

**FACTORES GENÉTICOS, CLÍNICOS Y AMBIENTALES ASOCIADOS
AL DESARROLLO DE DEMENCIAS, MOVIMIENTOS ANORMALES Y
DEPRESIÓN EN POBLACIÓN DE ADULTOS MAYORES**

AUTORES

HUMBERTO ARBOLEDA, GONZALO ARBOLEDA, JUAN J. YUNIS,
CLAUDIA ÁLVAREZ, BRUNO BENÍTEZ, JAIME CASTRO,
HELEN BELALCÁZAR, NELSON RAMÍREZ, ALEXANDER GRANADOS,
ANA MARÍA VILLAMIZAR
Grupo de Neurociencias, Facultad de Medicina e Instituto de Genética,
Universidad Nacional de Colombia

NORA CATAÑO, JUAN DAVID NIÑO, SANDRA LÓPEZ,
Facultad de Enfermería,
Universidad Nacional de Colombia

WILLIAM FERNÁNDEZ, RODRIGO PARDO, DIEGO FORERO,
Departamento de Neurología, Facultad de Medicina,
Universidad Nacional de Colombia,

ADRIANA GÁMEZ, MARCELA HORTA,
Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias Humanas,
Universidad Nacional de Colombia

MAGNOLIA ARANGO,
Departamento de Estadística, Facultad de Ciencias,
Universidad Nacional de Colombia

LUZ MARINA MARTÍNEZ
Hospital La Victoria, Departamento de Psiquiatría

CORRESPONDENCIA

Correo electrónico: harboledag@unal.edu.co

REVISIÓN DE PARES EXTERNOS

Fecha recibido: 23-11-06

Fecha revisado: 05-02-07

Fecha aceptado: 27-04-07

RESUMEN

OBJETIVO

Identificar factores de riesgo, genéticos, clínicos y ambientales, para el desarrollo de demencias, movimientos anormales y trastornos afectivos, en población adulta mayor de tres barrios de la Localidad Cuarta de Bogotá.

METODOLOGÍA

Estudio Piloto, analítico de tipo transversal, diseñado para la identificación clínica y de factores de riesgo en una muestra intencional con participación voluntaria de 250 individuos, realizado en dos etapas: primera, de tamización, con base en diagnóstico interdisciplinario (Medicina, Enfermería y Psicología); segunda, de confirmación diagnóstica por especialistas (Neurología y Psiquiatría). Diferentes instrumentos neuro-psicológicos y pruebas de genética molecular y bioquímicas fueron realizadas a los participantes.

RESULTADOS

Se estudiaron individuos de ambos sexos, con edad promedio de 68,3 años, y también algunos de sus familiares. El 65,5% de la población de estudio está afectada por alguna de las entidades valoradas, con una mayor frecuencia de los trastornos afectivos (35,0%), seguida por alteración de las funciones cognitivas (23,3%). Los estudios genéticos permitieron identificar varios polimorfismos en genes, que pueden estar influyendo en la aparición de estas enfermedades.

Conclusiones

Estudio poblacional interdisciplinario en una de las localidades de Bogotá, D.C., de estratos uno y dos, para identificar trastornos cognitivos, afectivos y de movimientos anormales, con instrumentos clínicos y de biología molecular, lo que permite avanzar en la caracterización de perfiles genéticos de nuestra población y sus aplicaciones en programas de Salud Pública.

PALABRAS CLAVE

Salud mental, enfermedades neuropsiquiátricas, adulto mayor, factores genéticos, factores ambientales, Salud Pública.

ABSTRACT

OBJECTIVE

To identify genetic, clinical, and environmental risk factors for the development of dementias, abnormal movements, and affective disorders in the senior citizen population of three neighborhoods in Bogotá's Fourth Locality.

METHODOLOGY

Pilot Study, transversal analytic, designed for the identification of clinical and risk factors in an intentional sample with the voluntary participation of

250 individuals, realized in two stages: first sifting, based in interdisciplinary diagnostics (Medicine, Nursing, Psychology); second, diagnostic confirmation by specialists (Neurology and Psychiatry). Different neuropsychological instruments, molecular and biochemical genetic tests were used on the participants.

RESULTS

Individuals of both sexes with an approximate age of 68.3 years were studied, and some of their relatives. 65.5% of the study population is affected by some of the valued entities, with the greatest frequency of affective disorders (35,0%), followed by alteration of the cognitive functions (23,3%). The genetic studies identified various polymorphisms in genes that could be influencing the appearance of these illnesses.

CONCLUSIONS

Populational interdisciplinary study in one of the localities of Bogotá, D.C. in two stages to identify cognitive and affective disorders and abnormal movements, with clinical instruments and molecular biology, which permits an advance in the characterization of genetic profiles for our population and their application in Public Health programs.

KEY WORDS

Mental health, neuropsychiatric illness, senior citizen, genetic factors, environmental factors, Public Health.

INTRODUCCIÓN

En Colombia, el comportamiento demográfico de los grupos de población de adultos mayores está creciendo. Para el año 2015, la población mayor de 50 años se triplicará, pasando del 10 al 20% de la población general.¹ Para Bogotá, factores como su densidad poblacional, estimada para el 2004 en 7'029.928 de habitantes y gran desplazamiento del resto del país¹, tienen un importante impacto sobre la calidad de vida de los grupos que van envejeciendo, justificando el estudio de enfermedades de incrementada prevalencia en edades medias y avanzadas, entre ellas, los trastornos degenerativos y del afecto.

Colombia, con base en los resultados de la iniciativa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de Salud Mental, está ubicada en el cuarto puesto, entre 14 países de diferentes continentes en cuanto a prevalencia de algunas enfermedades neuropsiquiátricas (EN).² El estudio EPINEURO reporta que en nuestro país algunas EN pueden tener prevalencias mayores o similares a las reportadas en países desarrollados.³

Las EN son desordenes frecuentes en la práctica clínica de varias disciplinas de la salud, con gran impacto sobre los pacientes y sus familiares. Debido al incremento en la esperanza de vida, es de esperar que la incidencia de

las EN asociadas al envejecimiento aumente en nuestro país en los próximos años con altos costos sociales y económicos; estudios recientes sobre estos últimos, en los países desarrollados los calculan alrededor de 1,2 billones de dólares; además, que alrededor del 40% del impacto social puede estar mediado genéticamente¹.

La integración de los estudios genéticos a la agenda de investigación en Salud Pública, permitirá avanzar en el conocimiento sobre el papel y la contribución de las variantes génicas en el desarrollo de las diferentes enfermedades, particularmente EN, y las interacciones genes-ambiente. Uno de los resultados esperados de tipo de investigaciones se plantea, intervenciones médicas y de Salud Pública más efectivas y personalizadas, con énfasis en su prevención¹.

Considerando la importancia de los estudios de población que contemplen el contexto sociocultural, y teniendo en cuenta que son muchas las EN en las que se han identificado sus relaciones con mutaciones y con polimorfismos de varios genes, se planteó un estudio interdisciplinario de tamización para avanzar en la definición del perfil clínico y neuropsicológico de las demencias, movimientos anormales y trastornos psicoafectivos, en tres barrios de la Localidad Cuarta, en la población de adultos medios y mayores de 50 años, se investigó, además, sobre los posibles factores etiológicos asociados (genéticos, nutricionales, de cuidado), con el propósito de definir programas de prevención, diagnóstico, tratamiento y apoyo a los individuos afectados y a sus familias, que contribuyan a la definición de programas y políticas de Salud Pública. Es este estudio, el primero de los de su tipo en nuestro medio.

MARCO CONCEPTUAL

Antecedentes y Justificación: las neuropsiquiátricas (EN) se constituyen en el grupo de enfermedades con una de las principales cargas asociadas en términos de morbilidad, costos económicos y sociales en el mundo. Se calcula que en Estados Unidos, el costo anual de las EN, está cercano a los 4 mil millones de dólares y, que un 40% corresponde a variables genéticas⁴. Algunas de las EN, como la depresión mayor, se ubican dentro de las primeras tres causas en el mundo de pérdida de años de vida saludable (AVISA) y se plantea que, en las siguientes décadas ocupará el primer lugar, por encima de las enfermedades cardiovasculares. Además, en comparación con otros grupos de enfermedades (cardiovasculares, por ejemplo) es muy poca la información sobre los factores de riesgo para las mismas y su posible modulación⁵. Recientemente, una publicación internacional, con base en los resultados de la iniciativa de la OMS en salud mental, mostró que Colombia está ubicada en el cuarto puesto, entre 14 países de diferentes continentes, en cuanto a prevalencia de algunas EN².

El estudio EPINEURO reporta que en nuestro país algunas EN pueden tener prevalencias mayores o similares a las reportadas en países desarrollados³.

Previamente, y con presencia en la zona, por más de 40 años trabajando en el sector, el Grupo de Cuidado de la Facultad de Enfermería de la Universidad Nacional de Colombia, ha caracterizando las familias de adultos mayores de 60 años del Club Azucenas del Quindío, Localidad Cuarta San Cristóbal,

encontrando que el 54.9% de familias están en el ciclo de familia con adultos, seguida de la familia multicíclica con un 24.5% y de las familias ancianas con 15,7%; que el 57% de los miembros de las familias se encuentran afiliados al régimen subsidiado.

El Grupo de Neurociencias Universidad Nacional de Colombia, ha venido trabajando en el análisis de marcadores individuales para diferentes enfermedades neuropsiquiátricas en muestras basadas en la clínica. Importante experiencia que ha alcanzado, además, el apoyo asistencial integral a las familias y cuidadores. Varias publicaciones nacionales e internacionales son productos de tales resultados y experiencias.^{6 y 9}

RESEÑA DEL ESTADO DEL ARTE EN DEMENCIAS, MOVIMIENTOS ANORMALES Y DEPRESIÓN

Las enfermedades neuropsiquiátricas (EN) constituyen el grupo de enfermedades con uno de las principales cargas asociadas, en términos de morbilidad y costos económicos y sociales, en el mundo. Se calcula que en Estados Unidos, el costo anual de las EN, está cercano a los 4 mil millones de dólares y que un 40% de éste, corresponde a variables genéticas.⁴ Adicionalmente, en comparación con otros grupos de enfermedades (cardio-vasculares, por ejemplo) es muy poca la información sobre los factores de riesgo para las mismas y su posible modulación.⁵ Recientemente, una publicación internacional, con base en los resultados de la iniciativa de la OMS de salud mental, mostró que Colombia se ubica en el cuarto puesto, entre 14 países de diferentes continentes, en cuanto a prevalencia de algunas EN.² El estudio EPINEURO reporta que en nuestro país algunas EN pueden tener prevalencias mayores o similares a las reportadas en países desarrollados.³

Dentro de las demencias, la principal es la enfermedad de Alzheimer (EA), definida como una enfermedad neurodegenerativa progresiva, de naturaleza incapacitante y devastadora. Se considera la causa principal de demencia en mayores de 65 años, con una frecuencia que tiende a aumentar a medida que las poblaciones envejecen.¹⁰ Para la EA de inicio temprano (EOD) o familiar, por análisis genéticos se han determinado alteraciones en tres genes: el de la Proteína Precursora de Amiloide (APP) y los de las Presenilinas 1 y 211-14. Para la enfermedad de inicio tardío (LOAD) o esporádico, muchos estudios han confirmado la relación de APOE como factor de riesgo, en diferentes poblaciones.^{6,15-17} El alelo APOE⁴ y su dosis, actúa como un modificador de la edad de inicio y del riesgo.^{6,15-17} Cada copia del alelo e₄, reduce la edad de inicio entre 7-9 años, y según el genotipo, se observa variación de hasta ocho veces en el riesgo.¹⁵

La enfermedad de Parkinson (EP), es un síndrome extrapiramidal aquinético-rígido que se caracteriza, clínicamente, por la presencia de signos motores: el temblor de reposo, la rigidez en “rueda dentada”, la bradiquinesia y la inestabilidad postural.¹⁸⁻¹⁹ Tardíamente se presentan síntomas no motores como las alteraciones cognitivas, depresión y disfunción autonómica. Se puede clasificar de inicio temprano (EOPD) si sus manifestaciones clínicas empiezan antes de los 40 años, ó de inicio tardío (LOPD), si lo hacen después. Varios estudios sugieren una sustancial contribución genética al desarrollo de EOPD¹⁸⁻¹⁹; Aunque la mayoría

(95%), de los casos son esporádicos, genéticamente se han descrito casos con herencia autosómica dominante, autosómico recesivo, con transmisión materna y con fenómeno de anticipación; hasta ahora se han establecido varios locus de susceptibilidad (PARK 1-10).^{20, 23}

Las clasificaciones actuales (DSM-IV y CIE-10) están basadas en la división de los trastornos afectivos en dos categorías: trastornos unipolares y el trastorno bipolar, que a su vez, se clasifica en trastorno bipolar I (TAB-I), trastorno bipolar II (TAB-II) y ciclotimia, entidad que es clasificada en el CIE-10, en un apartado diferente. El trastorno bipolar I o psicosis maniaco-depresiva, tiene una prevalencia del 1%, en tanto que, los considerados la "parte blanda" del espectro bipolar, alcanzan cerca del 5%, entre ellos, TAB-II y TAB-III; en general la tasa promedio del espectro bipolar está en el 5-6%.²⁴ Clásicamente la depresión se ha considerado un proceso de disfunción de los circuitos serotoninérgicos cerebrales, lo que ha permitido el desarrollo de varios medicamentos que aumentan la transmisión serotoninérgica cuyo efecto clínico permite la mejoría de los síntomas.²⁵ Sin embargo, en años más recientes, se ha planteado la posibilidad de que el mecanismo fisiopatológico principal en la depresión, sea una disfunción de la plasticidad cerebral, lo cual tiene amplias implicaciones a nivel de prevención y tratamiento.²⁶⁻²⁷

Desde el punto de vista genético, se ha demostrado que los aspectos hereditarios explican un porcentaje importante del riesgo individual de desarrollar depresión.²⁸ Para los casos esporádicos, se han realizado un gran número de estudios de asociación con polimorfismos en diferentes genes, principalmente los que codifican para proteínas que participan en la transmisión serotoninérgica. Dentro de éstos, se ha descrito un polimorfismo de repetición de nucleótidos en la región no codificante 5' del gen del transportador de la serotonina (HTT) que aparece como el principal factor de riesgo para la depresión, en diferentes poblaciones.²⁹⁻³⁰

El Proyecto Genoma Humano ha producido una explosión de información genética, sin embargo, la brecha entre el descubrimiento de genes y la capacidad de usar la información genética para mejorar la salud y prevenir la enfermedad, es aún grande para aportar al conocimiento con base en la población, sobre la contribución de las variantes génicas y las interacciones genes-ambiente en el desarrollo de la enfermedad, se requiere que la genética sea integrada dentro de la agenda de investigación en salud pública.

El Grupo de Neurociencias de la Universidad Nacional de Colombia, ha venido trabajando en el análisis de marcadores individuales para diferentes enfermedades neuropsiquiátricas, en muestras basadas en la clínica. Con el apoyo asistencial integral a las familias y cuidadores ha alcanzado una importante experiencia. Varias publicaciones nacionales e internacionales son productos de tales resultados y experiencias.^{6-9, 31-33} Considerando la importancia de realizar estudios con muestras de población, teniendo en cuenta su contexto sociocultural, se planteó este estudio que permite avanzar en la definición del perfil clínico y neuropsicológico de las demencias, movimientos anormales y trastornos psicoafectivos, en tres barrios de la Localidad Cuarta, en la población de adultos mayores, e investigar, los posibles factores etiológicos asociados.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Estudio piloto, observacional transversal, orientado a la identificación de demencias, movimientos anormales y trastornos afectivos en la población de estudio y hacia el análisis de variables clínicas y genéticas que han sido descritos como factores de riesgo principales, en otras poblaciones.

La metodología y el manejo de la información dentro de esta investigación, se encuentran en el marco de la legislación tanto nacional como internacional de salud. Esta investigación, fue aprobada por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

Área de estudio

Barrios: Quindío, La Victoria y San Blas, Localidad Cuarta de Bogotá. Primera fase: 2005-2006. Características generales de la localidad cuarta, San Cristóbal: es la quinta en tamaño en relación con las diecinueve localidades restantes del Distrito y ocupa 5,86% de su territorio. Esta es una de las zonas con más alta población: 377.639 habitantes. También tiene el 40% de su población con necesidades básicas insatisfechas. El índice de escolaridad en primaria es de 29%, en secundaria es de 34,4% y universidad de 2,9% (Alcaldía Mayor de Bogotá, Secretaría de Salud. *Diagnósticos Locales con Participación Social, Localidad San Cristóbal*, Primera edición, 1998. Bogotá, Colombia).

Diseño muestral y criterios de inclusión

Familias que habitan en los barrios Quindío, La Victoria y San Blas, Localidad Cuarta de Bogotá, con una muestra intencional con participación voluntaria de 250 individuos, particularmente adultos mayores de 50 años; este tamaño de la muestra fue establecido a partir de la información previa de la participación de los individuos de la zona, en las actividades realizadas por el Grupo de Cuidado de la Facultad de Enfermería de la Universidad Nacional de Colombia.³⁴

Los criterios de inclusión del estudio fueron

- a) residentes no institucionalizados de la localidad de San Cristobal;
- b) de edades mayores de 50 años;
- c) que asistan a los centros geriátricos de la zona, y
- d) de ambos sexos;
- e) que estén participando de las acciones que el grupo de cuidado está realizando en la zona.

Procedimientos de medición y modelo operativo del estudio

Realización de una historia clínica y genética y, determinación de marcadores genéticos y de química sanguínea.

En general, se realizaron entrevistas acerca de las condiciones generales socioeconómicas y de estado de salud; antecedentes familiares, evaluaciones

clínicas y neuropsicológicas y estudios de laboratorio de genética molecular y química sanguínea.

Esto permitió identificar a aquellas personas, que dentro de la población estudiada, estaban afectadas por alguna de las enfermedades de interés (individuos casos) y aquellas que no lo estaban (individuos sanos).

LAS ETAPAS OPERATIVAS DEL ESTUDIO FUERON LAS SIGUIENTES

- a) La sensibilización, motivación y acercamiento preliminar a los líderes comunitarios y miembros activos de los clubes geriátricos, fue realizada previamente por el Grupo de Cuidado de la Facultad de Enfermería de la Universidad Nacional de Colombia.
- b) Tamización de las personas que voluntariamente asisten a los clubes geriátricos y realización de las Historias Clínicas por parte de los profesionales de la Medicina, Enfermería y Psicología, y toma de muestras para los estudios de genética molecular y química sanguínea. Lo anterior, implicó la realización de reuniones de discusión y consenso de los investigadores.
- c) Valoración y diagnóstico definitivo de los individuos por parte de los especialistas según su agrupación en la etapa de tamización para las entidades evaluadas.

Aspectos Clínicos Estudiados

Cada uno de los individuos tuvo una consulta con profesionales de Medicina General y entrenamiento en genética Clínica, enfermería y psicología. Con los individuos casos, se les realizó un examen neurológico y de valoración psiquiátrica. Con consentimiento informado a los individuos seleccionados dentro de cada familia y, a por lo menos uno de sus familiares de primer grado, les fue tomada una muestras de sangre por venopunción. Instrumentos: se utilizaron en las valoraciones clínicas los siguientes instrumentos cognoscitivos: Test COGNISTAT (Examen del Estado Cognitivo Neuro-conductual) y Cuestionario de Síntomas de Kellner-CS. Para valorar los Movimientos anormales: Escala de Webster modificada y la UPDRS (Unified Parkinson's Disease rating scale). Para la evaluación de depresión fueron utilizadas la escala de autoevaluación de rasgos depresivos de Zung³⁵ y la Escala de Hamilton. Valoración neurológica y de psiquiatría con base en DSM-IV, NINCDS-ADRDA.

Aspectos Genéticos Estudiados

Las muestras de sangre obtenidas fueron distribuidas en alícuotas, mantenidas a -80°C, hasta el momento de ser procesadas. Esto incluyó la extracción de ADN y la determinación de los diversos alelos y genotipos por medio de métodos de Genética Molecular, previamente estandarizados y descritos en publicaciones del Grupo de Neurociencias de la Universidad Nacional de Colombia. Se evaluaron los polimorfismos en los genes APOE (incluido su promotor), la Enzima Convertidora de Angiotensina (ACE), Transportador de serotonina (HTT), Transportador de Dopamina (DAT1), Factor Neurotrófico Derivado de Cerebro (BDNF), enzima Catecol-Orto-Metil-Transferasa (COMT), gen

tau, y receptor de apoE (LRP). La determinación de frecuencia de alelos y genotipos se obtuvo por conteo directo. También se cuantificaron los niveles séricos de colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos y apolipoproteína E.

Plan de análisis

Se adelantaron los análisis estadísticos de asociación para las diferentes variables estudiadas por medio de Test exacto de Fisher, Ji cuadrado, ANOVA y t de student. También se realizaron análisis de regresión logística para determinar asociación e interacciones entre los diversos polimorfismos y otros factores.

Todos estos análisis fueron adelantados con la ayuda del programa de estadística para computador SAS.

RESULTADOS

De la muestra intencional, con participación voluntaria de 250 individuos, planteada inicialmente, se valoraron un total de 262 adultos mayores, de los cuales, y por diversas razones (retiro de participación en el estudio, parámetros incompletos, falta de muestra sanguínea) sólo se logró consolidar la participación en todas las pruebas y análisis, de 206, 150 mujeres y 56 hombres con rango de edad entre los 45 y 85 años, y edad media de 68,3 años. Todos los participantes asisten voluntariamente a diferentes asociaciones para el adulto mayor en tres barrios de la Localidad cuarta de Bogotá. D.C., El Quindío (zona alta, n=83), La Victoria (zona media, n=60) y San Blas (zona baja, n=63). En la Tabla 1, están relacionados las principales variables descriptivas de la muestra (edad, índice de masa corporal (IMC), escolaridad, antecedentes tóxicos y patológicos, historia familiar, situación laboral y de afiliación a programas de salud).

De los 206 individuos diagnosticados en la fase de tamización, 63 (30,6%) se consideraron sin alteraciones, mientras que 143 (69,4%) se consideraron afectados por alguna de las entidades neuropsiquiátricas estudiadas: 46 individuos (22,3%), presentaron una alteración cognitiva; 69 (33,5%) tenían trastorno afectivo y 28 (13,6%), se identificaron con movimientos anormales.

Las pruebas de psicología en la etapa de análisis previa a la tamización, revelaron diferencias en cuanto a sensibilidad y especificidad, encontrando 84 (40,7%) individuos con alteración cognitiva, utilizando el NCSE y, 58 (28%), con el mismo déficit, utilizando el MMSE.

Excepto, las diferencias significativas en la zona alta, en cuanto a la presencia de alteración cognitiva, con relación a las otras dos zonas, el diagnóstico definitivo no reveló diferencias entre las distintas zonas en las que dividimos la localidad, encontrando 71 individuos sin alteraciones (34,5%) y, 135 afectados (65,5%); 48 (23,3%) con alteración cognitiva, 72 (35,0%) con trastorno afectivo y, 15 (7,3%) con movimientos anormales.

En la Tabla 2 se presenta la discriminación de las entidades estudiadas en cada una de las zonas de la localidad.

La muestra reveló un analfabetismo de alrededor del 30,7%, con la mayor proporción en la zona alta; fue significativa la asociación del factor analfabetismo, en el grupo de individuos alterados cognitivamente.

Tabla 1
Características demográficas de la población en estudio

	MUJERES N=150	HOMBRES N= 56
Edad (años) media \pm DS	67,7 \pm 7,9	70,2 \pm 6,8
IMC (kg/m ²) media \pm DS	26,9 \pm 4,0	24,9 \pm 3,6
Escolaridad (%)		
0 años	30,7	28,6
1- 4 años	49,3	39,3
> 5 años	20,0	32,1
ANTECEDENTES TÓXICOS (%)		
Antecedentes de tabaco	39,9	80,4
Antecedentes de alcohol	10,9	71,4
Antecedentes de Psicofármacos	18,5	8,9
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS (%)		
Trauma craneoencefálico leve	36,7	42,9
Trauma craneoencefálico severo	4,0	14,3
Enfermedad cardiovascular	4,7	8,9
Epilépsia	1,33	1,8
Dislipidemias	41,3	23,2
Cardíacos	10,0	10,7
Psiquiátricos	33,3	7,1
HISTORIA FAMILIAR (%)		
Trastorno de memoria	26,0	8,9
Movimientos anormales	7,3	3,6
Enfermedad cardio- vascular	24,7	21,3
OCUPACIÓN ACTUAL (%)		
ALGÚN TRABAJO	12,8	38,6
PROGRAMA DE SALUD (%)		
Afiliado	91,5	8,5

Tabla 2

Discriminación por diagnóstico en cada una de las zonas

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO	ZONA ALTA N (%)	ZONA MEDIA N (%)	ZONA BAJA N (%)	TOTAL N (%)
Sin alteraciones	27 (32,5)	21 (35)	23 (36,5)	71 (34,5)
Trastornos afectivos	24 (28,95)	24 (40)	24 (38,1)	72 (35,0)
Alteración cognitiva	24 (33,7)	11 (18,3)	9 (14,3)	48 (23,3)
Movimiento anormal	4 (4,8)	4 (6,7)	7 (11,1)	15 (7,3)

Este grupo también fue asociado con la edad avanzada (72,6 años) y antecedentes patológicos de eventos cerebro-vasculares, mostrando que son factores de riesgo.

Para el grupo de afectados por trastornos afectivos, los factores de riesgo correspondieron a antecedentes personales de trauma craneoencefálico, consumo de psicofármacos, baja actividad física y otros antecedentes psiquiátricos; así mismo, la historia familiar de trastornos afectivos.

El grupo de afectados por movimientos anormales se relacionó con edad avanzada (71,7 años) y antecedentes de movimientos anormales en la familia. Es importante tener en cuenta que esta entidad presentó un número bajo de sujetos (n=15) lo que podría interferir con los análisis estadísticos.

En la Tabla 3 se registran los valores de *p* para las comparaciones realizadas entre el grupo correspondiente y el grupo de individuos sin alteraciones.

En la población general los niveles de colesterol total (232mg/dL+40,9 mujeres; 210mg/dL + 37,5 hombres), colesterol LDL (149,7mg/dL + 39,0 mujeres; 139,9mg/dL + 33,0 hombres) y triglicéridos (163mg/dL mujeres; 155mg/dL hombres), presentaron en promedio niveles fuera del rango de los valores considerados normales.³⁶ Para colesterol HDL los valores en hombres, se encontraron, en promedio por debajo de lo considerado normal (34,4mg/dL).³⁶ De igual forma, no se encontraron asociaciones significativas con el índice de masa corporal ni el estado nutricional.

El género, tampoco mostró diferencias significativas para ningún proceso, sin embargo, se encontró una tendencia hacia los trastornos afectivos por parte del género femenino (39,3% vs 23,2%), mientras que el género masculino, esa tendencia hacia los movimientos anormales (12,5% vs 5,3).

Tabla 3
Factores de riesgo no genéticos para las entidades estudiadas

	ALTERACIÓN COGNITIVA	TRASTORNO AFECTIVO	MOVIMIENTO ANORMAL
Factores de riesgo	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Edad avanzada	<0,001		0,034
Analfabetismo	0,027		
Antecedente cardíaco		0,046	
Antecedente ECV	0,039		
Antecedente TCE		0,007	
Antecedente PSQ		0,0003	
Antecedente		0,005	
Baja intensidad física		0,045	
HF movimiento anormal			0,016
HF Trastorno afectivo		0,03	

ECV-evento cerebro vascular, TCE-trauma craneo encefálico, PSQ-psiquiátricos, HF-historia familiar

Las frecuencias genotípicas de todos los marcadores moleculares analizados, se encuentran en Equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW). Las frecuencias alélicas son reportadas en la Tabla 4.

Al comparar las frecuencias reportadas para cada desorden estudiado, con los resultados en individuos sanos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) para los análisis por alelos ni para los análisis por genotipos, en ninguno de los modelos asumidos de dominancia, codominancia y recesividad, respectivamente.

El 54,9% de la muestra (113 individuos), presentó historia familiar –HF-positiva para alguna de las entidades estudiadas. De estos, 79 (38% del total), concordaron con alguna de las entidades estudiadas, y los demás, se consideraron sanos al momento del estudio. En los pacientes con trastornos afectivos, la HF positiva constituye un factor de riesgo importante: OR=2,6.

No se encontró similar situación de riesgo de la HF, en trastornos cognitivos ni en movimientos anormales, en contraste con algunos reportes que indican que la HF constituye un factor de riesgo.

En los individuos con trastorno afectivo e historia familiar positiva, los siguientes polimorfismos fueron encontrados como factores de riesgo: el genotipo AA+ del promotor APOE -491, promotor APOE -219 alelo T+, Alelo I+ ACE, el alelo A+ de la COMT, el genotipo CC+ del LRP, el genotipo 10/10+ del DAT1 y el alelo L del HTT, a diferencia de la mayoría de los reportes que lo asocian con el alelo s (corto).

Tabla 4
Distribución alélica de los polimorfismos estudiados

GEN POLIMORFISMO	ALELOS FRECUENCIA (%)		
ACE I/D	D 159 (42,1)	I 219 (57,9)	
HTT s/I	s 197 (53,0)	I 175 (47,0)	
TAU D/I	D 47 (12,4)	I 331 (87,6)	
BDNF G/A	G 220 (88,7)	A 28 (11,3)	
COMT	A 219 (64,0)	G 123 (36,0)	
APOE -491A/T	A 234 (73,1)	T 86 (26,9)	
APOE -219T/G	T 141 (43,3)	G 185 (56,7)	
DAT1 VNTR	Alelo 10 367 (80,0)	Alelos (3,6,8,9,11,12) 93 (20,0)	
APOE 3937 T/C, 4075 C/T	ε ²	ε ³	ε ⁴
	19 (5,1)	310 (82,4)	47 (12,5)

No se encontró un marcador genético relacionado con aumento del riesgo para movimientos anormales.

No se encuentra un marcador genético de riesgo para los trastornos cognitivos, particularmente, el alelo ε⁴ del gen APOE. Por el contrario, la ausencia del genotipo AA+ del promotor APOE -491 en pacientes con trastorno cognitivo e HF, se comporta como factor protector.

Para los individuos del grupo de movimientos anormales con o sin HF, no se encontraron hallazgos estadísticamente significativos, $p > 0.05$.

El análisis realizado entre los pacientes con HF y sin HF, mostró que la presencia del alelo ε⁴, implica un aumento en el riesgo para desarrollar una EN no especificada, como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5

Frecuencias genotípicas categorizadas por Entidades e Historia Familiar

ANTECEDENTES FAMILIARES	CON HISTORIA FAMILIAR EN (%)	SIN HISTORIA FAMILIAR EN (%)	TEST EXACTO FISHER A DOS COLAS VALOR P	OR	IC: 95%
Alteración Cognitiva AA+ APOE -491	4	16	0,02	0,17	0,04-0,75
Trastorno Afectivo AA+ APOE -491	17	7	0,003	5,3	1,6-16,9
Trastorno Afectivo APOE -219 alelo T+	31	13	0,0015	4,2	1,7-10,1
Trastorno Afectivo Alelo I+ ACE	44	15	0,002	3,3	1,5-7,2
Trastorno Afectivo alelo A+ de la COMT	40	18	0,02	2,5	1,1-5,5
Trastorno Afectivo genotipo CC+ del LRP	31	10	0,04	2,6	1,0-6,5
Trastorno Afectivo genotipo 10/10+ del DAT1	26	11	0,02	3	1,1-7,7
Trastorno Afectivo alelo L del HTT	49	33	0,01	2,9	1,2-6,5
Pacientes totales alelo 4+	18	6	0,03	2,7	0,98-7,3

DISCUSIÓN

El Grupo de Neurociencias de la Universidad Nacional de Colombia, con el apoyo de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá y Colciencias realizó durante el año 2005 un estudio de salud mental de tipo poblacional en la Zona Cuarta de Bogotá con una muestra consolidada de 206 individuos. La muestra de este estudio, supera algunas utilizadas en otros estudios de salud mental en la población.³⁷ Comparado con otros estudios realizados en Latinoamérica, el nuestro, es el primero que analiza simultáneamente un amplio número de polimorfismos para tres enfermedades neuropsiquiátricas.³⁸⁻⁴⁵

Previamente, el grupo ha realizado estudios de asociación con muestras seleccionadas de pacientes con alteraciones, que asisten a entidades de salud y son remitidos para su estudio clínico y genético.^{6-9, 31-33}

La primera parte del estudio, consistió en la selección por diagnóstico interdisciplinario, de los individuos a ser catalogados como pacientes en cada una de tres entidades: alteración cognitiva, alteración afectiva o movimiento anormal. Esta selección se hizo con la participación de medicina general, psicología y enfermería, utilizando instrumentos clínicos y pruebas para cada una de las diferentes afecciones, pruebas ampliamente utilizadas con muestras basadas en la clínica.³⁷⁻⁴¹

Las pruebas neuropsicológicas para estudio de funciones cognitivas, empleadas en la etapa de tamización, permitieron establecer que en la población de estudio, perteneciente a los estratos 1 y 2, con analfabetismo de 30,1% y una edad promedio de 68.3 años, el punto de corte de 24 en el MMSE presenta las mejores correlaciones de sensibilidad y especificidad diagnósticas.³⁷ Por otro lado, la escala de Yesavage, proporcionó mayor validez al estudio de trastornos del afecto.

Encontramos diferencias significativas en cuanto a la presencia de alteración cognitiva en la zona alta, con relación a las otras dos zonas. No se encontraron diferencias, entre las diferentes zonas, para las otras dos entidades; tampoco encontramos diferencias entre la queja que señalaba el posible paciente y el diagnóstico definitivo, para las diferentes entidades. Es necesario señalar, que estos últimos datos de significancia, posiblemente estén influenciados por los tamaños de muestra en las distintas zonas. Resalta, sin embargo, la relevancia de los trastornos afectivos y cognitivos, particularmente los primeros, lo que concuerda con lo informado en otros estudios,⁴⁶⁻⁴⁷ especialmente en el Estudio Nacional de Salud Mental, el segundo trastorno más frecuentemente corresponde a los trastornos del estado de ánimo, 15,0%; adicionalmente el 40,1% de la población reportó haber tenido, por lo menos, una vez en su vida, algún trastorno siquiátrico.⁴⁸

Además, 48 (23,3%) con alteración cognitiva, concuerda con los hallazgos en uno de los estudios relacionados con este tipo de alteración en un estudio cardiovascular.⁴⁹

Para los trastornos afectivos, la frecuencia (72, 35,0%) se encontró muy por encima de otro estudio realizado en Colombia, revelando preva-

lencia del 10,9% para el mismo grupo etario.⁵⁰ Los valores de 7,3 %, para los movimientos anormales, contrastan, de otra parte, con los reportados previamente, en otro estudio.⁴⁰

La edad, se ha reconocido como el principal factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones cognitivas, en nuestra muestra, los individuos alterados cognitivamente se asocian también, con la edad avanzada (72,6 años).⁵¹⁻⁵³

Varios investigadores han llamado la atención sobre el factor educación y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, siendo contradictorias sus conclusiones.⁵⁴⁻⁵⁸ En nuestra población de estudio, este factor parece jugar un papel importante para el desarrollo de trastornos cognitivos que deben ser confirmados por estudios posteriores.

El género, en la muestra analizada, no reveló diferencias significativas para ningún proceso, sin embargo, se mostró una tendencia hacia los trastornos afectivos por parte del género femenino y del género masculino, hacia los movimientos anormales, una muestra de mayor tamaño permitirá aclarar esta tendencia, aunque para los trastornos afectivos, esa mayor tendencia parece concordar con otros estudios.⁵⁹ El no encontrar diferencias entre los géneros con relación a los trastornos cognitivos, contrasta con la mayor tendencia, informada para la enfermedad de Alzheimer, en mujeres, en varios estudios.^{56, 60-61}

Para futuros es valioso destacar la importancia, que como factor de riesgo para alteración cognitiva, encontramos en los eventos cerebrovasculares, destacado también por otros autores.⁶²⁻⁶⁴

La historia familiar con antedecentes de EN, se reconoce también como un factor de riesgo en varias de las entidades de nuestro estudio, particularmente, para los trastornos cognitivos y afectivos.^{56, 65-69} Estos aspectos también son confirmados, de manera general, en nuestra población de estudio.

No se encontraron asociaciones significativas con el índice de masa corporal, los niveles de lípidos (comparado con el grupo de sanos, sin embargo, el grupo de movimientos anormales presentó en promedio los niveles más bajos de estado nutricional, consumo de cigarrillo, consumo de alcohol y actividad laboral actual. El estado nutricional ha sido indicado como un factor relacionado con la función cognitiva.

En la muestra general, los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, presentaron, en promedio, niveles por encima de los valores considerados normales.³⁶ Estos resultados fueron similares a los informados en otros estudios realizados en Bogotá; sin embargo, los rangos parecen diferir, pero su significado no es posible precisarlo ante la ausencia de datos de dichos estudios.⁴⁶⁻⁴⁷ Nuestros resultados tampoco permiten confirmar el efecto de los lípidos sobre la alteración cognitiva, como ha sido informado previamente.⁷⁰ La no asociación de ninguna de estas variables con las EN estudiadas, posiblemente, se encuentra influida por el tratamiento que los pacientes han recibido, particularmente, estatinas.

Dentro de los análisis genéticos, encontramos que las frecuencias genotípicas de todos los marcadores analizados, están en Equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) y las frecuencias alélicas (Tabla 4) están de acuerdo con las frecuencias reportadas por nosotros en trabajos previos, y por otros grupos, sobre población latinoamericana.^{6-9, 31-33}

Este es el primer estudio que en nuestro medio que realiza un análisis genético en la búsqueda de factores de riesgo para el desarrollo de entidades de salud mental. Se ha realizado una caracterización del perfil genético de la población estudiada para 10 marcadores moleculares, ampliamente estudiados en enfermedades neuropsiquiátricas (EN) (APOE, ACE, TAU, LRP1, promotor de APOE (-491, -219), 5-HTT, COMT, BDNF y DAT-1), encontrándose, asociación con genotipos o alélos reportados en otras poblaciones como factores de riesgo.

En este punto, debe destacarse que, a diferencia de lo encontrado en estudios basados en la clínica y también en algunos estudios poblacionales en los que el alelo E₄ del gen APOE se encuentra relacionado con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer,^{56 71-72} la alteración cognitiva, en nuestra muestra, no mostró tal asociación. Esto puede estar indicando, que en lo que denominamos trastorno cognitivo, se están agrupan diferentes entidades o, que los posibles pacientes con enfermedad de Alzheimer en dicha muestra no revelan tal asociación. El diagnóstico de alteración cognitiva no implica la segregación del mismo con una entidad en particular, de manera que dentro de ese gran fenotipo de alteración cognitiva, pueden incluirse varios síndromes demenciales, que pueden estar enmascarando la asociación del alelo E₄ del gen APOE, con la demencia.

De los factores de riesgo genéticos identificados en el estudio, es importante destacar, la no asociación del alelo corto en los trastornos afectivos, a diferencia de lo informado en la mayoría de los otros estudios.⁷³

El estudio indica, además, el avance en la selección de posibles pacientes con las EN estudiadas, a través de grupos de profesionales no especialistas, quienes con la capacitación en el uso de instrumentos adecuados, pueden realizar actividades de tamización en grupos de la población en riesgo. Así mismo, y no menos importante, la posibilidad de hacer participe a familiares y líderes de esas poblaciones, en actividades de educación y promoción de salud mental.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la comunidad de la Localidad Cuarta, san Cristobal, de la ciudad de Bogotá, por la participación en el estudio, y a la Secretaría Distrital de Salud, por la colaboración durante la realización del proyecto. Este trabajo fue financiado por Colciencias y DIB-Universidad Nacional de Colombia.

BIBLIOGRAFIA

1. Departamento Nacional de Estadística. (DANE). Reporte demográfico nacional. Bogotá, Colombia; 2001
2. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, et al. *Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys*. 291(21): 2581-90, JAMA 2004.
3. Pradilla AG, Vesga A, Boris E, et al. Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano. *Revista Panamericana de Salud Pública* 14: 2 104-111; 2003.
4. Uhl GR, Grow RW. The burden of complex genetics in brain disorders. *Arch gen Psychiatry*, 61: 223-229; 2004.
5. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 360(9343):1347-60; 2002.
6. Arboleda GH, Yunis JJ, Pardo R, Gomez CM, et al. Apolipoprotein E genotyping in a sample of Colombian patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 305(2): 135-8.; Jun 8, 2001.
7. Parra-Bonilla G, Arboleda G, Yunis J, et al. Haplogroup analysis of the risk associated with APOE promoter polymorphisms (-219T/G, -491A/T and -427T/C) in Colombian Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett*. Oct 9; 349(3):159-62; 2003.
8. Camelo D, Arboleda G, Yunis JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme and alpha-2-macroglobulin gene polymorphisms are not associated with Alzheimer's disease in Colombian patients. *J Neurol Sci* 218(1-2): 47-51; Mar 15, 2004.
9. Benítez B, Forero D, Alvarez C, et al. Analysis of polymorphisms in APOE, ACE, alpha-synuclein and Tau and mutations in Parkin genes and Parkinson's disease in Colombia. Trabajo en forma de resumen aceptado para ser presentado en el VIII International Conference on Alzheimer's disease and related disorders. Philadelphia, EEUU. Julio del 2004.
10. Morris J. *The nosology of dementia*. *Neurol Clin* 2000; 18: 773-788.
11. Rosenberg R. The molecular and genetic basis of AD: The end of the beginning. *Neurology* 2000; 54: 2045-2054.
12. Drovot B., Pincon-Raymond M., Chambaz J, et al. Molecular basis of Alzheimer's disease. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57: 705-715.
13. Selkoe D. The genetics and molecular pathology of Alzheimer's disease: Roles of amyloid and the presenilins. *Neurol Clin* 2000; 18: 903-921.
14. Price D, Tanzi R, Borchelt D, et al. (1998) Alzheimer's disease: genetic studies and transgenic models. *Annu. Rev. Genet.* 32: 461-493.
15. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*. 278: 1349-1356; 1997.
16. Relkin NR, Kwon YJ, Tsai J, et al. The National Institute on Aging/Alzheimer's Association Recommendations on the Application of Apolipoprotein E Genotyping to Alzheimer's Disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 802: 149-171; 1996.
17. Saunders, A. M., Strittmatter, W. J. Association of apolipoprotein E allele 4 with late-onset

- familial and sporadic Alzheimers disease. *Neurology*. 43:1467-1472; 1993.
18. Tanner C. Epidemiology of Parkinson's Disease: *Neurol Clinic* 1992; 10: 317-329.
 19. Lang A, Lozano A. Parkinson's Disease: *NEJM*. 1998; 1044-1052.
 20. Langston JW. Epidemiology versus genetics in Parkinson's Disease: progress in resolving an age-old debate: *Ann Neurol*. 1998; 44 (supple 1): S45-S52.
 21. Riess O, Kuhn W, Kruger R. Genetics influence on the development of Parkinson's Disease: *J Neurol*: 2000; 247 (supple 2) 1169-1174.
 22. Skipper L & Farrer M. Parkinson's Genetics: Molecular Insights for the New Millennium. *NeuroTox*. 2002; 23: 503-514.
 23. Hardy J, Cookson MR, Singleton A. Genes and parkinsonism. *Lancet Neurol*. 2003; 2: 221-28.
 24. Angst J, Gamma A, Gastpar M, et al. Depression Research in European Society Study. Related Articles, Links Gender differences in depression. Epidemiological findings from the European DEPRES I and II studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2002 Oct; 252(5): 201-9.
 25. Coyle JT, Duman RS. Finding the intracellular signaling pathways affected by mood disorder treatments. *Neuron*. 2003 Apr 24; 38(2): 157-60.
 26. D'Sa C, Duman RS. Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disord*. 2002 Jun;4(3):183-94.
 27. Kempermann G, Kronenberg G. Depressed new neurons adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. *Biol Psychiatry*. 2003 Sep 1; 54(5): 499-503.
 28. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003 Jul 18; 301(5631): 386-9.
 29. Zill P, Padberg F, de Jonge S, et al. Serotonin transporter (5-HTT) gene polymorphism in psychogeriatric patients. *Neurosci Lett*. 2000 Apr 21; 284 (1-2): 113-5.
 30. Kunugi H, Hattori M, Kato T, et al. Serotonin transporter gene polymorphisms: ethnic difference and possible association with bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry*. 1997 Oct-Nov;2(6):457-62.
 31. Forero DA, Casadesus G, Perry G, et al. Synaptic dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease: emerging mechanisms. *J Cell Mol Med*. 2006; 10(3): 796-805.
 32. Forero DA, Pinzon J, Arboleda GH, et al. Analysis of common polymorphisms in angiotensin-converting enzyme and apolipoprotein e genes and human longevity in Colombia. *Arch Med Res*. 2006 Oct; 37(7): 890-4.
 33. Forero DA, Benitez B, Arboleda G, et al. Analysis of functional polymorphisms in three synaptic plasticity-related genes (BDNF, COMT AND UCHL1) in Alzheimer's disease in Colombia. *Neurosci Res*. 2006; 55(3): 334-41.
 34. Cataño N. (2003) *Caracterización de las familias de adultos mayores de 60 años en el Barrio el Quindío, Localidad Cuarta, San Cristóbal*. Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá.
 35. Campo A, Díaz LA, Rueda G, et al. Validación de la escala de Zung para depresión en universitarias de Bucaramanga, Colombia, *Revista Colombiana de Psiquiatría*,

vol. XXXIV / No. 1/2005.

36. Kratz A, Ferraro M, Sluss PM, et al. Laboratory Reference Values. *N Engl J Med* 2004; 351:1548-63.
37. Berbel-García A, Bermejo-Pareja F, Clara Villanueva Iza, et al. Validación de un protocolo clínico para la detección de demencia en ámbito poblacional, *Rev Neurol* 2003; 36 (12): 1121-1126.
38. de Toledo E, Blay SL. Community perception of mental disorders A systematic review of Latin American and Caribbean studies. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* (2004) 39: 955-961.
39. Llibre JJ, Guerra MA, Perez-Cruz H, et al. Dementia syndrome and risk factors in adults older than 60 years old residing in Habana. *Rev Neurol*. 1999 Nov 16-30;29(10):908-11.
40. Prince M. Methodological Issues for Population-based Research into Dementia in Developing Countries. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 15, 21±30; 2000.
41. Herrera E Jr, Caramelli P, Silveira AS, et al. *Epidemiologic Survey of Dementia in a Community-Dwelling Brazilian Population Alzheimer Disease and Associated Disorders*, Vol. 16, No. 2, pp. 103-108.
42. Yucesoy B, Peila R, White LR, et al. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with dementia in a community-based sample: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging*. 2006 Feb, 27(2): 211-7.
43. Dermaut B, Theuns J, Sleegers K, et al. *The gene encoding nicastrin, a major gamma-secretase component, modifies risk for familial early-onset Alzheimer disease in a Dutch population-based sample*. *Am J Hum Genet*. 2002 Jun; 70(6): 1568-74.
44. Harwood DG, Barker WW, Ownby RL, et al. Apolipoprotein E polymorphism and cognitive impairment in a bi-ethnic community-dwelling elderly sample. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002 Jan-Mar; 16(1): 8-14.
45. Seripa D, Forno GD, Matera M.G, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and angiotensin converting enzyme gene polymorphisms in two genetically and diagnostically distinct cohort of Alzheimer patients. *Neurobiol Aging*. 2003 Nov; 24(7): 933-9.
46. Jacquier M, Suárez R, Ruíz A, et al. Ministerio de Salud, Secretaria Distrital de Salud de Bogotá D. C. Instituto Nacional de Salud. Informe final, Prevalencia de las Demencias con Énfasis en la Enfermedad de Alzheimer en la Población Comunitaria de Bogotá: Estudio Piloto. 2000. Bogotá D. C.
47. Mendivil CO, Sierra LD, Pérez CE. Valoración del riesgo cardiovascular global y prevalencia de dislipidemias según los criterios del NCEP-ATP III en una población adulta de Bogotá, Colombia. *Clin Invest Arterioscl*. 2004. 16(3): 99-107.
48. Posada JA, Aguilar SA, Magaña CG, et al. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados preliminares del Estudio nacional de salud mental. *Rev Col Psiqui* 2004; XXXIII(5): 241-262.
49. Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol*. 2003 Oct; 60(10): 1385-9.
50. Gómez-Restrepo C, Bohórquez A, Pinto D, et al. The prevalence of and factors associated with depression in Colombia. *Revista Panamericana de Salud Publica*.

2004 Dec; 16(6): 378-86.

51. Park HL, O'Connell JE, Thomson RG. A systematic review of cognitive decline in the general elderly population. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003 Dec; (12): 1121-34.
52. Dewey ME, Saz P. Dementia, cognitive impairment and mortality in persons aged 65 and over living in the community: a systematic review of the literature. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001 Aug; 16(8): 751-61.
53. Berr C, Wancata J, Ritchie K. *Prevalence of dementia in the elderly in Europe European Neuropsychopharmacology* 15 (2005) 463-471.
54. Alvarado BE, Zunzunegui MV, Del Ser T, et al. Cognitive decline is related to education and occupation in a Spanish elderly cohort. *Aging Clin Exp Res*. 2002 Apr; 14(2): 132-42.
55. Del Ser T, Hachinski V, Merskey H, et al. An autopsy-verified study of the effect of education on degenerative dementia. *Brain*. 1999 Dec; 122 (Pt 12): 2309-19.
56. McDowell I. Alzheimer's disease: insights from epidemiology. *Aging* 2001 Jun; 13(3): 143-62.
57. Caamano-Isorna F, Corral M, Montes-Martinez A, et al. Education and dementia: a meta-analytic study. *Neuroepidemiology*. 2006; 26(4): 226-32.
58. Gatz M, Prescott CA, Pedersen NL. Lifestyle risk and delaying factors. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*. 2006 Jul-Sep; 20 (3 Suppl 2): S84-8.
59. Stewart DE, Gucciardi E, Grace SL. Depression. *BMC Women's Health* 2004, 4(Suppl 1): S19.
60. Giampaoli S. Epidemiology of major age-related diseases in women compared to men. *Aging*. 2000 Apr; 12(2): 93-105.
61. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, et al. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Sep; 55(9): 809-15.
62. Lopez OL, Jagust WJ, Dulberg C, et al. Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 2. *Arch Neurol*. 2003 Oct; 60(10): 1394-9.
63. Panza F, Solfrizzi V, Colacicco AM, et al. Cerebrovascular disease in the elderly: lipoprotein metabolism and cognitive decline. *Aging Clin Exp Res*. 2006 Apr; 18(2): 144-8.
64. Johnston JM, Nazar-Stewart V, Kelsey SF, et al. Relationships between cerebrovascular events, APOE polymorphism and Alzheimer's disease in a community sample. *Neuroepidemiology*. 2000 Nov-Dec; 19(6): 320-6.
65. Huang W, Qiu C, von Strauss E, et al. APOE Genotype, Family History of Dementia, and Alzheimer Disease Risk. *Arch Neurol*. 2004; 61: 1930-1934.
66. Weissman MM, Wickramaratne P, Nomura Y, et al. Families at High and Low Risk for Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62: 29-36.
67. Jang KL, Livesley WJ, Taylor S, et al. Heritability of individual depressive symptoms *Journal of Affective Disorders* 80 (2004) 125-133.
68. Meyer CM, Armenian HK, Eaton WW, et al. Incident hypertension associated with depression in the Baltimore Epidemiologic Catchment area follow-up study *Journal of Affective Disorders* 83 (2004) 127-133.
69. Mirza I & Jenkins R. Risk factors, prevalence, and treatment of anxiety and depressive disorders in Pakistan: *systematic review*. *BMJ*. 2004 Apr 3; 328(7443): 794.
70. Henderson VW, Guthrie JR, Dennerstein L. Serum lipids and memory in a population ba-

- sed cohort of middle age women *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1530–1535.
71. Mooijaart SP, van Vliet P, van Heemst D, et al. Plasma levels of apolipoprotein e and cognitive function in old age. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Apr; 1100: 148-61.
72. Raygani AV, Rahimi Z, Kharazi H, et al. Association between apolipoprotein E polymorphism and serum lipid and apolipoprotein levels with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2006 Nov 6; 408(1): 68-72).
73. Lasky-Su JA, Faraone SV, Glatt SJ, et al. Meta-analysis of serotonin transporter polymorphisms and affective disorders. *Psychiatr Genet* 14: 121–129.

