Knopman et al <sup>18</sup> , 2009	Adecuado	Edad, sexo, educación	41%	Estado cognitivo basal, edad, sexo, raza, DM, HTA, ACV	Declaración: ACV, alcohol, tabaquismo
Meijer et al <sup>20</sup> , 2009	No se describe la cohorte adecuadamente	Edad, sexo, educación, estado cognitivo basal	25%	No presenta	Declaración: salud percibida
Virtanen <sup>23</sup> , 2009	Adecuado	Edad, sexo, educación, médicos, estilos de vida	ADC, 74%	Estado laboral, ACV	Declaración: horas laboradas
Angevaren et al <sup>21</sup> , 2010	No está claro el estado cognitivo basal	Edad, sexo, educación, médicos, estilos de vida	25%	Estado cognitivo basal, edad, tabaquismo, presión arterial sistólica, colesterol total, IMC, actividad física	Declaración: tabaquismo, alcohol, antecedentes médicos

– Tabla 1 (continuación)

Estudio	Sesgos de selección	Control factores de confusión	Pérdidas	Diferencias entre excluidos/pérdidas e incluidos	Sesgo de clasificación
Baars et al <sup>31</sup> , 2010		Edad, sexo, educación, médicos, síntomas emocionales	25%	No presenta	Declaración: HTA, DM, infarto de miocardio, depresión, ansiedad
Khoo et al <sup>30</sup> , 2010	Adecuada	Edad, sexo, educación, médicos, tabaquismo, alcohol, actividad física	No presenta	No presenta	Declaración: estado civil, ocupación, estado menopáusico, tabaquismo, alcohol, actividad física
Marquie et al <sup>29</sup> , 2010	Adecuada	Edad, sexo, educación, HTA, obesidad, salud percibida, estrés percibido, actividad física y social	59%	Edad, educación	Declaración: salud percibida, estrés, actividad física y social
Nooyens et al <sup>22</sup> , 2010	No está claro el estado cognitivo basal	Edad, sexo, educación, médicos, estilos de vida	22%	Estado cognitivo	Declaración: DM, tabaquismo, alcohol, actividad física, antecedentes de enfermedad crónica (p. ej., infarto de miocardio)
Cadar et al <sup>27</sup> , 2012	No se describe la cohorte adecuadamente, no está claro el estado cognitivo basal, no hay CE claros	Edad, sexo, educación, estado cognitivo basal	ADC, 53%	Estado cognitivo en la infancia, sexo, tabaquismo, educación, ocupación	Declaración: actividad física, tabaquismo, dieta, ocupación, educación, clase social
Singh-Manoux et al <sup>24</sup> , 2012	No hay CE claros	Edad, sexo, educación,	ADC, 18%	Sexo, edad, educación, IMC	Ninguno
Mousavi-Nasab et al <sup>54</sup> , 2012	Adecuado	Edad, sexo, educación, DM, HTA, actividad física	14%	No presenta	No se reporta la forma de medición de otros factores: DM, HTA, actividad física
Kaffashian et al <sup>9</sup> , 2013	No hay CE claros	Edad, sexo, educación, alcohol, actividad física	ADC, 26%	Edad, educación, riesgo de ACV	Declaración: educación, alcohol, actividad física

ACV: accidente cerebrovascular; ADC: análisis de datos completos en las dos mediciones; CE: criterios de exclusión; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 2 – Evidencia de factores médicos asociados al declive cognitivo en población menor de 65 años

Factor	País	Muestra	Tiempo de seguimiento (años)	Asociación con declive cognitivo
DM <sup>8,18,22</sup>	Estados Unidos, Países bajos	10.963, 1.920, 2.613	6, 6, 5	Incrementa riesgo en tareas de memoria verbal y en fluidez verbal. NS en flexibilidad cognitiva
Hiperinsulinemia <sup>17</sup>	Estados Unidos	7.148	6	Incrementa riesgo en tareas de memoria verbal test, fluidez verbal
HTA <sup>8,18</sup>	Estados Unidos	10.963, 1.920	6, 6	La asociación entre estudios no es coincidente
IMC <sup>24,28</sup>	Francia, Reino Unido	3.236, 6.401	5, 10	Incrementa el riesgo en tareas de velocidad de procesamiento, razonamiento, memoria verbal, fluidez verbal y cognición general
SM <sup>18</sup>	Estados Unidos	1.920	6	Incrementa el riesgo en fluidez verbal
ACV <sup>18</sup> y riesgo de ACV <sup>9</sup>	Reino Unido	1.920, 5.810	6, 10	Incrementa el riesgo en memoria verbal y fluidez verbal; fluidez fonológica, fluidez semántica, vocabulario y cognición general
Terapia de remplazo hormonal de inicio temprano: progesterona <sup>30</sup>	Australia	371	5	Disminuye el riesgo con inicio temprano en el MMSE. Se incrementa el riesgo con progesterona en el MMSE
Salud general percibida: funcionamiento físico, social y psicológico <sup>20</sup>	Países Bajos	1.823	6	Funcionamiento físico: disminuye riesgo en memoria verbal y fluidez

ACV: accidente cerebrovascular; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; MMSE: *Minimal State Examination*; NS: diferencias no significativas; SM: síndrome metabólico.

**Tabla 3 – Evidencia de factores sociales, económicos o conductuales y genéticos asociados al declive cognitivo en menores de 65 años**

Factor	País	Muestra	Tiempo de seguimiento (años)	Asociación con declive cognitivo
Educación <sup>20</sup>	Países Bajos	1.823	6	Educación: disminuye riesgo en memoria verbal, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, función ejecutiva y fluidez verbal
Tabaquismo <sup>8,18,19,27</sup>	Estados Unidos, Reino Unido	10.963, 1.920, 3.004	6, 6, 20, 5	La asociación no es coincidente entre estudios
Estatus socioeconómico <sup>10</sup>	Reino Unido	1.744	5,5	NS
Ocupación (h/semana) <sup>23</sup>	Reino Unido	2.214	5	Incrementa riesgo en razonamiento y vocabulario
Estado civil <sup>54</sup>	Suecia	1.882	5	Incrementa el riesgo en memoria episódica para solteros o viudos comparados con casados
Estimulación cognitiva dentro y fuera del trabajo <sup>29</sup>	Francia	3.123	10	Disminuye el riesgo en cognición general
Estado cognitivo en la adolescencia <sup>26</sup>	Reino Unido	2.058	10	A mayor puntuación en habilidad verbal y no verbal a los 15 años, menor riesgo en tareas de memoria verbal y búsqueda visual (velocidad)
Actividad física <sup>21,27</sup>	Países Bajos, Reino Unido	1.904, 3.004	5, 20	Disminuye el riesgo en tareas de velocidad de procesamiento y búsqueda visual (velocidad)
Dieta <sup>27</sup>	Reino Unido	3.004	20	Disminuye el riesgo en tareas de memoria verbal
Factores genéticos, APOE $\epsilon$ 4 <sup>11,16,18</sup>	Estados Unidos	11.380, 180, 1.920	6, 2,75, 6	Incrementa riesgo en velocidad de procesamiento, memoria verbal

## Discusión

La evidencia sobre factores asociados al declive cognitivo en población menor de 65 años es insuficiente. Hay pocos estudios que concluyan en la relación de factores de riesgo cardiovascular, factores sociales, económicos o comportamentales con el declive cognitivo en esta población. Algunas condiciones y antecedentes como la DM, la hiperinsulinemia, la obesidad, el SM, la enfermedad cerebrovascular, la educación, la ocupación, el estado civil y la presencia del polimorfismo APOE $\epsilon$ 4 estarían asociados con un mayor declive cognitivo en tareas de memoria verbal, velocidad de procesamiento, función ejecutiva, atención, razonamiento y fluidez semántica y fonológica. Otros factores como la terapia de remplazo hormonal, la estimulación cognitiva, la salud física percibida, la actividad física y la calidad de la dieta podrían tener un efecto protector. No se encontraron estudios que evaluaran el efecto en el declive cognitivo antes de los 65 años de otros factores como homocisteína, depresión/ansiedad, TCE, trastornos del sueño, resiliencia, residencia rural/urbana, apoyo y redes sociales, alcohol o exposición a agentes tóxicos. La evidencia sobre el efecto de estos factores en otras poblaciones de estudio de más edad tampoco ha sido concluyente<sup>5</sup>.

A pesar de la escasa evidencia en población menor de 65 años, estudios recientes han mostrado la relación entre factores de riesgo cardiovascular evaluados en la etapa adulta joven o de mediana edad y el deterioro cognitivo o la demencia presentes en la etapa de adultos mayores (>65 años). Estos estudios muestran que factores de riesgo

como DM<sup>55,56</sup>, obesidad<sup>24,55-57</sup>, HTA<sup>55,58</sup>, altas concentraciones de colesterol<sup>56,58</sup>, escasa actividad física<sup>55</sup> y tabaquismo<sup>58</sup> aumentan el riesgo de declive cognitivo o demencia. Hay varias razones potenciales de que la evidencia del declive cognitivo en población menor de 65 años sea escasa o no concluyente; algunas de ellas se han discutido previamente en el contexto metodológico de la investigación sobre factores de riesgo en esta condición<sup>59-61</sup>. Las características reales de la población en riesgo, o los sesgos de selección, estaban presentes o no se pudo evaluarlas en algunos estudios debido a la falta de claridad en los criterios de exclusión, la inadecuada descripción de las cohortes y la carencia de información acerca del estado cognitivo inicial y otras características basales. El sesgo de supervivencia también pudo darse en numerosos estudios, dado que las pérdidas de seguimiento estuvieron en entre el 14 y el 74%. Este efecto del «desgaste» de la cohorte presente en los estudios de declive cognitivo se ha estudiado anteriormente<sup>62-66</sup> y se constituye en una importante debilidad metodológica; dado que se ha demostrado que los participantes que se retiran del estudio tienen un nivel cognitivo menor, menos educación, peor estado de salud (mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovasculares), mayor frecuencia de tabaquismo y menos actividad física que los que terminan<sup>67-69</sup>, lo que subestimaría el declive cognitivo observado en la cohorte. Del mismo modo, se reportan estudios cuyos análisis fueron realizados únicamente con los participantes con información completa en las dos mediciones (basal/final) y que igualmente tenían mejor desempeño cognitivo basal o mejor estado de salud que los que no fueron incluidos. Los métodos de selección de los participantes también pueden estar asociados con las

características demográficas y el nivel cognitivo basal, como apunta un estudio reciente<sup>70</sup>, en el que los participantes provenientes de una muestra seleccionada por conveniencia tenían mejor rendimiento cognitivo, más educación, mayor probabilidad de estar casado y menor probabilidad de historia familiar de demencia que aquellos cuya selección fue probabilística.

Por otro lado, la medición de la función cognitiva es un proceso complejo y con múltiples miradas potenciales. Algunos estudios utilizan medidas compuestas y otros, medidas de funciones cognitivas específicas, con variables continuas o categóricas. Las pruebas neuropsicológicas empleadas para el diagnóstico, la clasificación y el seguimiento de la demencia presentan efectos piso y techo en los extremos de menor y mayor expresión de manifestaciones clínicas y pueden no ser sensibles al declive cognitivo, es decir, ser incapaces de detectarlo, en periodos preclínicos. La utilización de puntuaciones compuestas<sup>59</sup> puede ser útil para reducir los problemas de efecto piso o techo y el efecto del aprendizaje<sup>71</sup>. Sin embargo, la construcción de estas puntuaciones no es simple y pueden existir varias versiones o modelos; por ejemplo, en algunos casos se utiliza la suma ponderada o no ponderada de las pruebas que conforman la batería neuropsicológica.

Esta revisión tiene varias limitaciones: nuestro objetivo era establecer un declive cognitivo y sus factores asociados antes de los 65 años. Por lo tanto, no se incluyeron estudios que midieran la exposición antes de los 65 años, pero los desenlaces se midieron hasta la etapa adulta mayor. Dichos estudios muestran que la exposición a factores relacionados con estilos de vida, factores de riesgo cardiovascular o APOE $\epsilon$ 4 incrementan el riesgo de declive cognitivo, deterioro cognitivo leve o demencia después de los 65 años. Estos estudios se habrían podido incluir si se asume que la pérdida cognitiva es lineal, es decir, constante a través de los años. Sin embargo, hay alguna evidencia de que dicha pérdida no es constante<sup>72,73</sup> y que la velocidad del deterioro cognitivo puede cambiar años antes de presentarse los síntomas claros de demencia. Otra limitación estaría relacionada con un posible sesgo de publicación al no consultar otras fuentes como literatura gris, trabajos presentados en eventos o contacto con los autores.

## Conclusiones

Algunos factores de riesgo relacionados con la salud cardiovascular y los estilos de vida pueden estar asociados al declive cognitivo en menores de 65 años. Sin embargo, se encontraron pocos estudios con diseño y conducción adecuados para sustentar la evidencia de cada uno de los factores reportados en la literatura. Entender cómo estos factores influyen en el riesgo de declive cognitivo es importante para intentar reducir el riesgo de demencia en la etapa adulta. Los estudios futuros se deben realizar considerando las limitaciones metodológicas que no permiten estimar el efecto subyacente de los factores protectores o de riesgo del declive cognitivo en la población general.

## Financiación

Este estudio fue financiado por el comité para el desarrollo de la investigación. CODI-Proyecto: Tasa de pérdida cognitiva en la enfermedad de Alzheimer familiar por mutación E280A en PS1: Estudio longitudinal 1995-2013 Antioquia. Colombia, mediana Cuantía 2011-Universidad de Antioquia acta 609, Agosto de 2011. Beca programa doctorados nacionales No. 528 año 2011, Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, Colciencias.

## Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que no tienen conflictos de intereses en este artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Elias MF, Beiser A, Wolf PA, Au R, White RF, D'Agostino RB. The preclinical phase of alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Arch Neurol.* 2000;57:808-13.
2. Singh-Manoux A, Kivimaki M, Glymour MM, Elbaz A, Berr C, Ebmeier KP, et al. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ.* 2012;344:d7622.
3. Williams JW, Plassman BL, Burke J, Benjamin S. Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2010;193:1-727.
4. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology.* 2005;64:277-81.
5. Plassman BL, Williams JW, Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Ann Intern Med.* 2010;153:182-93.
6. Joosten H, Van Eersel ME, Gansevoort RT, Bilo HJ, Slaets JP, Izaks GJ. Cardiovascular risk profile and cognitive function in young, middle-aged, and elderly subjects. *Stroke.* 2013;44:1543-9.
7. Sabia S, Kivimaki M, Shipley MJ, Marmot MG, Singh-Manoux A. Body mass index over the adult life course and cognition in late midlife: the Whitehall II Cohort Study. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:601-7.
8. Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology.* 2001;56:42-8.
9. Kaffashian S, Dugravot A, Brunner EJ, Sabia S, Ankr J, Kivimaki M, et al. Midlife stroke risk and cognitive decline: A 10-year follow-up of the Whitehall II cohort study. *Alzheimers Dement.* 2013;9:572-9.
10. Dugravot A, Gueguen A, Kivimaki M, Vahtera J, Shipley M, Marmot MG, et al. Socioeconomic position and cognitive decline using data from two waves: what is the role of the wave 1 cognitive measure. *J Epidemiol Community Health.* 2009;63:675-80.
11. Blair CK, Folsom AR, Knopman DS, Bray MS, Mosley TH, Boerwinkle E, et al. APOE genotype and cognitive decline in a middle-aged cohort. *Neurology.* 2005;64:268-76.
12. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 2011;10:819-28.



13. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. 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.
14. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W65-94.
15. Meyer PM, Powell LH, Wilson RS, Everson-Rose SA, Kravitz HM, Luborsky JL, et al. A population-based longitudinal study of cognitive functioning in the menopausal transition. *Neurology*. 2003;61:801-6.
16. Caselli RJ, Reiman EM, Osborne D, Hentz JG, Baxter LC, Hernandez JL, et al. Longitudinal changes in cognition and behavior in asymptomatic carriers of the APOE e4 allele. *Neurology*. 2004;62:1990-5.
17. Young SE, Mainous 3rd AG, Carnemolla M. Hyperinsulinemia and cognitive decline in a middle-aged cohort. *Diabetes Care*. 2006;29:2688-93.
18. Knopman DS, Mosley TH, Catellier DJ, Coker LH. Fourteen-year longitudinal study of vascular risk factors, APOE genotype, and cognition: the ARIC MRI Study. *Alzheimers Dement*. 2009;5:207-14.
19. Nooyens AC, Van Gelder BM, Verschuren WM. Smoking and cognitive decline among middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. *Am J Public Health*. 2008;98:2244-50.
20. Meijer WA, Van Boxtel MP, Van Gerven PW, Van Hooren SA, Jolles J. Interaction effects of education and health status on cognitive change: a 6-year follow-up of the Maastricht Aging Study. *Aging Ment Health*. 2009;13:521-9.
21. Angevaren M, Vanhees L, Nooyens AC, Wendel-Vos CG, Verschuren WM. Physical activity and 5-year cognitive decline in the Doetinchem cohort study. *Ann Epidemiol*. 2010;20:473-9.
22. Nooyens AC, Baan CA, Spijkerman AM, Verschuren WM. Type 2 diabetes and cognitive decline in middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. *Diabetes Care*. 2010;33:1964-9.
23. Virtanen M, Singh-Manoux A, Ferrie JE, Gimeno D, Marmot MG, Elovainio M, et al. Long working hours and cognitive function: the Whitehall II Study. *Am J Epidemiol*. 2009;169:596-605.
24. Singh-Manoux A, Czernichow S, Elbaz A, Dugravot A, Sabia S, Hagger-Johnson G, et al. Obesity phenotypes in midlife and cognition in early old age: the Whitehall II cohort study. *Neurology*. 2012;79:755-62.
25. Richards M, Jarvis MJ, Thompson N, Wadsworth ME. Cigarette smoking and cognitive decline in midlife: evidence from a prospective birth cohort study. *Am J Public Health*. 2003;93:994-8.
26. Richards M, Shipley B, Fuhrer R, Wadsworth ME. Cognitive ability in childhood and cognitive decline in mid-life: longitudinal birth cohort study. *BMJ*. 2004;328:552.
27. Cadar D, Pikhart H, Mishra G, Stephen A, Kuh D, Richards M. The role of lifestyle behaviors on 20-year cognitive decline. *J Aging Res*. 2012;2012:304014.
28. Cournot M, Marquie JC, Ansiau D, Martinaud C, Fonds H, Ferrieres J, et al. Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology*. 2006;67:1208-14.
29. Marquie JC, Duarte LR, Bessieres P, Dalm C, Gentil C, Ruidavets JB. Higher mental stimulation at work is associated with improved cognitive functioning in both young and older workers. *Ergonomics*. 2010;53:1287-301.
30. Khoo SK, O'Neill S, Byrne G, King R, Travers C, Tripcony L. Postmenopausal hormone therapy and cognition: effects of timing and treatment type. *Climacteric*. 2010;13:259-64.
31. Baars MA, Van Boxtel MP, Jolles J. Migraine does not affect cognitive decline: results from the Maastricht aging study. *Headache*. 2010;50:176-84.
32. Knopman DS, Ryberg S. A verbal memory test with high predictive accuracy for dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol*. 1989;46:141-5.
33. Van der Elst W, Van Boxtel MP, Van Breukelen GJ, Jolles J. Rey's verbal learning test: normative data for 1855 healthy participants aged 24-81 years and the influence of age, sex, education, and mode of presentation. *J Int Neuropsychol Soc*. 2005;11:290-302.
34. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. Oxford: Oxford University Press; 1995.
35. Sivan AB. *Benton visual retention test*. New York: Psychological Corporation; 1992.
36. Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*. 1987;3:13-36.
37. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S, Segal O, Van Loon-Vervoorn A. *Boston naming test*. Boston: Pro-ed; 2001.
38. Benton AL, Hamsher KD, Sivan AB. *Multilingual aphasia examination: manual of instructions*. Washington: AJA; 1994.
39. De Renzi A, Vignolo LA. Token test: A sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. *Brain*. 1962.
40. Borkowski JG, Benton AL, Spreen O. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia*. 1967;5:135-40.
41. Wechsler D. *Wechsler adult intelligence scale-revised*. New York: Psychological Corporation; 1981.
42. Vink M, Jolles J. A new version of the Trail-Making Test as an information processing task. *J Clin Neuropsychol*. 1985;7:162.
43. Smith A. *Symbol Digit Modalities Test: Manual*. Western Psychological Services; 1995.
44. Van der Elst W, Van Boxtel MP, Van Breukelen GJ, Jolles J. The Stroop color-word test: influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range. *Assessment*. 2006;13:62-79.
45. Van der Elst W, Van Boxtel MP, Van Breukelen GJ, Jolles J. The Letter Digit Substitution Test: normative data for 1,858 healthy participants aged 24-81 from the Maastricht Aging Study (MAAS): influence of age, education, and sex. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006;28:998-1009.
46. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exper Psychol*. 1935;18:643.
47. Heaton RK. *Wisconsin Card Sorting Test manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources; 1993.
48. Gronwall D. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*. 1977;44:367-73.
49. Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe; contribution a l'etude de la perception et de la memoire. *Archives de Psychologie*. 1944.
50. Benton A, Van Allen M. Impairment in facial recognition in patients with cerebral disease. *Cortex*. 1968;4:344-51.
51. Benton AL, Varney NR, Hamsher KD. Visuospatial judgment: A clinical test. *Arch Neurol*. 1978;35:364.
52. Raven JC. *Guide to using the Mill Hill Vocabulary Scale with the Progressive Matrices Scales*. 1958.
53. Heim A. *The AH4 group test of intelligence*. Windsor: NFER-Nelson; 1970.
54. Mousavi-Nasab SM, Kormi-Nouri R, Sundstrom A, Nilsson LG. The effects of marital status on episodic and semantic memory in healthy middle-aged and old individuals. *Scand J Psychol*. 2012;53:1-8.
55. Virta JJ, Heikkila K, Perola M, Koskenvuo M, Raiha I, Rinne JO, et al. Midlife cardiovascular risk factors and late cognitive impairment. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:405-16.

56. Strand BH, Langballe EM, Hjellvik V, Handal M, Naess O, Knudsen GP, et al. Midlife vascular risk factors and their association with dementia deaths: results from a Norwegian prospective study followed up for 35 years. *J Neurol Sci.* 2013;324:124-30.
57. Dahl AK, Hassing LB, Fransson EI, Gatz M, Reynolds CA, Pedersen NL. Body mass index across midlife and cognitive change in late life. *Int J Obes (Lond).* 2013;37:296-302.
58. Alonso A, Jacobs Jr DR, Menotti A, Nissinen A, Dontas A, Kafatos A, et al. Cardiovascular risk factors and dementia mortality: 40 years of follow-up in the Seven Countries Study. *J Neurol Sci.* 2009;280:79-83.
59. Morris MC, Evans DA, Hebert LE, Bienias JL. Methodological issues in the study of cognitive decline. *Am J Epidemiol.* 1999;149:789-93.
60. Coley N, Andrieu S, Gardette V, Gillette-Guyonnet S, Sanz C, Vellas B, et al. Dementia prevention: methodological explanations for inconsistent results. *Epidemiol Rev.* 2008;30:35-66.
61. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol.* 2005;4:487-99.
62. Palmer RF, Royall DR. Missing data? Plan on it! *J Am Geriatr Soc.* 2010;58 Suppl 2:S343-8.
63. Hardy SE, Allore H, Studenski SA. Missing data: a special challenge in aging research. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:722-9.
64. Di Bari M, Williamson J, Pahor M. Missing-data in epidemiological studies of age-associated cognitive decline. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:1380-1.
65. Chatfield MD, Brayne CE, Matthews FE. A systematic literature review of attrition between waves in longitudinal studies in the elderly shows a consistent pattern of dropout between differing studies. *J Clin Epidemiol.* 2005;58:13-9.
66. Jacova C, Hsiung GY, Feldman HH. Dropouts and refusals in observational studies: lessons for prevention trials. *Neurology.* 2006;67 9 Suppl 3:S17-20.
67. Van Beijsterveldt CE, Van Boxtel MP, Bosma H, Houx PJ, Buntinx F, Jolles J. Predictors of attrition in a longitudinal cognitive aging study: the Maastricht Aging Study (MAAS). *J Clin Epidemiol.* 2002;55:216-23.
68. Salthouse TA. Selectivity of attrition in longitudinal studies of cognitive functioning. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2013 [Epub ahead of print].
69. Weuve J, Tchetgen Tchetgen EJ, Glymour MM, Beck TL, Aggarwal NT, Wilson RS, et al. Accounting for bias due to selective attrition: the example of smoking and cognitive decline. *Epidemiology.* 2012;23:119-28.
70. Brodaty H, Mothakunnel A, De Vel-Palumbo M, Ames D, Ellis KA, Reppermund S, et al. Influence of population versus convenience sampling on sample characteristics in studies of cognitive aging. *Ann Epidemiol.* 2014;24:63-71.
71. Duff K, Callister C, Dennett K, Tometch D. Practice effects: a unique cognitive variable. *Clin Neuropsychol.* 2012;26:1117-27.
72. Hall CB, Lipton RB, Sliwinski M, Stewart WF. A change point model for estimating the onset of cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Stat Med.* 2000;19:1555-66.
73. Terrera GM, Matthews F, Brayne C. A comparison of parametric models for the investigation of the shape of cognitive change in the older population. *BMC Neurol.* 2008;8:16.