

11265
7

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA MEDICA, PSIQUIATRIA
Y SALUD MENTAL



DISTRIBUCION DE LOS GENOTIPOS DE LA APOLIPOPROTEINA
EN PACIENTES DE 60 AÑOS Y MAS, CON SINDROME
DEMENCIAL.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRIA EN PSIQUIATRIA

PRESENTA:

DRA. PAOLA CASTELLI CANDIA

TUTOR: DR. CARLOS CAMPILLO SERRANO

CO-TUTORES: DRA. ANA LUISA SOSA ORTIZ

DR. HUMBERTO NICOLINI S.

273053

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mi familia y amigos, gracias por el amor que siempre me han brindado, el apoyo incondicional y por creer en mí..... a pesar de la distancia.

AGRADEZCO

A la comunidad de adultos mayores del Hospital Español y a quienes aceptaron amablemente a participar en este estudio.

A las enfermeras, médicos y personal del servicio de psiquiatría y de geriatría del Hospital Español, gracias por su apoyo. En especial al servicio de psicología, quienes con paciencia y cariño, cooperaron en la evaluación de los ancianos...

En especial agradezco la colaboración amable y orientadora de mis tutores: Dr. Carlos Campillo y Dr. Humberto Nicolini. Y a los Doctores Carlos Cruz y Ana Luisa Sosa, sin quienes no habría logrado concluir este estudio tan exitosamente, les agradezco su apoyo, dedicación...y paciencia..

Agradezco al ingeniero Sergio de los Santos por su asistencia en estadística, al Dr. Enrique Estrada, por su valiosa cooperación en la evaluación en neuroimagen (SPECT) para nuestros pacientes y a la Dra. Feggy Ostrosky-Solíz, por su apoyo y comentarios a la evaluación cognitiva ...

INDICE GENERAL

	Pág.
I. INTRODUCCION	1
1. La función de las lipoproteínas y la apoE en el metabolismo de los lípidos	3
2. Apolipoproteína E y longevidad	8
3. Apolipoproteína E en el sistema nervioso.	9
3.1 Apolipoproteína E y deterioro cognitivo	10
3.2 Apolipoproteína E y demencia	12
II. OBJETIVOS	22
1. Objetivos generales	22
2. Objetivos específicos	22
III. MATERIAL Y METODO	23
1. Población a estudiar	23
1.1 Criterios de inclusión	23
1.2 Criterios de exclusión	24
2. Procedimiento	25
2.1 Registro de información general	25
2.2 Evaluaciones médicas	25
2.3 Instrumentos de evaluación	26
1.- Exámen cognoscitivo breve (MMSE)	26
2.-Evaluación neuropsicologica breve en español (NEUROPSI)	28
3.-Entrevista estructurada para el diagnostico de demencia de tipo Alzheimer demencia multiinfarto y demencias de otras etiologias, según DSM-III -R y CIE IO (ENEDAM)	31
4 Cuestionario al informante para el declinamiento cognitivo del anciano (IQCODE)	33
2.4 Tipificación de los genotipos de la apolipoproteina E	39
2.5 Análisis de datos	41
2.6 Arquitectura del estudio	42
IV. RESULTADOS	47
1. Descripción de la población en estudio	47
2. Distribución de los genotipos de la Apolipoproteina E	53

3 Análisis de la asociación del alelo e4 con características demográficas de pacientes demenciados	54
V. DISCUSION Y CONCLUSIONES	55
VI. BIBLIOGRAFIA	66
ANEXO 1: Entrevista clínica y registro de información general	80
ANEXO 2: ENEDAM Entrevista estructurada para el diagnóstico de demencia senil de tipo Alzheimer, demencia multiinfarto y demencias de otras etiología, según el DSM-III-R y CIE-10	86
ANEXO 3: IQCODE Cuestionario de información sobre deterioro cognoscitivo en el anciano	92

INDICE CUADROS

	Pág.
Cuadro 1: Población en estudio.....	43
Cuadro 2: Distribución de pacientes demenciados y controles, por sexo y edad.....	43
Cuadro 3: Distribución de pacientes y controles por grupos de edad y sexo.....	44
Cuadro 4: Distribución de pacientes y controles por estado civil y sexo.....	45
Cuadro 5: Distribución de pacientes y controles según su nacionalidad.....	45
Cuadro 6: Distribución de pacientes y controles según años de escolaridad y sexo.....	46
Cuadro 7: Características médicas generales de pacientes y controles.....	47
Cuadro 8: Promedio de calificaciones en el MMS, ENEDAM (SISCO), NEUROPSI e IQCODE en demenciados y controles.....	48
Cuadro 9: Distribución por diagnóstico según ENEDAM del grupo con síndrome demencial.....	49
Cuadro 10: Distribución de demenciados y controles según frecuencias del genotipo ApoE.....	49
Cuadro 11: Distribución de frecuencias de los alelos en pacientes y controles.....	51
Cuadro 12: Características clínicas de pacientes demenciados de acuerdo a los diferentes genotipos de la Apo E.....	52
Cuadro 13: Estimación del porcentaje de demenciados dada la combinación de los diferentes alelos.....	54
Cuadro 14: Comparación de pacientes demenciados con o sin el alelo e4, según el antecedente familiar de demencia.....	54
Cuadro 15: Distribución de las frecuencias de los alelos de apoE entre estudios similares en población demenciada y controles.....	57
Cuadro 16: Distribución de las frecuencias de los alelos de la apoE pacientes demenciados y controles en estudios realizados en hispanos.....	59
Cuadro 17: Frecuencia relativa de los genotipos APOE más prevalentes en la enfermedad de Alzheimer según su estadio clínico en la población española (Cacabelos 96).....	60

INDICE DE FIGURAS

	Pag
Figura 1. Esquema de la lipoproteina de baja densidad.-----	4
Figura 2. Isoformas de la Apolipoproteina E.-----	6
Figura 3: Efecto de la carga genética de apoE en la edad de inicio de la demencia.-----	16
Figura 4: Factores causantes de la muerte neuronal-----	20
Figura 5: Amplificación por RCP de la apolipoproteina E.-----	37
Figura 6: Polimorfismo de la apolipoproteina E.-----	39
Figura 7: Genotipos de la apolipoproteina E.-----	41
Figura 8: Distribución porcentual del genotipo de la apoE en pacientes demenciados y controles.-----	50
Figura 9: Distribución porcentual de los alelos de la apoE en demenciados y controles-----	51
Figura 10: Distribución porcentual de los genotipos de la apoE que contienen al menos un alelo e4 en pacientes demenciados y controles-----	53

DISTRIBUCION DE LOS GENOTIPOS DE LA APOLIPOPROTEINA E EN PACIENTES DE 60 AÑOS Y MAS, CON SINDROME DEMENCIAL.

I. INTRODUCCION:

A medida que la expectativa de vida de los seres humanos ha aumentado, tanto la incidencia como el interés por el síndrome demencial se ha incrementado considerablemente. En este sentido, de acuerdo con estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) aproximadamente del 2 al 10 % de la población mundial mayor de 60 años cursa con algún grado de demencia, la incidencia aumenta un 2% para cada año por arriba de los 75 años y cerca del 50% (aunque algunos reportes señalan que puede ser desde 30%) de estos casos corresponden a la demencia senil de tipo Alzheimer(DSTA)⁵⁷. En los Estados Unidos, se ha estimado que para el año 2000 existirán más de dos millones de personas afectadas por esta enfermedad, mientras que en México, donde se esta presentando la llamada "transición epidemiológica"; en la medida que las enfermedades infecciosas han dejado de ser las más frecuentes y su lugar está siendo ocupado por las enfermedades crónico-degenerativas, las cifras estimadas para el Alzheimer son de la misma proporción y se espera que cerca de un millón de personas sufrirá dicho padecimiento al final del milenio. Por ello, el estudio de este padecimiento y de las demencias en general, continúa desarrollándose intensivamente en el mundo y los avances que se han logrado en el entendimiento de su patogenia, así como en la comprensión de los mecanismos genéticos involucrados han sido notables.

En este sentido, estudios recientes en genética molecular han profundizado en el conocimiento de las bases biológicas del envejecimiento, el deterioro cognitivo asociado a la edad y las demencias. Así, se han formulado teorías genéticas que han intentado explicar la pérdida neuronal que se produce con la edad⁷⁰, sin embargo, un hallazgo reciente ha abierto un nuevo camino en esta área. Se trata de la asociación entre el genotipo molecular de la Apolipoproteína E (ApoE) y un *incremento en el riesgo de padecer DSTA*.

La ApoE es una glicoproteína producida por una variedad de tejidos en el organismo, particularmente por el hígado y el cerebro. Se ha involucrado en el transporte y metabolismo de los lípidos, coordinando la movilización y *redistribución del colesterol en procesos de reparación de membranas neuronales*. Ha sido estudiada con respecto a su papel en el metabolismo de las lipoproteínas en el sistema nervioso y su importancia en la plasticidad cerebral⁶⁷.

Se ha mostrado que la posesión por parte del individuo de un alelo específico (e4) de este gen, *incrementa el riesgo para desarrollar DSTA*, modifica la edad de inicio, así como también acelera su deterioro¹². Otra de sus variantes moleculares, el alelo e2 se relaciona con la longevidad²⁴, lo que parece complementar la noción de que la variante 4 se asocia más con la demencia, lo cual acorta la vida, mientras que por otro lado, el hecho de poseer la forma 2 pareciera que la *incrementa*.

Sin embargo, saber de qué manera se establece la relación entre un alelo específico de la apoE con otros elementos asociados al trastorno, constituye una interrogante que todavía está siendo objeto de múltiples estudios.

Para la comprensión de cómo la ApoE está involucrada en procesos como la longevidad, el deterioro cognitivo y las demencias, es necesario primero, profundizar en su función en el metabolismo de los lípidos y su forma de intervención en procesos de reparación a nivel neuronal.

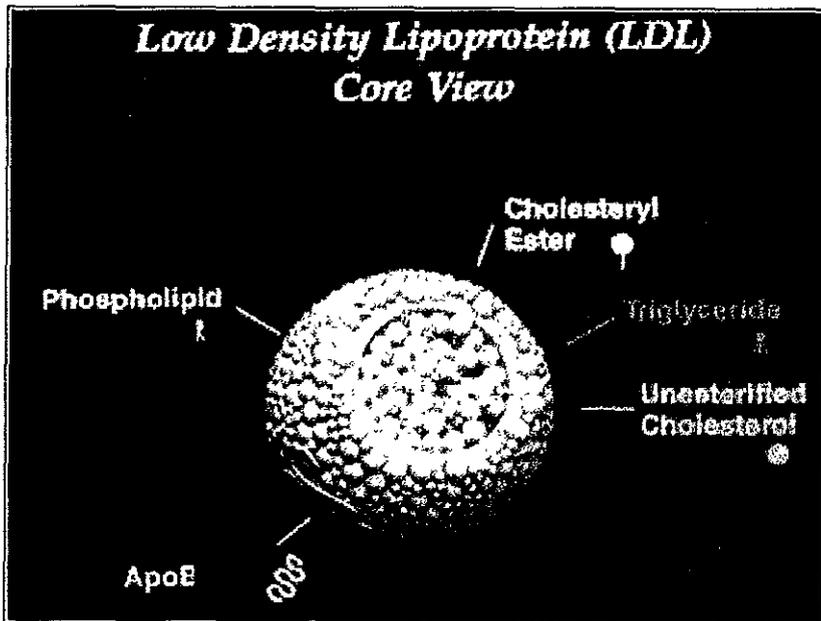
1. LA FUNCION DE LAS LIPOPROTEINAS Y LA APOLIPOPROTEINA E EN EL METABOLISMO DE LOS LIPIDOS

Las ApoE y diferentes tipos de lipoproteínas intervienen en el transporte y metabolismo de los lípidos. Las lipoproteínas son complejos macromoleculares encargados de transportar a los distintos lípidos (triglicéridos, colesterol y fosfolípidos) en la sangre y están constituidos por una parte hidrofóbica y otra hidrofílica. La primera es interna, situación que le permite cubrir al lípido (insoluble en agua), para que de esa manera pueda ser transportado y la parte hidrofílica es externa y es ahí donde se localizan las apolipoproteínas, lo cual les da la oportunidad de ser los intermediarios externos en el complejo transporte de los lípidos, mediando su depuración en el plasma¹⁰⁰.

Hay tres diferentes tipos de lipoproteínas: a) Los quilomicrones, que son partículas grandes, que se unen a los lípidos provenientes de la dieta y son

transportados por la circulación linfática, b) Las lipoproteínas endógenas secretadas por el hígado mejor conocidas como: VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad (very low density lipoproteins), que al ser hidrolizadas por lipasas se transforman en IDL, lipoproteínas de densidad intermedia (intermediate density lipoproteins), que a su vez pueden ser reconocidas por receptores hepáticos y removidas de la circulación o transformarse en partículas más pequeñas llamadas LDL, lipoproteínas de baja densidad (low density lipoprotein), que también son removidas por receptores hepáticos específicos y, c) Las HDL, lipoproteínas de alta densidad (high density lipoproteins), las cuales absorben el colesterol de tejidos periféricos.

FIGURA 1: Esquema de lipoproteína de baja densidad



Como ya se mencionó, las apolipoproteínas son las encargadas de ejercer las funciones de vinculación externa en el transporte de los lípidos, mediante los siguientes mecanismos: a) favoreciendo la unión entre los receptores de las células hepáticas y las partículas de lipoproteínas, b) actuando como cofactor enzimático en el metabolismo de los lípidos y c) formando parte de la estructura de algunos de ellos⁹². Por lo anterior, no es de extrañar que fallas de estas partículas contribuyan a la patología de los lípidos, como la aterogénesis, la hipercolesterolemia o las hiperlipidemias, las cuales se han relacionado en su mayoría, con un origen genético²⁹.

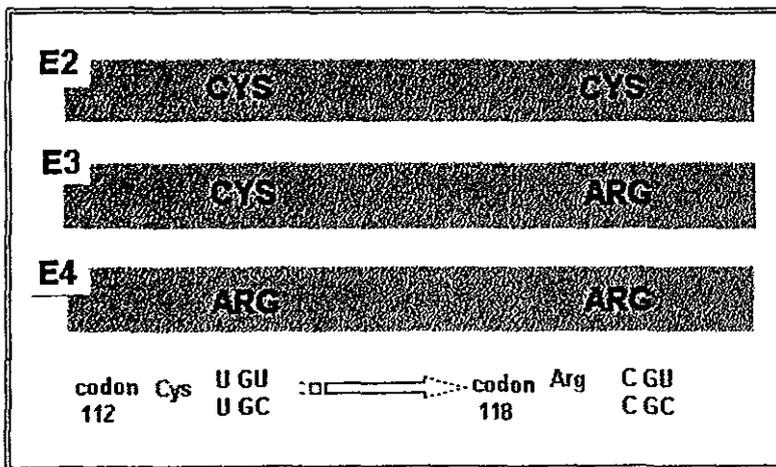
En el organismo se considera, que por lo menos, hay diez tipos de apolipoproteínas que son codificadas por genes localizados en los cromosomas 1, 2, 6, 11 y 19. En el cromosoma 11, se codifican las apo AI, CIII y AIV que se unen a HDL. Diversos trastornos asociados con mutaciones en este cromosoma llevan a defectos en la síntesis o función de la HDL y por lo tanto al desarrollo de aterosclerosis prematura. Además, como la HDL es la encargada de transportar el exceso de colesterol desde las células, se le ha relacionado también con el riesgo de desarrollar enfermedad isquémica cardíaca²⁶. Esto depende de su concentración en la sangre, de esta manera, a mayor cantidad HDL circulante, el riesgo de isquemia es menor.

Otra apolipoproteína de importancia es la apolipoproteína E, la cual, es uno de los principales constituyentes de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), cuya función principal es el transporte de triglicéridos desde el hígado hacia tejidos

periféricos; también es constituyente de una subclase de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de los quilomicrones, los cuales poseen una actividad potencial aterogénica. Un papel importante a nivel fisiológico de la ApoE en el metabolismo de las lipoproteínas es su habilidad de mediar la unión entre las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los receptores hepáticos⁶³; lo que inicia su degradación y que conduce al uso del colesterol de estas lipoproteínas en la regulación del metabolismo del colesterol intracelular.

La ApoE es codificada por un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 19 y existe en tres tipos o isoformas funcionalmente distintas E2, E3 y E4, los cuales son codificados por tres alelos: e2, e3 y e4. Estas distintas formas de ApoE difieren entre sí sólo por la sustitución de uno o dos aminoácidos, lo que les confiere propiedades físicas y bioquímicas distintas¹⁹.

FIGURA 2: Isoformas de la Apolipoproteína E.



Se ha estimado que un 60% de la variación del colesterol en la sangre está genéticamente determinado y que la apoE ocupa el 15% de ésta variación¹⁰⁹. De esta manera se han relacionado las isoformas E3 y E4 con altos niveles de colesterol plasmático y E2 con bajos niveles. Estudios poblacionales han mostrado que las formas más frecuentes son la E3 y E4, siendo E3 mayor al 60%²⁹. La frecuencia de E4 es variable: en los orientales con una baja incidencia de enfermedad isquémica y bajos niveles de colesterol, la frecuencia del alelo e4 es alrededor de 0,08 y en aborígenes australianos es de 0.39 y se acompaña de altas tasas de enfermedad isquémica, lo que concuerda con otros estudios como el de Cumming y Robertson²⁶, en el que relacionan E4 con un incremento en el riesgo de enfermedad isquémica cardíaca.

La isoforma E2 es rara y se asocia frecuentemente con bajo colesterol plasmático. Sin embargo alrededor de un 2% de los homocigotos para E2 desarrollan un tipo de hiperlipidemia generalmente asociada con otras anormalidades metabólicas presentes en el alcoholismo y la diabetes¹³¹.

Por lo anterior, se ha investigado la relación entre el genotipo de la apoE, es decir la presencia de alguno de sus alelos y el riesgo de morir por trastornos cardiovasculares o de sobrevivir por ausencia de estos trastornos; esto último se ha asociado a la longevidad y a la presencia del alelo e2¹¹².

2. APOLIPOPROTEINA E Y LONGEVIDAD

Dado que las enfermedades cardiovasculares son parte de las principales causas de muerte en el anciano y que en ellas subyacen causas genéticas, Schächter y Col.¹⁰⁴, decidieron investigar la posible asociación entre longevidad y los alelos de dos genes candidatos. En una población de 338 sujetos (294 mujeres y 44 hombres mayores de 100 años de edad) comparados con un grupo control de 160 adultos (20-70 años de edad), examinaron el polimorfismo en genes que codifican para la apoE, (asociada a enfermedad isquémica cardíaca) y el de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), que interviene en el sistema renina-angiotensina, importante para el control de la presión arterial y el equilibrio del sodio y el agua a nivel celular. Reportaron que el alelo e4 de la apoE era significativamente menos frecuente en sujetos de cien años o más, al contrario del alelo e2 y la variante alélica de ACE, que fueron más frecuentes en estos individuos, en relación con el grupo control ($p = 0.001$)¹⁰⁴.

El impacto del alelo e4 en el riesgo cardiovascular es esperado y es atribuido a su efecto hipercolesterolémico, en cambio el alelo e2 tiene un efecto opuesto que pudiese relacionarse con bajo nivel de colesterol y baja frecuencia de enfermedad isquémica y podría tener un efecto protector. Por otro lado, la elevada frecuencia de la variante alélica de la enzima ACE en estos pacientes, podría deberse a su papel benéfico en los procesos de reparación al daño celular lo que favorecería la sobrevivencia¹⁵. Concluyen que las asociaciones encontradas son un buen ejemplo de las influencias genéticas en los efectos dependientes de la edad y de

la longevidad, aunque mencionan que también existen otros factores involucrados en este proceso como las mutaciones del DNA propias del envejecimiento⁷⁰.

Otro estudio con hallazgos similares es el de Davignon²⁹ en canadienses octogenarios, donde encontró una baja frecuencia de e4 comparado con sujetos jóvenes, por lo que sugiere que pocos portadores de e4 sobreviven con la edad.

Sin embargo, en un estudio, en sujetos menores de 40 años con enfermedad coronaria, se reportó una marcada sobrerrepresentación (16 veces) de la isoforma E4 sin elevación del colesterol plasmático¹⁴. Al respecto, recientes investigaciones indican que individuos homocigotos para el alelo e4, tienen un alto riesgo para enfermedad isquémica y demencia. El efecto del alelo e4 en este caso, opera independientemente de los niveles de lípidos plasmáticos; al parecer, la ApoE ejerce también su efecto en el sistema nervioso central, a través de otros mecanismos que tienen una implicación directa en el funcionamiento cognitivo del anciano

3. APOLIPOPROTEINA E EN EL SISTEMA NERVIOSO.

El cerebro produce alrededor de 20% de la ApoE, la cual es uno de los componentes principales del líquido cefalo-raquídeo (4-5%). Es sintetizada tanto en el sistema nervioso central (por astrocitos y macrófagos) como en el sistema nervioso periférico y es la única entre las apolipoproteínas que tiene una especial relevancia en el tejido nervioso¹⁰⁰. Se ha demostrado que coordina la movilización

y redistribución del colesterol y fosfolípidos en procesos de reparación, crecimiento y mantención de las membranas neuronales durante el desarrollo o posterior a una lesión al sistema nervioso periférico⁶⁷.

Es sabido que en el sistema nervioso central, la habilidad de las neuronas para regenerarse es muy limitada; sin embargo, en áreas específicas cerebrales, la ApoE tiene la habilidad de inducir proliferación de los axones o de terminales de neuronas dañadas. Esto es llamado sinaptogénesis y es una respuesta compensatoria del tejido cerebral a lesiones en las células, generándose nuevas sinapsis en pocos meses^{68,69}. De esta manera, sus efectos biológicos son favorecer la mielinización y modificar la plasticidad cerebral⁵⁹, sin embargo, también favorece la formación de depósitos B-amiloide y la formación de marañas neurofibrilares, que constituyen los principales cambios neuropatológicos en la demencia senil de tipo Alzheimer⁴⁵.

Debido a la relación de la ApoE con la patogénesis de la demencia, algunos investigadores creyeron necesario profundizar en el impacto de su genotipo en las funciones cognitivas en el anciano como *la memoria, con el objetivo de buscar factores predictores para su deterioro.*

3.1 Apolipoproteína E y deterioro cognitivo

El funcionamiento cognitivo es un indicador importante de salud en el anciano, aunque algunos tienen algunas fallas de memoria que pueden ser consideradas

como parte del proceso de envejecimiento normal. El dilema para el clínico es decidir que paciente puede progresar a demencia y quién permanecerá estable; para muchos el declinamiento cognitivo puede ser considerado como un marcador del proceso demencial⁹³.

Al respecto, Petersen y Col.⁸⁵, realizaron un estudio prospectivo y longitudinal de 66 pacientes con deterioro cognitivo leve, en el que evaluaron la tasa de conversión a demencia a los 12, 18 y 54 meses y encontraron que el alelo e4 de la apoE fue el mayor predictor para la progresión clínica a demencia. Así también, Feskens y col.³⁶ refieren hallazgos similares en el seguimiento a tres años de 538 hombres de 70 a 89 años de edad, ajustando sus resultados por edad, ocupación, uso de tabaco, alcohol y enfermedad cardiovascular, concluyendo que el alelo e4 predispone al declinamiento cognitivo en una población general de ancianos varones.

Por otro lado, se ha reportado al alelo e2 como un factor protector para el deterioro cognitivo. Talbot¹²¹ encontró una disminución significativa de e2 en 93 pacientes demenciados versus 67 controles ($p= 0.0048$), y Benjamin⁸ en un estudio de autopsias, correlacionó la densidad de marañas y placas en corteza frontal y temporal con la presencia de este alelo, observando una disminución significativa de anomalías anatomopatológicas en aquellos con el alelo e2, comparados con los que no lo tienen.

Sin embargo, la correlación entre el genotipo de apoE y el resultado clínico, no siempre es estable; es decir, existen pacientes con el alelo e4 que no presentan deterioro, así como aquellos que no poseen este alelo y presentan demencia; por esto la apoE debe ser considerada hoy en día, no como una prueba diagnóstica sino como un factor de riesgo para desarrollar demencia^{4,2}.

3.2 Apolipoproteína E y demencia.

La palabra demencia denota un declinamiento progresivo y persistente de las *funciones mentales que compromete por lo menos tres de las siguientes esferas: lenguaje, memoria, habilidades visuales-espaciales, emociones, personalidad y cognición (cálculo, juicio, abstracción y discernimiento)*. La prevalencia aumenta con la edad y afecta aproximadamente al 20% de las personas mayores de 80 años. Su etiología es múltiple, sin embargo, no es una consecuencia inevitable del envejecimiento¹¹⁷

Alrededor de un 50 a 70% de los casos de demencia son debidas a la Enfermedad de Alzheimer, o llamada actualmente Demencia Senil de Tipo Alzheimer (DSTA). Aproximadamente un 15% son de causa vascular y otro 15% está asociada a otras enfermedades neurodegenerativas menos frecuentes, como la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson, así como otras condiciones que pueden ser corregidas con tratamiento (demencias "reversibles") como las infecciosas, deficiencias vitamínicas, enfermedades metabólicas o endócrinas, tumores, incremento crónico en la presión intracraneal y la hidrocefalia

normotensa, entre otras. La DSTA afecta fundamentalmente la memoria y su inicio suele ser insidioso. El deterioro es uniformemente progresivo y se acompaña de alteraciones de la conducta, con pérdida paulatina del lenguaje, errores de juicio y en ocasiones pueden presentar también letargo, apatía o estados confusionales que incluso pueden llegar a la agitación.

En el cerebro de estos pacientes ocurre una serie de alteraciones microscópicas. Con frecuencia se encuentran placas seniles que se acumulan en el espacio extracelular y cuyo componente principal es la proteína B-amiloide. Otra característica es la presencia de marañas neurofibrilares, que consisten en filamentos anormales que se acumulan en los cuerpos celulares y axones neuronales en el cerebro de estos pacientes. Además, es importante el fenómeno de muerte celular neuronal, que se produce preferentemente en la corteza frontal, parietal y temporal anterior; así como en la amígdala y en el sistema olfatorio⁶⁰.

La DSTA también se caracteriza por una profunda pérdida de células colinérgicas en el núcleo basal de Meynert, lo cual es la principal causa de la severa deficiencia de acetilcolina en el cerebro de pacientes con esta enfermedad.

En las últimas décadas se han realizado diversos estudios para identificar los factores etiopatogénicos causales de la DSTA. Se han involucrado como factores potenciales: la edad, el sexo (femenino), el síndrome de Down, factores culturales y tóxicos; sin embargo el único factor con relevancia epidemiológica es el antecedente familiar, debido a la naturaleza genética de esta enfermedad. La

evidencia del componente genético es particularmente importante en aquellas de inicio temprano (antes de los 65 años). En ocasiones hay casos genéticos y no genéticos en una misma familia o el diagnóstico de DSTA se confunde con otras demencias, se trata de un padecimiento heterogeneo y complejo.

Se proponen distintos patrones de heredabilidad, desde una herencia multifactorial hasta un patrón autosómico dominante ^{76,10}. Hasta ahora, se han identificado con claridad, al menos cuatro genes: 21,14,1 y 19 que confieren susceptibilidad para heredarla:

1.- El primero fue el gen para la proteína precursora de amiloide (PPA), que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 21. Mutaciones en este gen (APP21m) fueron encontradas en un subgrupo de familias con DSTA de inicio temprano ^{43,126}. Al respecto, una gran proporción de pacientes con Síndrome de Down desarrollan, hacia los 35 años de edad, las lesiones anatomopatológicas características de la DSTA ¹⁸. Como ya se mencionó, en este cromosoma se codifica una proteína precursora de amiloide, que es uno de los principales elementos de las lesiones anatomopatológicas de la DSTA. Así, se explica la alta frecuencia de lesiones tipo Alzheimer en los pacientes con Síndrome de Down quienes, tienen tres cromosomas 21, y por lo tanto una mayor probabilidad de poseer el gen anormal ⁷⁶. Por otro lado, la edad de inicio de DSTA causada por la mutación en la PPA puede ser modificada por el genotipo de la apoE ^{28,108}

2.- Otras investigaciones refieren mutaciones del gen de la presinilina-1

(182s/PS1) en el cromosoma 14, en un 60 a 80% de pacientes con DSTA de inicio temprano^{105,114,125}, aunque también aparece en casos de DSTA tardío¹³⁰. La presinilina-1 es una proteína de membrana, cuya función no se conoce con exactitud, pero parece que su mutación produce una alteración conformacional de efecto tóxico.

3.- Estudios de enlace génico en un grupo de familias alemanas han demostrado la presencia de una mutación para DSTA en el cromosoma 1⁶⁴. Esta mutación en el gen de la presinilina -2 (STM2/PS2) se asocia a un número reducido de casos de DSTA familiar temprana (<5%)

4.- Numerosos estudios han descrito una asociación altamente significativa entre DSTA familiar y esporádica de inicio tardío con el alelo e4 del gen de la apoE^{23,128,84,88}. Este se codifica en el cromosoma 19 y la heredabilidad de alelo e4 es un factor de alto riesgo, de tal manera que para una persona que herede un genotipo heterocigoto e3/e4 y haya tenido un progenitor con demencia su riesgo para padecer la enfermedad se eleva de 20% (población general) a 80%, mientras que quien herede un apoE e4/e4 y tenga historia de demencia en primera generación alcanza un riesgo próximo a 100%^{101,103}.

La historia del alelo apoE-4 como factor de riesgo para la DSTA se inicia en 1990, cuando Margaret Pericak-Vance de la Universidad de Duke reportó la asociación de la DSTA con el cromosoma 19. En 1992, Alan Roses describió la asociación de la apoE con la DSTA familiar y esporádica y el mismo grupo identificó

posteriormente su asociación a la DSTA de inicio tardío⁹⁷.

De 34% a 65% de los individuos con DSTA son portadores del alelo e4 de la apoE, mientras su presencia es sólo 24% a 31% de la población adulta no afectada^{10,69,75}. Esta asociación ha sido confirmada en estudios clínicos y epidemiológicos en Estados Unidos, Canadá, Europa y Japón^{66,16,47}.

Para la demencia de inicio tardío, la apoE-e4 eleva el riesgo³² y posiblemente reduce la edad de inicio^{44,78,106}. Corder y Col.²³, en pacientes con DSTA de inicio tardío, reportaron que el riesgo de demencia aumenta de 20% a 90% y que la edad de inicio disminuye de 84 a 68 años, al incrementar el número de alelos e4.

Al respecto, Roses y Col.⁹⁷ refieren que en población portadora de dos copias del alelo e4, el inicio de la DSTA es antes de los 70 años y aquellos sin alelo e4 el promedio de inicio es a los 85 años.

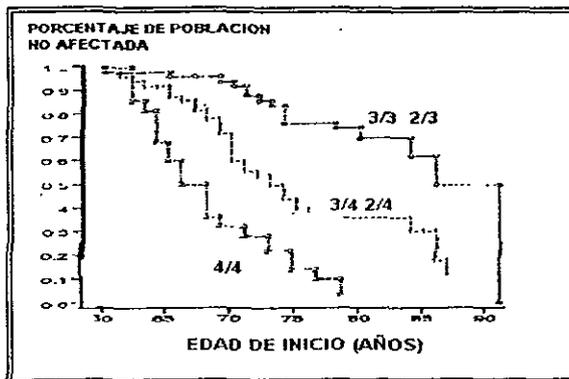


FIGURA 3: Efecto de la carga genética de ApoE en edad de inicio de la demencia

Mientras la presencia del alelo e4 parece estar asociado con la edad de inicio de la DSTA^{13,127}, el efecto del genotipo apoE en la tasa de progresión de la enfermedad es menos evidente⁹. Existen reportes que refieren un incremento en la tasa de progresión en aquellos pacientes portadores del alelo e4⁴⁴, sin embargo, en otros estudios esto no ha sido corroborado^{9,74}.

En otras demencias, los hallazgos aún son contradictorios^{23,102}. Para la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, Amouyel³ reportó una susceptibilidad mayor en pacientes con el alelo e4 (frecuencia de 0.33 vs 0.11 en controles) Sin embargo, Zerr¹³³ en un estudio similar no logró replicar este hallazgo. En enfermedad de Parkinson, Arai⁵ reportó un aumento de frecuencia de e4 para pacientes demenciados con esta enfermedad (0.32) en relación a los no-demenciados (0.9) y los controles (0.08). En otros estudios en pacientes con Parkinson⁵⁸ y enfermedad de Huntington¹⁰², la frecuencia de e4 no difiere de los controles.

Noguchi⁷⁷ y Frisoni³⁹ reportaron un incremento de e4 en demencia vascular y sugieren que el incremento del colesterol plasmático, y la aterosclerosis resultante asociadas con e4 contribuyeron a esta condición. En un estudio en 187 pacientes con demencia vascular y 507 controles, Slioter¹⁰³ reportó un riesgo mayor (Razón de Momios u Odds Ratio(OR) =6.9; 95% IC, 1.6-29.4) en aquellos portadores de dicho alelo.

Por otro lado, en la neuropatología de la DSTA, Schmechel y col¹⁰⁷ encontraron un incremento en el número y depósito de proteína B-amiloide en las placas

seniles en pacientes homocigotos e4 en comparación con homocigotos e3 y heterocigotos e4, en los cuales encontró valores intermedios no significativos, concluyendo que en DSTA de inicio tardío, los pacientes con uno o dos alelos e4 tienen un fenotipo diferente en la neuropatología al de los pacientes homocigotos para e3. Diversos estudios reportan hallazgos similares^{87,62, 92} y concluyen en general que, la edad de inicio y el depósito de proteína B-amiloide están correlacionadas positivamente con la dosis del alelo e4 (0, 1 o 2), lo que sugiere que el riesgo para desarrollar la DSTA puede estar directa o indirectamente mediado por la proteína B-amiloide^{1,129} (ver Figura 4).

A nivel neuroquímico, los cambios más consistentes en los cerebros de pacientes con DSTA son: una disminución significativa de acetilcolinotransferasa en la neocorteza e hipocampo y la degeneración de neuronas que contienen acetilcolina en el núcleo basal de Meynert. Al respecto, Soininen y Col.¹¹³ estudiaron en pacientes postmortem la relación entre el alelo e4 y la depleción de acetilcolina en corteza frontal de 32 pacientes demenciados en relación a los controles. Ellos reportaron que aquellos homocigotos para el alelo e4 tenían un déficit mayor de acetilcolina y que el promedio de edad para los pacientes portadores de este alelo fue 7 veces menor que en los pacientes demenciados sin el alelo. Esta relación entre apoE-e4 y la función colinérgica cortical y subcortical puede explicar la falta de respuesta en pacientes que han progresado rápidamente a la demencia, a inhibidores de colinesterasa como la tacrina, aunque esto aún no ha sido claramente establecido⁹⁰.

El sistema colinérgico tiene también un papel importante en la modulación del electroencefalograma (EEG) y en la DSTA es característico un enlentecimiento en el EEG. Lehtovirta y Col.⁶¹ en un estudio de análisis del EEG en relación al genotipo de la apoE, reportó que pacientes demenciados portadores del alelo e4 tenían una mayor amplitud relativa de teta y una menor amplitud relativa de beta al EEG, que los controles o los demenciados sin el alelo e4, concluyendo que aquellos con el alelo e4 tienen una tendencia hacia un mayor enlentecimiento en el EEG espectral, lo que puede ser sugerente de diferencias en el grado de déficit en el sistema colinérgico entre estos subgrupos.

En investigación con neuroimagen funcional, Small y Col.¹¹¹ realizó un estudio con tomografía de emisión de positrones (TEP) en familiares de primer grado, no demenciados, de pacientes con DSTA y encontró que aquellos que tenían el alelo e4 presentaban una reducción significativa en el metabolismo cerebral de glucosa en zonas parietales y una mayor asimetría cerebral derecha-izquierda.

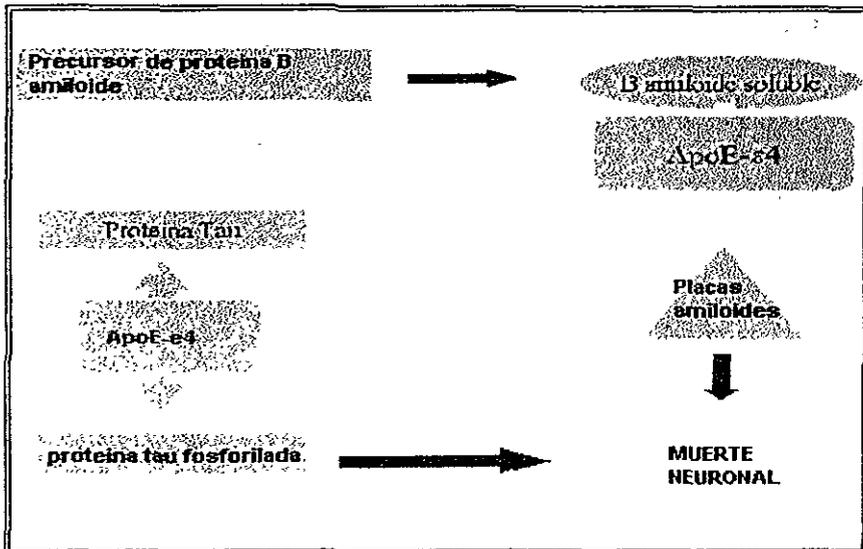
Este patrón de hipometabolismo cerebral, es característico de la DSTA y refleja la disminución de la actividad sináptica causada por una disminución o disfunción de las sinapsis. La presencia del alelo e4 se relaciona así, con un cambio en la actividad sináptica, lo que es congruente con su función en el metabolismo de los lípidos, ya comentada previamente⁹⁴.

De esta manera, el polimorfismo de la apoE, es uno de los principales contribuyentes a la heterogeneidad de la demencia senil de tipo Alzheimer, lo cual

puede tener también importantes implicaciones para las diferentes aproximaciones terapéuticas para este trastorno⁹⁵.

Por otro lado, es importante, dilucidar los mecanismos biológicos subyacentes a la asociación entre ApoE y la DSTA, especialmente la naturaleza y significado de la interacción entre ApoE y otros constituyentes de las placas seniles y marañas neurofibrilares, así como el efecto del polimorfismo de la apoE en la plasticidad neuronal. Estas investigaciones deberán ser integradas al estudio de los factores genéticos identificados, que incluyen la neurobiología y neuropatología de la proteína precursora de amiloide^{43, 50,118}, la proteína tau^{42,20} y las presenilinas 1 y 2⁶⁵.

FIGURA 4: Factores causantes de la muerte neuronal



Recientemente se ha investigado también la asociación entre el genotipo de la apoE y otros trastornos psiquiátricos como la depresión y la psicosis. Así por ejemplo, Zubenko y col¹³⁴, investigando la relación entre depresión mayor de inicio tardío y la aparición de demencia, postuló que el alelo e4 está elevado en pacientes ancianos deprimidos con alteración cognitiva y síntomas psicóticos, los cuales se han reportado que incrementan el riesgo de desarrollar DSTA. Sin embargo, no encontró la asociación esperada, con frecuencia de 0.11 para el alelo e4 en pacientes deprimidos y 0.13 en los controles, por lo cual concluye que este riesgo es independiente del genotipo de la apoE, lo mismo concluye Steffens y col¹¹⁵ en un estudio similar en gemelos con depresión de inicio tardío.

Finalmente, se deben, coordinar los estudios de investigación tanto básicos como clínicos para esclarecer el papel de la apolipoproteína E en la demencia, así como profundizar en la relación existente entre la presencia de un determinado alelo y las características clínicas predominantes en pacientes con síndrome demencial u otros trastornos psiquiátricos asociados ^{1,24}

Así también, las frecuencias de las variantes alélicas difieren en cada población^{25,40}, por lo que es necesario generar datos propios para estimar el riesgo asociado a demencia en la población mexicana.

Este estudio intenta ser una aproximación en este sentido, a la investigación de la asociación de la apolipoproteína E y las demencias, en México.

II. OBJETIVOS.

1. OBJETIVOS GENERALES

1.- Describir las características sociodemográficas y clínicas de pacientes con síndrome demencial y controles, de la población en estudio.

2.- Describir la frecuencia de los diferentes alelos del gen de la apolipoproteína E en pacientes con síndrome demencial y controles, de la población en estudio.

2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1.-Analizar la frecuencia de los alelos de la apolipoproteína E, en pacientes con síndrome demencial y sus variables: sexo, escolaridad y grupos de edad (7º,8º ,9º y 10º década de la vida).

2.- Analizar la asociación del alelo e4 de la apolipoproteína E en pacientes con síndrome demencial con: edad de inicio, antecedente familiar de demencia, y tipo de demencia (de acuerdo a la evaluación clínica)

III. MATERIAL Y METODOS

1. POBLACION A ESTUDIAR

Se estudiarán pacientes que acudan a la consulta externa de psiquiatría o se encuentren internados en el Hospital Español, tanto en salas periféricas como en otros servicios incluyendo el de psiquiatría, que sean derivados por sus médicos tratantes, que estén interesados en ser evaluados y que cumplan con los siguientes criterios de selección:

1.1 Criterios de Inclusión:

- a) Evaluación clínica consistente con síndrome demencial, de acuerdo a los criterios del DSM-III-R y CIE-10 (Tr. memoria, y afasia, apraxia, agnosia y/o alteración en funciones ejecutivas, que cause disfunción significativa a nivel social u ocupacional, y que represente un deterioro significativo del nivel de funcionamiento previo)
- b) Tiempo de evolución mínimo de 6 meses.
- c) Ausencia de datos clínicos o en las exploraciones complementarias que sugieran que el trastorno mental pudiera deberse a otra enfermedad cerebral o sistémica capaces de dar lugar a una demencia secundaria (Ej: hipotiroidismo, deficiencia de vit B12, hidrocefalia normotensa, VIH; etc), excepto enfermedad cerebrovascular.
- d) Mayores de 60 años. (OMS 1982)

- e) Con educación mínima de 6 años de escolaridad.
- f) Con informante confiable
- g) Ausencia de datos clínicos que sugieran que el trastorno mental pudiera deberse a un padecimiento psiquiátrico agudo (dependencia a sustancias, depresión, delirium, etc.)
- h) Que acepte voluntariamente participar en el estudio

Grupo control:

- a) Sin datos clínicos de síndrome demencial, corroborado por los instrumentos diagnósticos aplicados.
- b) Sin datos clínicos que sugieran que esta cursando con padecimiento psiquiátrico agudo (depresión, delirium)
- c) Mayores de 60 años
- d) Que acepte voluntariamente participar en el estudio

1.2 Criterios de exclusión:

Paciente con síndrome demencial que posterior a la aplicación de los instrumentos diagnósticos se compruebe que es secundaria a un padecimiento médico o psiquiátrico (enfermedades neurológicas, alcohol, deficiencia de vitaminas, etc), excepto la demencia de origen vascular.

2. PROCEDIMIENTO

La selección de pacientes incluyó residentes de las salas periféricas del Servicio de Geriatría, que aceptaron participar y que cumplieron los criterios de inclusión, tanto para caso, como control y a los pacientes derivados por los médicos tratantes para participar en el estudio.

El procedimiento consistió en una entrevista estructurada para recabar información general a *pacientes y familiares* y la aplicación de instrumentos para la evaluación cognitiva y funcional del anciano, que se detallan a continuación. Además de la determinación del genotipo de la apoE para cada *pacientes y control*.

2.1 Registro de información general: con datos de identificación personal, sociodemográficos, *antecedentes patológicos familiares y personales* relevantes, fecha de inicio de los problemas de memoria, presencia de síntomas depresivos, consumo de alcohol y toma de medicamentos. Incluyó una evaluación del diagnóstico clínico de síndrome demencial según los criterios diagnósticos del DSM-III-R y CIE-10

2.2. Evaluaciones médicas: Correspondiente al examen físico y neurológico de cada paciente y la descripción de exámenes de laboratorio y gabinete realizados recientemente, si se contaba con ellos en su expediente.

2.3 Instrumentos de evaluación:

1.- EXAMEN COGNOSCITIVO BREVE (MINI-MENTAL STATE EXAMINATION)

Folstein, 1975

El examen cognoscitivo breve (*Mini Mental State: MMS*) es un instrumento de fácil aplicación, utilizado para la detección de alteraciones cognoscitivas en sujetos ancianos o en pacientes con delirium o demencia³⁸. Se encuentra entre las escalas de evaluación cognoscitiva más ampliamente utilizadas y puede ser aplicado por médicos o por personal paramédico con o sin experiencia en salud mental. Consta de 11 preguntas y requiere de 5 a 10 minutos para su aplicación, por lo que su uso es práctico. Valora los siguientes aspectos del área cognoscitiva:

- 1.- Orientación
- 2.- Registro
- 3.- Atención y cálculo
- 4.- Evocación
- 5.- Lenguaje
- 6.- Lectura-escritura
- 7.- Praxias de construcción.

La primera sección requiere sólo de respuestas verbales relacionadas con la orientación, la memoria y la atención; su calificación máxima es de 21 puntos. La segunda parte de la prueba refiere a la ejecución de órdenes verbales o escritas, su

puntuación máxima es de 9 puntos. De esta forma, la puntuación total máxima es de 30 puntos²².

Gran parte de las investigaciones con este instrumento utilizan un punto de corte de 23 o 24 para evaluar la sensibilidad y la especificidad del instrumento como prueba diagnóstica para alteraciones cognoscitivas; los valores promedios son del 87% y 82% respectivamente. Una puntuación por debajo de 23 sugiere una alteración en la función cognoscitiva.

Su puntuación se correlaciona satisfactoriamente con los resultados del coeficiente intelectual del Wais, con la presencia de lesiones detectadas mediante la tomografía axial computarizada del cerebro y alteraciones electroencefalográficas, sin embargo es insensible a alteraciones leves, los niveles educativos afectan su ejecución y no es muy específico para separar diversos trastornos que se manifiestan en la patología neurológica³⁰

En México, el Grupo de Consenso para el Deterioro Cognoscitivo y Trastornos Demenciales de Fun-salud, que reúne expertos geriatras, neurólogos, psicólogas y psiquiatras, realizó algunas modificaciones a este examen, lo que mejoró su eficiencia y los puntajes de corte utilizados por ellos son:

23 puntos: deterioro cognoscitivo leve.

17 puntos: deterioro cognoscitivo moderado.

2.- EVALUACION NEUROPSICOLOGICA BREVE EN ESPAÑOL: NEUROPSI

F. Ostrosky-Solis, A. Ardila, M. Roseli, 1996.

Es un instrumento breve, confiable y objetivo que permite evaluar un amplio espectro de funciones cognoscitivas en pacientes de diferentes grupos de edad, psiquiátricos, neurológicos o con diversos problemas médicos. Incluye perfiles normados de calificación para la evaluación cognoscitiva de población analfabeta, para individuos con baja y alta escolaridad, así como por grupos de edad⁷⁹.

Este esquema fue diseñado para evaluar un amplio espectro de funciones cognoscitivas incluyendo áreas de atención y activación, memoria, lenguaje, aspectos viso-espaciales y visoperceptuales y funciones ejecutivas. La evaluación de cada una de estas áreas incluye técnicas que reflejan las características específicas de cada una de estas funciones. Así, por ejemplo, la memoria no sólo se evalúa en términos de la capacidad de repetir o de evocar palabras simples, sino que incluye pruebas relacionadas con la memoria semántica y episódica, así como pruebas que evalúan las etapas de codificación, almacenamiento y evocación de la información⁶.

Con el objetivo de poder diferenciar entre alteraciones corticales y subcorticales, se incluyó la evaluación del reconocimiento espontáneo y por claves de la información, y además se cuantifican el tipo de errores como intrusiones y perseveraciones. Entre los conceptos teóricos que se incluyeron para poder distinguir cuadros corticales de subcorticales está por ejemplo, el hecho de que en pruebas de memoria, los pacientes con compromiso subcortical, la alteración mayor se encuentra en la

evocación de la información, mostrando un patrón de ejecución inconsistente de una valoración a otra y obteniendo ganancias con la presentación de claves verbales. Mientras que los pacientes con compromiso cortical la mayor dificultad, se observa en el registro de nueva información y en una anomia marcada⁷. Por el contrario, defectos en la denominación y comprensión del lenguaje describen más una demencia cortical²⁷.

Evalúa las siguientes funciones:

- 1.- Orientación
- 2.- Atención y concentración
- 3.- Memoria
 - a) codificación
 - b) evocación
- 4.- Lenguaje
- 5.- Lecto-escritura
- 6.- Funciones ejecutivas
 - a) conceptualización
 - b) motoras

En población normal la duración aproximada para su administración es de 20-25 minutos, y en población con patología de 35-40 minutos. El sistema de calificación aporta datos cuantitativos y cualitativos. Se cuantifican datos crudos y se convierten en puntajes z. Con los datos independientes de cada habilidad cognoscitiva, se obtiene un perfil individual que señala las habilidades e inhabilidades del sujeto en

cada una de las áreas cognitivas evaluadas y nos permiten obtener el nivel de funcionamiento y grado de severidad de la alteración:

- 1.- normales
- 2.- alteraciones leves o limitrofes
- 3.- alteraciones moderadas
- 4.- alteraciones severas.

Normas: Este instrumento ha sido estandarizado en una muestra de 800 sujetos aparentemente sanos, hispanohablantes, entre 16 y 85 años. La muestra se estratificó de acuerdo a edad en 16 a 30 años, 31 a 50, 51 a 65 y 66 a 85 años y en cada rango de edad se incluyeron cuatro niveles educativos: 0 años de estudio, 1 a 4 años, 5 a 9 años y 10 a 24 años.

Confiabilidad prueba contra prueba: se administró a 20 sujetos cognitivamente intactos, dentro de un intervalo de tres meses. Aplicado y calificado por dos diferentes examinadores, la confiabilidad fue de 0.99. Estos datos indican que las respuestas y errores son estables y que no existen efectos de práctica o de deterioro en una población normal⁸⁰.

Validez de discriminación: Se examinó la sensibilidad del NEUROPSI a las alteraciones cognitivas que presentan varios grupos clínicos incluyendo: depresión, demencia, lupus eritematoso, esquizofrenia, alcoholismo, daño focal derecho e izquierdo.

Se comparó con el MMS, en 30 pacientes con lesiones neurológica documentada con TAC o RNM. El NEUROPSI identificó trastornos cognoscitivos en 28 pacientes, MMS en 16, e identificó alteraciones cognoscitivas en 12 pacientes que de acuerdo al MMS fueron normales⁸¹.

3.- ENEDAM: ENTREVISTA ESTRUCTURADA PARA EL DIAGNOSTICO DE DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER, DEMENCIA MULTIINFARTO Y DEMENCIAS DE OTRAS ETIOLOGIAS SEGUN EL DSM-III-R Y CIE-10. Zaudig, 1991.

El ENEDAM es un instrumento específicamente diseñado para el diagnóstico en pacientes con sospecha de demencia. Se apoya en los criterios clínicos del DSM-III-R y el CIE-10, evalúa la existencia de déficits cognitivos mediante la aplicación del MMS, permite una aproximación etiológica al diferenciar la demencia vascular de la degenerativa mediante la escala de Hachinski, y evalúa la severidad mediante los problemas en el desempeño social y cotidiano del paciente¹³².

Su aplicación es fácil (30 minutos) y se subdivide en dos partes: una entrevista clínica semi-estructurada y una prueba de realización estandarizada para evaluar la capacidad cognitiva, con 40 reactivos (un reactivo puede contener varias preguntas), que evalúan las siguientes áreas:

- 1.- Orientación, cálculo y copia.
- 2 - Memoria

3.- Habilidades cognoscitivas: deterioro del pensamiento abstracto, deterioro del juicio y deterioro de otras funciones superiores (afasia)

Las respuestas correctas se suman, con lo que se obtiene la tasa – ENEDAM – (SISCO), que va de 0 (trastorno cognitivo máximo) a 55 (sin deterioro cognitivo). La SISCO puede subdividirse en 10 subpuntuaciones sindrómicas, que se pueden usar independientemente para evaluar los resultados en áreas específicas, como orientación, memoria o juicio. En esta parte incluyen el MMS y una versión ampliada del mismo.

Además incluye una lista estructurada para el diagnóstico de demencia multiinfarto, que incluye la Escala de Hachinski^{46,37} y la Escala de Isquemia Modificada de Rosen⁹⁶. En esta sección se consideran, además, posibles cambios en la personalidad del sujeto y en su actividad social. También incluye un gradiente de severidad de demencia, una lista de trastornos médicos pasados y presentes, un resumen para las puntuaciones obtenidas y un sencillo algoritmo diagnóstico para demencia (DSM-III-R y CIE-10)

Moriñigo y Col.⁷² reportó en un estudio en población española, una elevada concordancia entre evaluadores en relación al diagnóstico de demencia, con valores de kappa de 0.64 a 0.95, estos valores fueron menores para la demencia multiinfarto (K= 0.64); para las demencias de tipo Alzheimer, el valor de K fue de 0.73 y para las demencias no especificadas de otro modo fue de 0.85.

Sosa y Col.(no publicado) realizó un estudio piloto en población mexicana para estandarizar el instrumento y adaptar la versión al idioma español .Se aplicó a 25 sujetos (22 mujeres y 3 hombres) con un promedio de edad de 77 años (64-88) pertenecientes a una casa de reposo de ancianos, los cuales no presentan deterioro cognitivo significativo. Todos tenían educación mínima de primaria. Las primeras entrevistas fueron realizadas por dos entrevistadores (psiquiatras) ciegos al diagnóstico clínico y obtuvo un valor de Kappa de 0.80 para demencia según criterios del DSM-III-R y 0.70 según criterios del CIE-10, y un coeficiente de correlacion interevaluadores de 0.71.

4.- IQCODE: CUESTIONARIO AL INFORMANTE PARA EL DECLINAMIENTO COGNITIVO EN EL ANCIANO. Jorm A, Jacomb P, 1989.

El IQCODE es un cuestionario para aplicar a un informante, sobre los cambios en el funcionamiento cognitivo cotidiano en el anciano durante los 10 años previos a la entrevista⁵⁴. Valora principalmente el declinamiento cognitivo, independiente de las habilidades pre-mórbidas del individuo. Este cuestionario cuantifica la magnitud del deterioro cognitivo del sujeto desde el punto de vista evolutivo, a diferencia de la mayoría de las pruebas cognitivas, que realizan una medición puntual de las capacidades mentales en un momento determinado, es decir en forma transversal.

Consta de 26 preguntas dirigidas a un informador próximo al anciano, sobre las variaciones experimentadas por éste en diversos aspectos relacionados con la memoria y la inteligencia a lo largo de los últimos 10 años. La puntuación de cada

pregunta oscila de 0 a 5 puntos (desde ha mejorado mucho (1) hasta ha empeorado mucho (5)). La puntuación se obtiene con el promedio de las respuestas. El punto de corte que mejor balancea sensibilidad y especificidad fué 3.60⁵³.

El estudio original, conducido en población australiana fué administrado a 613 informantes de la población general y a informantes de 309 pacientes demenciados. Un análisis de los componentes principales utilizando la muestra de población general, confirmó que este cuestionario solo mide un factor general de declinamiento cognitivo⁵².

El cuestionario tuvo una alta validez interna en la muestra de población general (alfa= 0.95) y una confiabilidad prueba-contra prueba razonable sobre un año, en la muestra de pacientes demenciados ($r= 0.75$). El puntaje total de los 26-items fué encontrado como un buen discriminador entre pacientes demenciado y población normal. La correlación con el nivel educacional fué pequeña ($r = 0.13$) indicando que la contaminación dada por la habilidad pre-mórbida es mínima.

Existe una versión abreviada de 17-items que demostró tener una mejor aplicabilidad en otras culturas (China, España) y ser mejor que el MMS como instrumento de tamizaje para demencia en una población con una gran variación en su nivel educacional⁴¹.

Morales y Col.⁷¹ realizó una adaptación española del instrumento, la que denominó Spanish-IQCODE (S-IQCODE). Evaluó en un estudio piloto en 68 sujetos mayores

de 65 años, la validez en la detección de demencia, frente a los criterios diagnósticos del DSM-III, y comparó su capacidad diagnóstica con el MMS. El S-ICQODE presentó una validez diagnóstica (sensibilidad de 86%, especificidad de 92%, valor predictivo positivo de 54% y valor predictivo negativo de 98%) superior al MMS. Una correlación con el diagnóstico de demencia también superior ($r=0.70$ versus $r=0.37$) y no presentó correlaciones significativas con la edad, escolaridad o la inteligencia previa.

Concluyó que el S-ICQODE mostró ser una prueba válida para la detección del deterioro mental leve, de mayor potencia diagnóstica que el MMS y menos contaminada que ésta por variables independientes como la edad y la escolaridad⁷¹.

2.4 Tipificación de los genotipos de apolipoproteína E.

Para el estudio genético a pacientes y controles que así lo consintieron, se obtuvo una muestra sanguínea de cada sujeto (10-20 ml) que se trasladó al Instituto Mexicano de Psiquiatría para el análisis del ácido desoxirribonucleico (ADN) en el Laboratorio de Genética Psiquiátrica. Estas muestras fueron obtenidas por punción venosa empleando tubos Vacutainer Becto-Dickinson ACD (con ácido cítrico dextrosa como anticoagulante), los cuales se almacenaron a ~ 70 °C hasta el momento de su procesamiento para obtener el ADN.

Se decidió emplear la técnica de extracción de ADN descrita por Kawasaki⁵⁶ debido a que es sencilla y se realiza con reactivos químicos comunes, empleados en bajas

cantidades. Para esta técnica se emplea un detergente no iónico (Tween 20) que a diferencia del duodecilsulfato de sodio (SDS), no inhibe la actividad de la Taq polimerasa en la RCP (Reacción en cadena de polimerasa), por lo que no se requiere el empleo de fenol para su eliminación. Por otra parte, se utilizó la técnica de RCP para amplificar el fragmento de ADN que contiene el polimorfismo en estudio. La pequeña cantidad de ADN necesaria para un análisis de RCP permite realizar un gran número de ensayos a partir de pocos milímetros de sangre disminuyendo las molestias de la toma de muestras para el paciente.

Extracción del ADN: De cada muestra se procesaron 100 μ l por duplicado en tubos Eppendorf de 2 ml. A cada tubo se agregó 1 ml de amortiguador TE (Tris 10 mM, EDTA 1 mM; pH 7.4); centrifugándose por 10 segundos a 10.000 revoluciones por minuto (rpm) en una microfuga Eppendorf 5415C. El sobrenadante fue descartado y la pastilla resuspendida en 1ml de TE, agitando vigorosamente con un vortex. Se centrifugó nuevamente la suspensión como en la primera ocasión, descartándose el sobrenadante. Este procedimiento se replicó tantas veces como fuera necesario (6-10 lavados) hasta obtener una pastilla nuclear blanca. Las muestras en que la pastilla permaneció rojiza después de 6 lavados, fueron descartadas. Finalmente, los núcleos se resuspendieron en 100 μ l de amortiguador de lisis, (que contiene la enzima proteincinasa K 100 μ g/ml; Tween 20 al 0.5% y buffer de PCR1x), se centrifugaron por unos segundos y se incubaron a 56 °C por 2 horas (o a 37 °C por toda la noche). La enzima fue inactivada al incubar la solución por espacio de 10 minutos a 95 °C; posteriormente esta solución fue centrifugada durante unos

segundos a 10.000 rpm. Las muestras fueron almacenadas a 4 °C, hasta el momento de su uso.

Determinación de los genotipos: Estos polimorfismos se pueden detectar con oligonucleótidos iniciadores (primer) y amplificación de secuencias específicas por medio de RCP. Las secuencias de los oligonucleótidos utilizados como secuencias iniciadoras fueron sintetizados comercialmente (Oligosys, USA) y usados sin purificación adicional, a partir de lo descrito en Wenham y Col, en 1991¹²⁹. Las secuencias de los primers fueron:

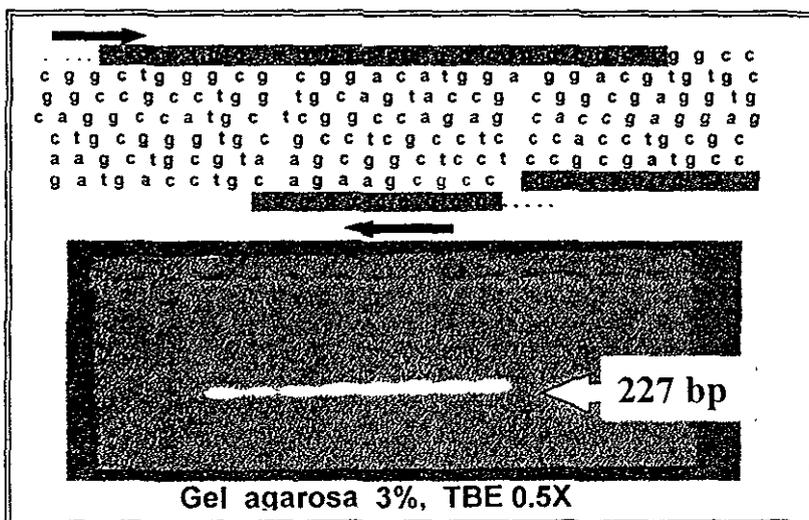
Primer F

5' TCC AAG GAG CTG CAG GCG GCG CA 3'

Primer R

5' ACA GAA TTC GCC CCG GCC TGG TAC ACT GCC 3'

FIGURA 5: Amplificación por RCP de la apolipoproteína E



La reacción de amplificación se realizó al término de la obtención de todas las muestras de sangre del estudio, esto fue entre los meses de mayo y junio de 1998. Se tomó 5µl de cada muestra extraída por el método de Kawasaki (aproximadamente 200 ng) y se mezcló con:

	µl	Concentración
final		
Buffer 10xII (Perkin Elmer)	2.5	IX
MgCl ₂	0.75	0.75 mM
DMSO 100%	2.5	10%
H ₂ O	6.65	-
Primer F	2.5	1µM
Primer R	2.5	1µM
DNTP mix 2nM	2.5	200uM
AmpliTaq polimerasa (5U/ml)	0.1	0.5U

Volúmen final de la reacción : 25µl

Se utilizaron microtubos diseñados especialmente para el sistema de amplificación GeneAmp PCR 9600 de Perkin Elmer. Para cada muestra se tomaron los 5µl de ADN más 5µl se agua tridestilada y desionizada. Posteriormente se añadieron 15 µl de la mezcla de reacción (preparada previamente y que contiene el resto de los reactivos a la concentración adecuada). En cada ensayo se incluyó un tubo que contenía todos los reactivos, excepto el ADN templado (control negativo). Si en este se encontraba alguna amplificación se desechaba la muestra ya que podía tratarse de una contaminación que hubiera afectado también al resto de los tubos. El ensayo

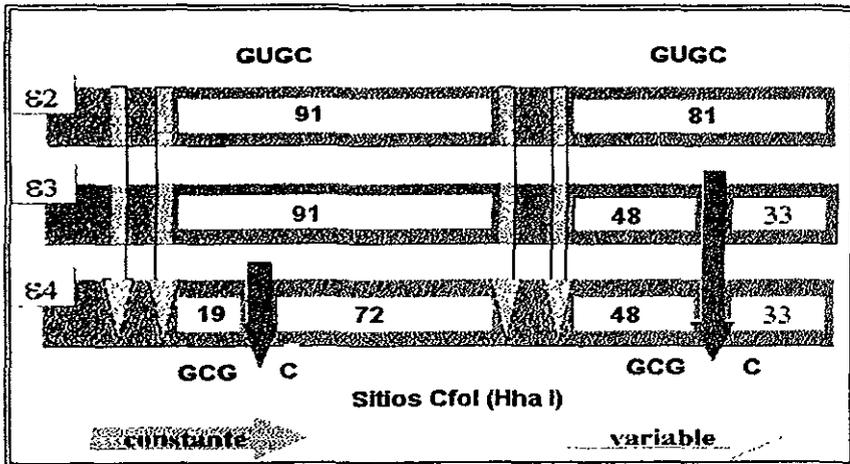
consistió en el paso de desnaturalización del ADN a 96°C durante 2 minutos y a 94°C durante 3 minutos, seguido por 40 ciclos con tres temperaturas:

- a) 94°C por 30 segundos Desnaturalización
- b) 65°C por 30 segundos Hibridación con los primers
- c) 72°C por 90 segundos Extensión

Se finalizó la reacción en el paso de extensión a 72°C por 5 minutos

Para comprobar si la amplificación se había llevado a cabo y si el fragmento amplificado era el adecuado, se corrieron en un gel de agarosa al 2.5%, 5µl del producto de la RCP de cada tubo. Esta electroforesis se realizó a 70 voltios durante 20 minutos. La reacción produjo un amplicon de 227 pares de base el cual contiene los sitios el polimorfismo de la apoE (ver figuras 6 y 7).

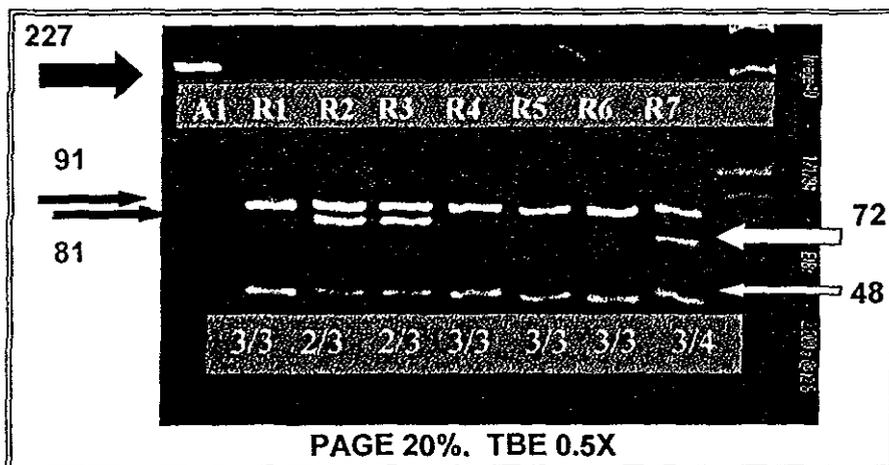
FIGURA 6: Polimorfismo de la Apolipoproteína E



Digestión del producto de RCP: Se tomaron 14 µl de cada ADN amplificado para incubarlo con 12 U de la enzima de restricción CfoI (Boehringer) a 37°C por toda la noche. La mitad de este producto fue mezclada con 5µl de una solución de cargado (loading buffer) que contenía formamida, colocándose en carriles de un gel de poliacrilamida al 20% no desnaturalizante. La electroforesis se realizó a 220-250 voltios por 4 a 5 horas. (aproximadamente 11-12 cm del inicio). Para evitar la formación de artefactos (bandas "sonrientes") debido al calentamiento de la placa, se colocó un ventilador eléctrico frente al aparato durante el procedimiento. Se tiñeron posteriormente los gels con bromuro de etidio y se observaron los genotipos bajo luz ultravioleta.

El método utilizado fue adaptado según lo reportado originalmente por Wenham¹⁰⁰, sin embargo la descripción de las condiciones de la reacción no son descritas lo suficiente. En particular no informan sobre la concentración de MgCl₂ que emplearon. Se utilizó entonces una concentración final estándar de 1.5 mM, sin embargo fue evidente la presencia de varias bandas no específicas además de la esperada. Después de varios ensayos, se preparó la solución "maestra" de forma que la concentración final de cloruro de magnesio fuera de 0.75 mM, para ello se utilizó el amortiguador de enzima 10X (Perkin Elmer II, el cual no contiene magnesio). El uso de esta concentración de MgCl₂ dió una banda única muy intensa, la cual fue evidente con solo correr en el gel un par de microlitros de la solución.

FIGURA 7: Genotipos de la Apolipoproteína E



2.5 Análisis de Datos.

Una vez evaluados todos los sujetos, se elaboró una base de datos en la que se capturaron cada uno de los reactivos del cuestionario de registro de información general y la calificación para cada uno de los reactivos y de los instrumentos aplicados (ENEDAM, IQCODE Y NEUROPSI). Se capturaron todas las variables registradas en Excel 97 y se procedió a la descripción y análisis de la información obtenida, empleando el programa estadístico SPSS.

En cuanto a los procedimientos estadísticos empleados, en una primera etapa se realizó un análisis descriptivo de las características sociodemográficas y médicas más sobresalientes de la población en estudio en números absolutos y relativos, contrastándolos por sexo cuando se consideró necesario.

Posteriormente se continuó con el análisis descriptivo, consignando promedio y desviación estándar (ds), de las calificaciones totales obtenidas de los instrumentos aplicados para cada grupo (demenciados y controles).

Se determinó la frecuencia de alelos y genotipos de la apoE para cada grupo y se realizó un análisis comparativo utilizando la prueba de χ^2 y la prueba exacta de Fisher (cuando el tamaño de la muestra era muy reducido). Se estimó la probabilidad de que un paciente tenga un síndrome demencial, si es portador del alelo e4, mediante la razón de momios (odd ratio), con un intervalo de confianza de 95%

2.6 Arquitectura del estudio

Según Feinstein³⁵ tomando en cuenta:

- a) El propósito del estudio: sus objetivos generales corresponden a un nivel descriptivo y los objetivos específicos contemplan propósitos comparativos.
- b) El tipo de agente en estudio, de la sección comparativa es de proceso
- c) Por la ubicación del agente: se trata de un escrutinio.
- d) Por su estatus temporal: es un estudio transversal

Los grupos de investigación tienen componentes heterodémicos

IV. RESULTADOS

1.- DESCRIPCION DE LA POBLACION EN ESTUDIO

De la evaluación de los pacientes asilados en las salas periféricas del Hospital Español, se identificaron 80 pacientes para ser incluidos en el estudio, de los cuales 71 aceptaron participar; además se incluyó a 10 pacientes de la consulta externa de geriatría y psiquiatría, los cuales fueron derivados por sus médicos tratantes. Una paciente del grupo de demenciados fue eliminada por información incompleta (Cuadro 1).

CUADRO 1: Población en estudio

CATEGORIA	NUMERO
EVALUABLES	90
REHUSARON	9
ELIMINADOS	1
TOTAL	80

De los 80 sujetos cuyos resultados serán presentados, 54 son mujeres (67.5%) y los 26 restantes son hombres (32.5%) en una relación de 2:1, a favor de las primeras. En el cuadro 2 se presenta su distribución por sexo y edad.

CUADRO 2: Distribución de pacientes demenciados y controles, por sexo y edad.

	DEMENCIADOS (n = 38)	CONTROLES (n = 42)
SEXO (H/M)	14/24	12/30
EDAD (AÑOS)*	83.2(6.57)	81.6(8.86)

* Promedio y desviación estándar

El rango de edad fue de 60 a 97 años, con un promedio de edad para la población total de 82.3 ± 7.85 años; para las mujeres de 83.3 ± 6.94 y para los hombres de 80.4 ± 9.32 . En el grupo de pacientes demenciados el promedio de edad fue de 83.2 ± 6.6 años y para los controles fue de 81.6 ± 8.9 años.

El promedio de edad de inicio del síndrome demencial para el grupo de casos fue de 82.5 años (rango de 70 a 95 años).

De acuerdo a la distribución por grupos de edad (Cuadro 3), La mayoría de la población se encontraba en la novena década de la vida (72.5%), menos de la cuarta parte (22.5) pertenecían a la octava década de la vida y sólo un 5% tenían entre 60 y 70 años.

CUADRO 3: Distribución de pacientes y controles por grupos de edad y sexo.

GRUPOS DE EDAD	DEMENCIADOS				CONTROLES				TOTAL	
	HOMBRES		MUJERES		HOMBRES		MUJERES			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
60-69	0	0	0	0	3	25.0	1	3.3	4	5
70-79	4	28.6	4	16.7	4	33.3	6	20.0	18	22.5
80 Y >	10	71.4	20	83.3	5	41.7	23	76.7	58	72.5
TOTAL	14	100	24	100	12	100	30	100	80	100

En relación al estado civil, la mayoría eran viudos (62.5%), el 17,5 % eran solteros seguidos por los casados (16.25%) y el resto divorciados (3.75%) y en el grupo de controles, se presentó un mayor porcentaje de mujeres solteras (cuadro 4)

CUADRO 4: Distribución de pacientes y controles por estado civil y sexo.

ESTADO CIVIL	HOMBRES				MUJERES				TOTAL	
	DEMENCIADOS		CONTROLES		DEMENCIADOS		CONTROLES			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
CASADO	7	50	2	16.6	2	8.3	2	6.7	13	16.25
VIUDO	7	50	6	50.2	18	75	19	63.3	50	62.5
DIVORCIADO	0	0	2	16.6	1	4.2	0	0	3	3.75
SOLTERO	0	0	2	16.6	3	12.5	9	30.0	14	17.5

La distribución de la población por nacionalidad, correspondió a 37.5% de origen mexicano y 62.5% español, con una leve predominancia de españoles en el grupo control.

CUADRO 5: Distribución de pacientes y controles según su nacionalidad.

NACIONALIDAD	DEMENCIADOS	CONTROLES
MEXICANO/ESPAÑOL	15/23	15/27

En el cuadro 6, se presenta la distribución por años de escolaridad y sexo. El promedio de años de escolaridad para la población total fue de 8.95 ± 2.86 años.

Para el grupo de pacientes demenciados, el promedio de escolaridad fue de 9.24 ± 3.0 años y para los controles de 8.69 ± 2.67 años. Aquí se observa que más de la mitad de la población (61.25%) recibió instrucción básica, (6 a 9 años de escolaridad) y la otra mitad tenían 10 o más años de escolaridad. De la población total, sólo un 11.25% recibió educación por más de 12 años. Al analizar esta variable por sexo, no se observó una diferencia marcada, excepto para las mujeres del grupo control, quienes tenían una frecuencia menor para el grupo de escolaridad mayor a 12 años. (3.3%)

CUADRO 6: Distribución de pacientes y controles según años de escolaridad y sexo

ESCOLARIDAD	DEMENCIADOS				CONTROLES				TOTAL	
	HOMBRES		MUJERES		HOMBRES		MUJERES			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
6-9 años	6	40	16	69.5	7	58.3	20	66.7	49	61.25
10-12 años	5	33.4	5	21.8	3	25.0	9	30	22	27.5
>12 años	4	26.6	2	8.7	2	16.7	1	3.3	9	11.25

En el siguiente cuadro, se resumen algunas características médicas generales de ambos grupos. Se observa una clara diferencia en el tiempo promedio de institucionalización, con un promedio para la población total de 4.38 años, con un rango muy amplio que va de 1 a 18 años. El promedio para los demenciados es de 3.21 ± 2.57 y para los controles de 5.43 ± 3.9 años.

El promedio de enfermedades crónicas y de medicamentos para cada grupo fue muy similar. Al respecto, las enfermedades más frecuentemente observadas fueron: hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad ácido-péptica y cabe mencionar que se observó una mayor frecuencia de antecedente patológico personal (APP) de depresión en el grupo de demenciados (42.1%), que en los controles (33.3%), aunque ninguno cursaba con una depresión mayor al momento de la entrevista. En cuanto a los medicamentos, el uso de benzodiazepinas se observó en el 42.1% de los pacientes demenciados y en 66.6% de los controles.

El antecedente heredo-familiar (AHF) de demencia fue reportado en 11 pacientes en el grupo de demenciados y solo en 3 pacientes en el grupo control.

CUADRO 7: Características médicas generales de pacientes demenciados y controles.

CARACTERÍSTICAS MÉDICAS GENERALES	DEMENCIADOS	CONTROLES
TIEMPO INSTITUCION (AÑOS)*	3,21(2.57)	5.43(3.9)
Nº ENF CRONICAS *	2.71(1.75)	3(1.4)
Nº FARMACOS*	5.03(1.99)	5.52(2.56)
APP DEPRESION**	16(42.1)	14(33.3)
AHF DEMENCIA**	11(28.9)	3(7.14)

* Promedio y desviación estándar

**Número y porcentaje

Los promedios de las calificaciones obtenidas en los instrumentos *aplicados para ambos grupos*, se observan en el cuadro 8, donde se puede constatar como era de esperarse, un mejor desempeño para los controles, en todas las pruebas.

CUADRO 8: Promedio de calificaciones en MMS, ENEDAM (SISCO), NEUROPSI e IQCODE en demenciados y controles

INSTRUMENTOS	DEMENCIADOS		CONTROLES	
	PROMEDIO	DE	PROMEDIO	DE
ENEDAM (MMS)	15.5	4.1	24.4	2.1
ENEDAM (SISCO)*	28.0	6.7	41.6	5.9
NEUROPSI	58.0	12.8	80.3	10.8
IQCODE	4.3	0.4	3.5	0.1

DE: desviación estándar.

* Calificación máxima 55: sin deterioro cognitivo

En el cuadro 9 se observa la distribución de los pacientes demenciados, de acuerdo al diagnóstico de demencia según el DSM-III-R y CIE-10 (Demencia Senil tipo Alzheimer, Demencia Multi-infarto y de otras Etiologías), en una gran proporción de estos casos, estos diagnósticos fueron corroborados por otros estudios realizados al paciente o por observaciones en el expediente clínico. La mayor frecuencia fue para la DSTA en 29 pacientes (76.3%) y luego la demencia multi-infarto en 8 pacientes (21.1%) y un paciente con diagnóstico de demencia de cuerpos de lewy.

CUADRO 9: Distribución por diagnóstico según ENEDAM del grupo con síndrome demencial

TIPO DE DEMENCIA	N	%
Demencia tipo Alzheimer	29	76.3
Demencia multi-infarto	8	21.1
Demencia de otra etiología	1	2.6
Total	38	100

2.- DISTRIBUCION DEL GENOTIPO DE LA APOLIPOPROTEINA E

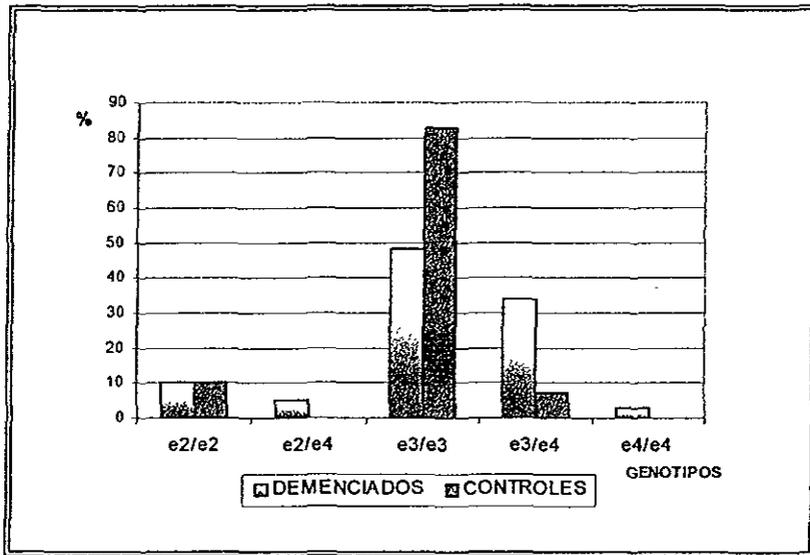
Una comparación de las frecuencias para los seis genotipos de la ApoE entre los casos y controles (ver cuadro 10) demostró una diferencia significativa entre ambos grupos ($\chi^2 = 14.539$, con 4 grados de libertad, $p = 0.006$). El genotipo e3/e3 fue el más frecuente en ambos, el genotipo e3/e4 se observó con mayor frecuencia en el grupo de pacientes demenciados que en los controles (34,2% y 7.1% respectivamente) y el único sujeto homocigoto para e4, correspondió a un caso de demencia. No se encontró genotipos homocigotos para e2/e2.

CUADRO 10: Distribución de demenciados y controles según frecuencias del genotipo apoE

GRUPO	Nº	e2/e2	e2/e3	e2/e4	e3/e3	e3/e4	e4/e4	P
DEMENCIADOS	38	0(0)	4(10.4)	2(5.2)	18 (47.6)	13 (34.2)	1(2.6)	0.006
CONTROLES	42	0(0)	4 (9.5)	0 (0)	35 (83.4)	3 (7.1)	0(0)	
TOTAL	80	0(0)	8(10.0)	2 (2.5)	53(66.25)	16(20.0)	1(1.25)	

(número y porcentaje)

FIGURA 8: Distribución porcentual del genotipo de la apoE en paciente demenciados y controles.



De acuerdo a la distribución por alelos, observamos en el siguiente cuadro que, el alelo 3 fue el más frecuente en ambos, aunque claramente mayor en el grupo control (91.6% vs 69.7%), el alelo 2 y el alelo 4 se observaron con mayor frecuencia en el grupo de demenciados

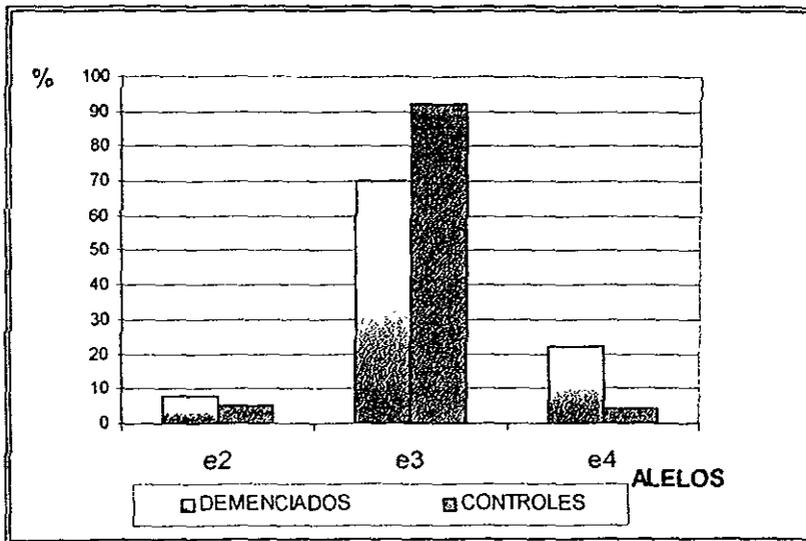
Los individuos portadores de uno o más alelos e4 fueron con mayor frecuencia *pacientes demenciados* (22.4%vs 3.6%). Por otro lado, genotipos con al menos un alelo e2 fueron más frecuente en el grupo de *pacientes demenciados* que en los controles, con una frecuencia de 7.9% para los primeros y 4.8% para los

segundos. La frecuencia de los tres alelos también difiere significativamente entre ambos grupos ($\chi^2 = 14.266$, con 4 grados de libertad, $p = 0.000$).

CUADRO 11: Distribución de frecuencias de los alelos en pacientes y controles.

ALELO	DEMENCIADOS		CONTROLES		P
	N	%	N	%	
2	6	7.9	4	4.8	0.000
3	53	69.7	77	91.6	
4	17	22.4	3	3.6	

FIGURA 9: Distribución porcentual de los alelos de la apoE en demenciados y controles



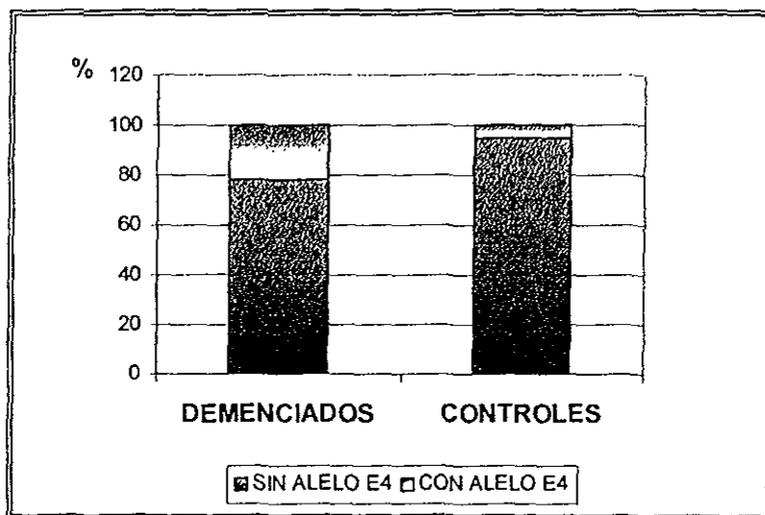
En cuanto a las características clínicas generales, los pacientes demenciados, portadores del alelo e4 eran mas jóvenes y tenían una edad de inicio menor de su padecimiento que los pacientes portadores de alelo 3. No se observó diferencias importantes en el promedio del MMS o en los años de escolaridad.

CUADRO 12: Características clínicas de pacientes demenciados de acuerdo a los diferentes genotipos de la ApoE.

CARACTERÍSTICAS CLINICAS	4/4	3/4	3/3 o 3/2
Hombre/Mujer	1 mujer	7/8	15/7
Edad (años)	81	81.3 ± 6.77	84.5 ± 6.39
Edad de inicio	76	81.7 ± 8.3	83.4 ± 6.5
Educación	6	9.3 ± 3.1	9.4 ± 3.0
MMS	8	15.9 ± 4.19	15.6 ± 3.7

La proporción de los genotipos que contienen al menos un alelo e4 es mayor en los pacientes con demencia que en los no demenciados (figura 10); con un riesgo mayor, estimado por la razón de momios, de tener un síndrome demencial si es portador de uno o más alelos e4 (OR= 7.78, 95%, Intervalo de confianza = 2.5-23.9)

FIGURA 10: Distribución porcentual de los genotipos de la apoE que contienen al menos un alelo e4 en pacientes demenciados y controles.



Por otro lado, de acuerdo al valor esperado para los diferentes alelos según la distribución en la población total, y considerando el tamaño de la muestra se realizó la estimación del porcentaje de cada genotipo y sus límites de confianza inferior y superior. Según esta estimación (ver cuadro 13) el genotipo que se relaciona mas fuertemente con la presencia de demencia en esta población es el 3/4, debido a que presenta un porcentaje de frecuencia mayor (81,2%) y un intervalo de confianza mas estrecho (55-94) en relación a los otros genotipos, lo que significa una menor incertidumbre en relación a la medición, sin embargo esto deberá ser confirmado en estudios con un mayor número de pacientes.

CUADRO 13: Estimación del porcentaje de demenciados dada la combinación de los diferentes alelos

Alelos	Total	Demenciados	%poblacion	% D/Aij *	LCI**	LCS***
e2e3	8	4	10	50	18	82
e2e4	2	2	5	100	8	99
e3e3	53	18	65	33.9	23	49
e3e4	16	13	20	81.2	55	94

* Porcentaje de la relación demencia y cualquiera de los genotipos dados.

** LCI: Limite de confianza inferior

***LCS: Limite de confianza superior

3.- ANALISIS DE LA ASOCIACION DEL ALELO e4 CON ALGUNAS CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LOS PACIENTES DEMENCIADOS.

En el siguiente cuadro observamos una relación significativa del alelo e4 en pacientes demenciados ($p=0.003$) con el antecedente familiar de demencia, en familiares de primer o segundo grado. No se encontró una asociación significativa entre el alelo e4 en los pacientes demenciados y las características de sexo, edad de inicio de la demencia y la edad.

CUADRO 14: Comparación de pacientes demenciados con o sin el alelo e4, según el antecedente familiar de demencia

Pacientes demenciados	Con alelo e4	Sin alelo e4	p
Antecedente familiar de demencia	9	2	0.003
Sin antecedente familiar de demencia	7	20	

V.- DISCUSION Y CONCLUSIONES

La muestra seleccionada para el presente estudio, corresponde a una población peculiar en México. Constituida en su mayoría por españoles residentes en México ($n = 52$) y un segundo grupo, de mexicanos socios de la beneficencia española ($n=28$), los cuales por políticas de la Institución, deben tener familiares de primer o segundo grado de origen español, por lo que no se puede generalizar su descripción a población general mexicana. Sin embargo dadas las características de factibilidad para el estudio, por tratarse de una población cautiva y a que genéticamente es una de las etnias preponderantes en México, decidimos llevar a cabo este estudio que a su vez nos permitirá sentar un precedente en este campo, con la posibilidad de brindar bases, para otros estudios posteriores.

La población en estudio se caracteriza por tener un promedio de edad mayor a la mexicana, cuya distribución por grupos de edad se concentra en la 7ª década de la vida (Censo General de Población y Vivienda,90), en cambio en este estudio se concentra en la novena, además corresponden a individuos institucionalizados por largos períodos de tiempo, mas frecuentemente mujeres, viudas, con una escolaridad básica, conociendo que un 35% de la población mexicana es analfabeta (INEGI), en esta población el promedio de años de escolaridad fue de 8, con un minimo de 6 años de escolaridad. Además portadores de una serie de padecimientos cronicos y constantemente medicados.

La selección de estos pacientes y sus controles se realizó en base a criterios clínicos (DSM-III-R, DSM-IV y CIE-10) y neuropsicológicos (MMS, NEUROPSI, ICQODE) para el diagnóstico de la presencia o ausencia de demencia, se dividió de acuerdo a éstos, en dos grupos: casos y controles. La mayoría de los pacientes portadores de un síndrome demencial, tenían además evaluaciones periódicas de sus médicos tratantes, exámenes de laboratorio y gabinete recientes e incluso en un grupo de ellos se contó además con tomografía de emisión de positrones de fotón único, lo que permitió ampliar aun más la evaluación de diagnóstico en estos pacientes.

Como parte de los resultados se confirmó la asociación, ya reportada por diversos autores, entre el síndrome demencial y el alelo e4 de la apoE. *Esto puede reflejar como una variante funcional del gen de la Apolipoproteína E es implicada en la demencia (la isoforma E4), la cual se asocia a una susceptibilidad particular para la DSTA de inicio tardío*¹⁷

El grupo de demenciados y sus controles fueron similares en algunas de sus características demográficas como: *edad y escolaridad. Sin embargo las frecuencias de los genotipos de la apoE en estudios realizados en otros países, en población general, difiere de acuerdo a la edad (generalmente se trata de estudios con población mas joven) y en este estudio preponderantemente corresponde a personas en la 8 y 9 década de la vida. Los siguientes son estudios similares en relación a los promedios de edad de los casos y controles.*

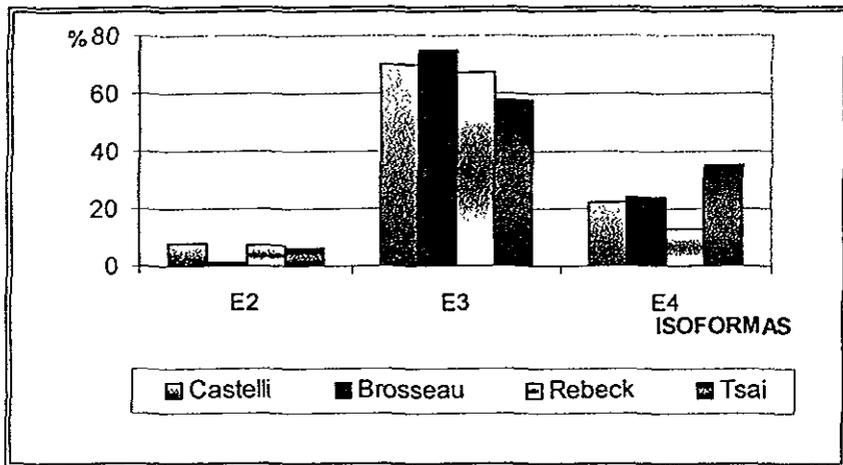
Brosseau y Col¹⁷ en un estudio en población francesa mayor de 65 años, con promedios de edad de 83.5 (\pm 7.3) años para los pacientes demenciados (n = 36) y de 80.0 (\pm 8.2) para los controles (n = 38), encontró una frecuencia en controles de 5% para el alelo e4, 80% para el alelo e3 y 15% para el e2, y en demenciados de 24% para e4, 75% para e3 y 1% para e2, lo que es concordante con nuestra muestra. (ver cuadro 15)

Otras investigaciones previas^{93,123} reportaron la asociación del alelo e4 con demencia de inicio tardío, tanto en la demencia tipo Alzheimer esporádica, (sin antecedente heredo-familiar de demencia) como en la familiar⁸³, al respecto, aunque el tamaño de la muestra es pequeña en esta población, encontramos también una diferencia estadísticamente significativa (p=0.000)

CUADRO 15: Distribución de las frecuencias de los alelos de la apoE entre estudios similares, en población demenciada y controles.

ESTUDIOS SIMILARES	Edad	e2		e3		e4	
	x	CASOS	CONTROL	CASOS	CONTROL	CASOS	CONTROL
Este estudio (38/42)	82	0.08	0.05	0.70	0.92	0.22	0.04
Brosseau (36/38)	82	0.01	0.15	0.75	0.80	0.24	0.05
Rebeck (30/28)	93	0.07	0.10	0.67	0.82	0.13	0.03
Tsai (77/77)	80	0.06	0.11	0.58	0.76	0.35	0.13

FIGURA 11: Distribución porcentual de las frecuencias de las isoformas de la ApoE entre estudios similares, en población demenciada.



Rebeck⁹³ estudió en pacientes nonagenarios, la frecuencia de los diferentes genotipos, postulando que la frecuencia de e4 en ancianos muy viejos, cognitivamente normales, debería ser menor a la de una población más joven (22-71 años). Encontró que la frecuencia del alelo e4 fue significativamente menor (0.04 vs 0.14; $p < 0.05$) y la del alelo e2, fue similar (0.7). En pacientes nonagenarios demenciados, fue de 0.13 (4 veces mayor que la de los pacientes nonagenarios no demenciados), sin embargo es menor a la reportada en pacientes demenciados mas jóvenes (0.28-0.40). En estos estudios, e4 se mantuvo entre 13 a 24%, excepto en el estudio de tsa en la clínica mayo, que reportó una frecuencia de e4 mayor a la esperada (35%).

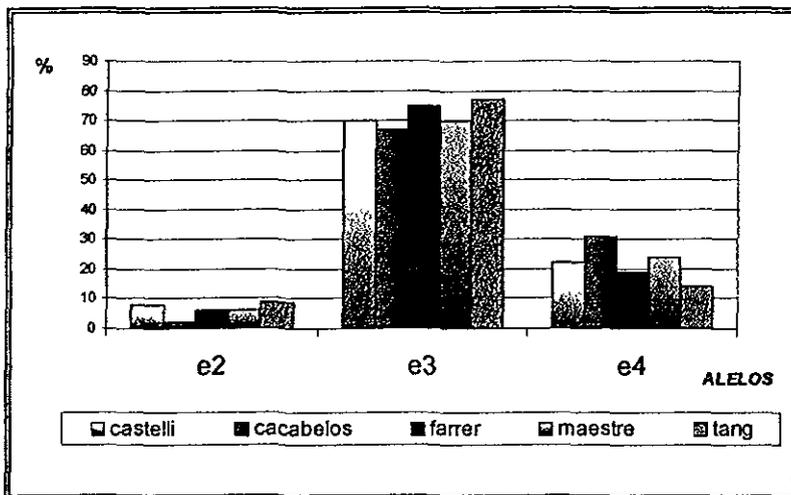
Respecto a la etnicidad, la asociación entre la apoE-e4, y DSTA ha sido examinada primariamente en población blanca de Estados Unidos y Europa^{20,34} luego se ha

extendido en diferentes poblaciones: finlandeses, nigerianos, africanos-americanos³¹ etc. Datos obtenidos en estudios en comunidad sugieren que la apo-e4 no se asociaba con DSTA en africanos-americanos, y en grupos pequeños, se observó que la DSTA en hispanos aparece en una proporción intermedia entre estos y la población blanca. Mestre⁶⁶ en un estudio comunitario en Manhattan reportó un incremento del riesgo de padecer DSTA de 5 veces en africanos-americanos, hispanos y blancos homocigotos para e4, y en todos los grupos étnicos, la frecuencia del alelo e4 fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que en los controles. En esta misma línea de investigación Tang¹²⁰ en un estudio prospectivo a 5 años, de un total de 1079 individuos sin demencia, reportó un riesgo mayor para desarrollar demencia en la población blanca con riesgo relativo(RR) de 2.5 (95% IC, 1.1-6.4), no así en africanos-americanos (RR, 1.0; 95% IC, 0.6-1.6) o hispanos (RR 1.1, 95% IC, 0.7-1.6), reportando las frecuencias de cada genotipo entre aquellos que desarrollaron demencia y los que no, no encontrando diferencias en las frecuencias entre hispanos demenciados y controles.

CUADRO 16: Distribución de las frecuencias de los alelos de la ApoE en pacientes demenciados y controles en estudios realizados en hispanos.

ESTUDIOS	e2		e3		e4	
	CASOS	CONTROL	CASOS	CONTROL	CASOS	CONTROL
Este estudio	0.08	0.05	0.70	0.92	0.22	0.04
Cacabelos, Beyer	0.02	0.03	0.67	0.82	0.31	0.13
Farrer	0.06	0.07	0.75	0.82	0.19	0.11
Maestre	0.06	0.03	0.70	0.84	0.24	0.12
Tang	0.09	0.08	0.77	0.77	0.14	0.15

FIGURA 11: Distribución porcentual de las frecuencias de los alelos de la ApoE en estudios en hispanos, en población demenciada.



En un estudio de Cacabelos y Col.²¹ la frecuencia de los genotipos en población española es la siguiente: 2/3, 4.3% para demenciados y 5.1% en controles, 2/4 con 0.5% en demenciados y 1.7% en controles, 3/3, con 46.5% en demencia y 69.5% en controles, 3/4 36.2% en demencia y 22.6% en controles 4/4, 12.4% en demencia y 1.1% en controles. En nuestro estudio estas diferencias son similares pero algo menores entre demenciados y controles.

CUADRO 17: Frecuencia relativa de los genotipos APOE mas prevalentes en la enfermedad de Alzheimer según su estadio clínico en la población española (Cacabelos,96)

TIPO ALZHEIMER	3/e3	e3/e4	e4/e4
Temprano	47.8	31.1	17.8
Tardío	45.3	41.1	7.4
Controles sanos	69.5	22.6	1.1

El papel de la genética en DSTA es evidente. En este sentido, se ha establecido la participación de, al menos tres genes en la DSTA de inicio temprano: el de la proteína precursora de amiloide, el de la presenilina 1 y el de la presenilina 2, sin embargo, en la demencia de inicio tardío esto es menos claro. En esta línea de investigación, el alelo e4 de la apolipoproteína E se ha identificado como un factor de riesgo para la DSTA de inicio tardío. Numerosos estudios de casos-controles y familiares lo han confirmado, con un cálculo estimado de un incremento en el riesgo en los portadores heterocigotos, de 2.2 veces hasta 4.4. veces y para los homocigotos de 5,1 a 17.9 veces^{73,48}. Aunque algunas personas con el alelo 4 jamás desarrollarán un deterioro cognitivo significativo. Este riesgo y su prevalencia puede variar en diferentes grupos étnicos y también depende del número de alelos 4 que tiene el individuo. Entonces, ¿cuál es la utilidad de esta prueba genética?

Roses⁹⁸ comenta en una de sus publicaciones, que así como los niveles séricos de lípidos se han asociado al incremento en el riesgo de presentar un infarto al corazón y que basado en décadas de estudios epidemiológicos se han generado una serie de recomendaciones en relación a su prevención, en donde los tratamientos farmacológicos y dietas específicas son de mucha utilidad, en la DSTA, aunque estos factores de riesgo son claramente identificables, no se cuenta con claras alternativas terapéuticas por el momento, que permitan validar el uso de pruebas genéticas como predictoras de riesgo en individuos sin la enfermedad. Por otro lado, la susceptibilidad genética puede ser de mayor utilidad en el diagnóstico diferencial, y su uso será mucho más importante en la medida que se cuenten con terapias farmacológicas más efectivas. Es por lo tanto importante aclarar el uso actual de la

prueba para apoE, si el objetivo es el diagnóstico diferencial su uso es aconsejado en pacientes con un síndrome demencial reconocible clínicamente, en cambio si se utilizara como predictor, se aconsejaría su uso en población de riesgo, y se considera un riesgo estimado, que sería útil si existiesen medidas preventivas disponibles³³, aun así existe la posibilidad de que el individuo no curse con su sintomatología antes de que fallezca por cualquier otra causa⁹⁹

En un estudio de Saunders¹⁰³ en pacientes demenciados a los que luego se les realizó necropsia, encontró una especificidad de 100% para el diagnóstico de DSTA, sensibilidad de 75% un valor predictivo positivo de 100% y un valor predictivo negativo de 42%. Sin embargo, la especificidad, varía en otros estudios, entre 80 a 91%^{75,98} Kakulas⁵⁵ reportó en su serie de pacientes autopsiados una sensibilidad de solo 46% y atribuyó esta diferencia a que el promedio de edad de su muestra era mayor 82.2 (DS 8.8 años) y que los pacientes portadores de e4 podrían haber fallecido antes por enfermedad coronaria, además reportó una especificidad en este grupo de 100%. Sin embargo, el alelo e4 también se presenta con mayor frecuencia en otros tipos de demencia como: Demencia del lóbulo frontal¹¹⁶, Enfermedad de Cuerpos de Lewy (35%)⁴⁹ y enfermedad de Pick y enfermedad de Creutzfeldt-Jacobs, siendo estas menos claras que la demencia vascular (21-46%)¹¹⁶, por lo que a pesar de ser claramente un factor de riesgo para DSTA, se observa también una frecuencia elevada en otros trastornos demenciales.

Post y Col⁹¹ en un estudio con un grupo de expertos; a propósito de esta controversia en su uso, y sus consideraciones éticas, concluyen que solo en casos

claramente de riesgo como del tipo autosómico dominante de inicio temprano se justifica su utilización en sujetos asintomáticos de riesgo, como predictor de la posibilidad de heredar la enfermedad³³, en cambio en otros asintomáticos no se justifica su uso. Y que en pacientes sintomáticos, se utilizará en aquellos en que permitiera aclarar el diagnóstico o porque se encuentran en estudios específicos. Debe evitarse su introducción prematura como prueba genética y sus posibles consecuencias en población general.⁹¹

Diversas líneas de evidencia indican que la apoE podría estar relacionada directamente con la patofisiología de la DSTA. Primero, la apoE está implicada en la regeneración y remielinización del nervio periférico. Segundo el producto del gen de la apoE ha sido detectado en placas seniles y marañas neurofibrilares en pacientes demenciados. Finalmente la ApoE tiene una unión altamente específica con el péptido β -A4, una de las principales proteínas de las placas seniles⁵¹. Dado el conocimiento de las diferentes propiedades bioquímicas entre las isoformas de la ApoE, la 4 puede presentar un alterado metabolismo en el sistema nervioso. Por el contrario las isoformas E3 y E2 pueden tener un efecto protector en las enfermedades neurodegenerativas, previniendo la acumulación anormal de este producto degenerado, aunque los reportes en ocasiones son contradictorios^{128, 86}

La inconsistencia en ocasiones entre la neuropatología presente y la severidad de la demencia, podría ser explicada por la coexistencia de la DSTA con otras enfermedades del SNC. Al respecto, se ha reportado la frecuente comorbilidad de la

demencia vascular con DSTA^{119,122}, en estos casos es coincidente la DSTA con la presencia de infartos cerebrales y pobre funcionamiento cognitivo, el cual es mas evidente si el infarto es subcortical. La relación entre accidente vascular cerebral, DSTA y apoE fue estudiada por Slioter y Col¹¹⁰, que reportó que existe riesgo mayor para desarrollar demencia en aquellos pacientes portadores de alelo e4 (2 veces para heterocigotos, y 7 veces para homocigotos) que aquellos sin el alelo, lo que habla de una relación entre la enfermedad vascular y la demencia desde el punto de vista genético, en este sentido Beyer¹¹, en un estudio en población española concluye que la presencia del alelo e4 en demencia vascular representa un factor de vulnerabilidad que puede tener un efecto patológico bajo otras influencias negativas endógenas o exógenas (factores de riesgo vascular, genético o medioambiental)

En conclusión, la presencia del alelo e4 del gen de la apoE parece ser un factor de riesgo para el síndrome demencial en pacientes mayores de 60 años, lo que deberá ser verificado en estudios con poblaciones de mayor tamaño y de origen mexicano. Además, sería deseable contar con estudios a nivel de población general mexicana lo que nos orientaría con mayor precisión al tipo de asociación que se presenta entre el alelo e4 de la apoE y la demencia.

Otros estudios son necesarios para clarificar la fisiopatología de esta asociación como un intento de abordar el padecimiento con otras alternativas terapéuticas. Es importante en ese sentido continuar potenciando la detección temprana del síndrome demencial utilizando todos los apoyos para el diagnóstico diferencial de las

demencias; desde una exhaustiva evaluación clínica hasta el uso de otros medios que nos permitan incrementar el poder predictivo, como son: neuroimagen funcional, instrumentos breves de evaluación cognitiva y validados en nuestra población y eventualmente se incluirá también la determinación del genotipo de la apolipoproteína E.

VI. BIBLIOGRAFIA

- 1 Aizawa Y, Fukatsu R, Takamaru Y y cols. Amino-terminatus truncated apoE is the major species in amyloid deposits in Alzheimer's disease-affected brains: a possible role for apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Brain Research* 768: 208-214, 1997
- 2 Albert S, Gurland B, Maestre G, Jacobs D, Stern Y, Mayeux R. APOE genotype influences functional status among elderly without dementia. *Am J Med Genet*, 60:583-7, 1995
- 3 Amouyel P, Vidal O, Launay J y cols. The apoE alleles as major susceptibility factors for Creutzfeldt-Jacob Disease. *Lancet*, 344: 1315-1318, 1994.
- 4 American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Working Group on ApoE and Alzheimer Disease. Statement on use of Apolipoprotein E Testing for Alzheimer Disease. *JAMA*, 274: 1627-1629, 1995.
- 5 Arai H. ApoE gene in Parkinson's disease with o without dementia. *Lancet*, 334: 889, 1994
- 6 Ardila A, Ostrosky-Solis F, Canseco E. Esquema del diagnóstico neuropsicológico. Universidad Pontificia Javeriana Bogotá, 1981.
- 7 Ardila A, Ostrosky-Solís F. Diagnóstico del daño cerebral. Enfoque neuropsicológico. México. Trillas, 1991
- 8 Benjamin R, Leake B, y cols.. (letter). Protective effect of apoE e2 in AD. *Lancet*, 344: 473, 1994.
- 9 Basun H, Grut M y cols. ApoE e4 and disease progression in patients with late-onset Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 183: 32-34, 1994.

- 10 Beyer K, Lao J, Cacabelos R. Molecular genetics and genotyping in Alzheimer's disease. *Annals of Psychiatry*, 6:173-187, 1996.
11. Beyer K, Lao J, Anton J, Cacabelos R. Different implications of ApoE e4 in AD and vascular dementia in the spanish population. *Alzheimer's Research*. 2: 215-220, 1996.
- 12 Bird T. Apolipoprotein E genotyping in the diagnosis of Alzheimers disease: A cuestionary view. *Ann Neurol*, 38: 2-4, 1995.
- 13 Blacker D, Haines J, Rodes L, Terwedow H y cols. ApoE-4 and age at onset of Alzheimer's disease: The NIMH Genetics Initiative. *Neurology*, 48: 139-147, 1997.
14. Bockxmeer F, Mamotte C. Apolipoprotein e4 homocigozity in young men with coronary heart disease. *Clin. Genet.*, 36: 183-188, 1989.
15. Bockxmeer F. ApoE and ACE genes: impact on human longevity. *Nature genetics*, 6: 4-5,1994.
- 16 Breitner J, Weish K. Genes and recent development in the epidemiology of Alzheimer's disease and related dementia. *Epidemiol Rev*, 17: 39-47, 1995.
17. Brousseau T, Legrain S, Berr C y cols. Confirmation of the e4 allele of the apoE gene as a risk for late-onset Alzheimer disease. *Neurology*, 44: 342-344.
- 18 Brugke K y cols. The role of alterations in free radical metabolism in mediating cognitive impairments in Down's Syndrome. *Exs*. 62: 190-198, 1993.
19. Cacabelos R, Lao J, Beyer K, Alvarez X, Maside F. Genetic testing in Alzheimer's disease: ApoE genotyping and etiopathogenic factors. *Meth Find Exp Clin Pharmacol*, 18 (suppl. A): 161-179, 1996.
- 20 Cacabelos R. Diagnosis of Alzheimer's disease: defining genetic profiles

- (genotype vs phenotype). *Acta Neurol Scand*, suppl 165: 72-84, 1996.
- 21 Cacabelos R, Rodriguez B, Carrera C y col. ApoE-related frequency of cognitive and non-cognitive symptoms in dementia. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 18: 693-706, 1996
 - 22 Cokcrell R, Folstein M. Mini Mental State Examination (MMSE). *Psychopharmacol Bull*, 24(4): 689-690, 1988.
 - 23 Corder E, Saunders A, Strittmatter W y cols. Gene dose of ApoE e4 and the risk of AD in late onset families. *Science*, 261: 921-923, 1993.
 - 24 Corder E, Saunders A, Rish N y cols. Protective effect of apoE e2 for late onset AD. *Nature Genetics*, 7: 180-184, 1994.
 25. Cruz C, Camarena B, Mejia J y cols. The dopamine D2 receptor gene taq A1 polymorphism and alcoholism in a Mexican Population . *Archives of Med Res*, 26(4): 421-426, 1995.
 - 26 Cumming A, Robertson F. Polymorphism at the apoE locus in relation to risk of coronary disease. *Clin. Genet*, 25: 310-313, 1984.
 27. Cummings J, Benson D, Subcortical Dementia: Review of an Emerging Concept. *Arch Neurol*, 41: 874-879, 1984.
 - 28 Chartier M, Crawford F, Houlden H y cols. Early-onset AD caused by mutations at codon 717 of the B-amyloid precursor protein gene. *Nature*, 353: 844-846, 1991.
 29. Davignon J, Gregg R, Sing C. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis*, 8: 1-21, 1988.
 - 30 Dick J, Guiloff R, and Stewart A. Mini Mental State Examination in neurological patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 47: 496-499,

1984.

31. Duara R, Barker W, Lopez-Alberola R y cols. Alzheimer's Disease: Interaction of apoE genotype, family history of dementia, gender, education, ethnicity, and age of onset. *Neurology*, 46: 1575-1579, 1996.
32. Evans D, Beckett A, Field T, Feng L y cols. ApoE e4 and incidence of Alzheimer disease in a community population of older persons. *JAMA* 277:822-824, 1997.
33. Farlow M. Alzheimer's disease: Clinical implications of the apoE genotype. *Neurology*, 48 (5 suppl 6): S30-4, 1997
34. Farrer L, Cupples A, Haines J, Hyman B, Kukull W, Mayeaux R y col. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. *JAMA* 278: 1349-1356, 1997.
35. Feinstein AR. Clinical Epidemiology the architecture of clinical research. W.B. Saunders Philadelphia: 1995.
36. Feskens E. ApoE e4 and cognitive decline in elderly men. *BMJ*, 309: 1202-1206, 1994.
37. Fisher P, Jellinger K, Gatterer G, Danielczyk W. Prospective neuropathological validation of Hachinski's Ischaemic Score in dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiat*, 1991, 54: 580-583.
38. Folstein M, Folstein S, McHugh P. "Mini Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res*, 12: 189-198, 1975.
39. Frisoni G. Association of apolipoproteinE e4 with vascular dementia. *JAMA*, 271: 1317, 1994.

- 40 Frisoni G, Geroldi C, Bianchetti A, Binetti G, Trabucchi M. The gain of apoE genotyping to separate patients with AD from normal individuals: relevance to community studies. *Dementia*, 7: 336-342, 1996.
41. Fuh J, Teng K, Lin M y cols. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) as a screening tool for dementia for a predominantly illiterate chinese population. *Neurology*, 45: 92-96, 1995.
42. Garruto V, Brown P. Tau protein, aluminium and AD. *Lancet*, 343: 989, 1994.
- 43 Goate A, Chartier-Harlin M, Mullan M, Brown J y cols. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familiar AD. *Nature*, 349: 704-706, 1991.
44. Goedert M, Srittmatter W, Roses A. Risky apolipoprotein in brain. *Nature*, 372: 45-46, 1994.
45. Goldman J, Lucian C. Aging of the brain. *Dementia of Alzheimer's type*. Principles of neural science. 3th edition. Connecticut, Apleton and Lange 1991.
46. Hachinski V, Iliff L, Zilhka E y cols. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol*, 32: 632-637. 1975.
47. Hallman M, Boerwinkle E, Saha N y cols. The apoE polymorphism: A comparison of allele frecuencies and effects in nine populations. *Am J Hum Gene*,. 49:338-349, 1991.
48. Henderson A, Eastel S, Jorm A, Mackinon A, Korten A, Christensen H, Croft L, Jacomb P. Apolipoprotein E allele e4, dementia , and cognitive decline in a population sample. *Lancet*, 346: 1387-1390. 1995.
- 49 Helisalmi S, Linnaranta K, Lehtovirta M y col. Apolipoprotein E polymorphism

- in patients with different neurodegenerative disorders. *Neurosci Lett*. 205: 61-64, 1996.
- 50 Hyman B, Tanzi R. Molecular epidemiology of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 19: 1283-1284, 1995.
- 51 Hyman B, Gomez-Isla T, Rebeck G y cols. Epidemiological, clinical, and neuropathological study of apolipoprotein E genotype in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 802: 1-5, 1996
52. Jorm A, Korten E. Assessment of cognitive decline in the elderly by informant interview. *Br J Psychiatry*, 152: 209-213, 1988.
- 53 Jorm A, Jacomb P. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med*, 19: 1015-1022, 1989
54. Jorm A, Scott R, Cullen J, Mackinnon A. Performance of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) as a screening test for dementia. *Psychol Med*, 21: 785-790, 1991.
- 55 Kakulas B, Wilton S, Fabian V, Jones T. ApoE genotyping in diagnosis of Alzheimer's disease. *Lancet*, 348:483-484, 1996.
- 56 Kawasaki E. Sample preparation from blood, cells, and other fluids, in PCR protocols: A guide to method and applications. M Innis, D Gelfand, J Sninsky, T White. Academic Press, Inc San Diego, EEUU, 146-152, 1991.
57. Katzman R. Alzheimer's Disease. *N Eng J Med*, 314: 964-72. 1986.
- 58 Koller W, Glatz S, Hubble J y cols. Apolipoprotein E genotypes in Parkinson's disease with and without dementia. *Ann Neurol*, 37: 242-245, 1995.
- 59 Kosik K. Alzheimer's disease: A cell Biological Perspective. *Science*, 256: 780-

783, 1992

- 60 Lehtovirta M, Laakso M, et al. Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobe in Alzheimer patients with different apolipoprotein E genotypes. *Neurosci*, 67: 65-72, 1995.
61. Lehtovirta M, Partanen J, Koinonen M, Soininen H y cols. Spectral analysis of EEG in Alzheimer's Disease: Relation to apoE polymorphism. *Neurobiology of Aging*, 17: 523-526, 1996.
- 62 Lendon C, Ashall F, Goate A. Exploring the etiology of Alzheimer disease using molecular genetics. *JAMA* 277: 825- 831. 1997.
- 63 Lendon C, Talbot C, Craddock N y cols. Genetic association studies between dementia of the Alzheimer's type and three receptors for apolipoprotein E in a caucasian population. *Neurosci-Lett*. 22: 187-90, 1997.
- 64 Levy-Lahad E, Wijsman y cols. A familial Alzheimer's disease locus on Chromosome 1. *Science*, 269: 970-977, 1995.
65. Lopera F, Ardila A, Martinez A, y cols. Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. *JAMA*, 277: 793-799, 1997.
- 66 Maestre G, Ottman R, Stern Y y cols. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: Ethnic variation in genotypic risks. *Ann. Neurol*, 37: 254-259, 1995.
- 67 Mahley R. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*. 240: 622-630, 1988.
68. Matthews D y cols. ApoE and CNS injury. *Brain Res*, 115: 1-41, 1976.
- 69 Mayeux R, Stern Y, Tatemichi O y cols. The apoE e4 allele in patients with AD. *Ann Neurol*, 34: 752-754, 1993.

70. Medvedev Z. Repetition of molecular-genetic information as a possible factor in evolutionary changes of life span. *Exp. Gerontol.* 7: 227-238, 1972.
71. Morales J, González J, Del Ser T, Bermejo F. Estudio de validación del S-IQCODE: la versión española del Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly. *Arch de Neurobiol*, 55(6): 262-266, 1992.
72. Moriñigo A, Zaudig M, Mittelhammer J, Hiller W y cols. Descripción y validez "test-retest" de la ENEDAM. Una entrevista estructurada para el diagnóstico de demencia de tipo Alzheimer, Multi-infart, y de otra etiología (ENEDAM) según la CIE-10 y el DSM-III-R. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr*, 1990, 18(6): 396-402.
73. Morrison M. Alzheimer disease research comes of age. The pace accelerates. *JAMA*, 277: 837-839, 1997.
74. Murphy G, Taylor J, Kraemer H y cols. No association between apoE-e4 and rate of decline in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 154: 603-608, 1997.
75. Nalbantoglu J, Gilfix B, Poirier J y col. Predictive value of ApoE genotyping in AD: Results of in autopsy series and in analysis of several combined studies. *Ann Neurol*, 36: 889-895, 1994.
76. Nicolini H, Ortega H, De la Fuente JR. Aspectos bioquímicos y etiopatogénicos de la demencia senil de tipo Alzheimer. *Acta Piquiat. Psicol. Amér. Lat.*, 34: 343-348, 1988.
77. Noguchi, Murakami K, Yamada N y cols. Apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. *Lancet*, 342: 737, 1993.
78. Norrman J, Brookes A, Yates C, St. Clair D. ApoE genotype and its effect on duration and severity of early and late onset AD. *Br J Psychiatry*, 167: 533-

536, 1995.

- 79 Ostrosky-Solís F, Ardila A, Roselli M. Exámen neuropsicológico básico en español: *NEUROPSI*. Laboratorios Bayer S.A. México, 1994.
- 80 Ostrosky-Solís F, Ardila A, Roselli M. Brief neuropsychological evaluation for spanish speaking subjets. *Int J Neuropsychol*, 1997. In press
81. Ostrosky-Solís F, Casteñeda M, López G, Ortiz X. Detección temprana de la demencia a través del NEUROPSI: Evaluación cognoscitiva del envejecimiento normal y patológico. *Neuropsychologia Latina*. 1997
- 82 Payami H, Montee K, Kaye J y cols. Alzheimer's disease, apolipoprotein E4, and gender (letter). *JAMA*, 271: 1316-1317, 1994.
83. Payami H, Grimslid H, Oken B y cols. A prospective study of cognitive health in the elderly (Oregon Brain Aging Study): effects of family history and apoE. *Am J Hum Genet*, 60: 948-956, 1997.
- 84 Pairitz G, Larson E, Goddard K y cols. Influence of ApoE genotype on the transmission of AD in a community-based sample. *Am J Hum Genet*, 58:191-200, 1996.
- 85 Petersen R, Smith G, Ivnik R y cols. ApoE Status as a predictor of the development of AD in memory-impaired individuals. *JAMA*, 273: 1274-1278, 1995.
- 86 Plassman B, Welsh-Bohmer K, Bigler E. ApoE e4allele and hippocampal volume in twins normal cognition. *Neurology*, 48: 985-9, 1997
87. Polvikoski T, Sulkava R, Haltia M y cols. Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of B-amyloid protein. *N Engl J Med*, 333: 1242-7, 1995.
- 88 Poirier J, Davignon J, Bouthillier D y cols. ApoE polymorphism and Alzheimers'

- disease. *Lancet*, 342, 697-699, 1993.
- 89 Poirier J. ApoE in animal models of CNS injury and in AD. *TINS*, 17: 525-530, 1994.
- 90 Poirier J y cols. Apolipoprotein E allele as a predictor of cholinergic déficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Pro. Natl. Acad. Sci*, 92: 12260-64, 1995.
- 91 Post S, Whitehouse P, Binstock R, Bird T, Eckert S, Farrer L y cols. The clinical introduction of genetic testing for Alzheimer disease. An ethical Perspective. *JAMA*, 832-836, 1997.
- 92 Rebeck W, Reiter J, Strickland D, Hyman B. ApoE in Sporadic Alzheimer's disease: allelic variation and receptor interactions. *Neuron*, 11:575-580, 1993.
93. Rebeck W, Perls T, West H y cols. Reduced apoE e4 in the oldest old Alzheimer's patients and cognitively normal individuals. *Neurology*, 44: 1513-1516, 1994.
- 94 Reiman E, Caselli R, Yung L y cols. Preclinical evidence of AD in persons homozygous for the e4 allele for apolipoprotein E. *N Eng J Med*, 334: 752-758,1996.
95. Richard F, Helbecque N, Neuman E y cols. ApoE genotyping and response to drug treatment in Alzheimer's disease. *Lancet*, 349: 539, 1997.
96. Rosen W, Terry R, Fuld P, Katzman R, Peck A. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementia. *Annals of Neurol*, 7: 486-488, 1980.
- 97 Roses A, Stirttmatter W, Pericak Vance M y cols. Clinical application of apolipoprotein E genotyping to Alzheimer disease. *Lancet*, 343: 1564-1565,

1994.

- 98 Roses A. ApoE genotyping in the differential diagnosis, not prediction, of Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 38: 6-14, 1995.
- 99 Roses A. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. A rapidly expanding field with medical and epidemiological consequences. *Ann N Y Acad Sci*, 802: 50-7, 1996
- 100 Rubinstein D. ApoE: A review of its roles in lipoprotein metabolism, neuronal growth and repair and as a risk factor for Alzheimer's disease. *Psychol Med*. 25: 223-229, 1995.
101. Saunders A, Strittmatter W, Schmechel D y cols. Association of apoE allele e4 with late-onset familial and sporadic AD. *Neurology*, 43: 1467-1472, 1993.
- 102 Saunders A, Schmechel K, Breitner J y cols. ApoE e4 distributions in late-onset AD and in other amyloid-forming diseases. *Lancet*, 342: 710-711, 1993.
- 103 Saunders A, Hulette C, Welsh F, Bohmer K y cols. Specificity, sensitivity, and predictive value of apolipoprotein E genotyping for sporadic Alzheimer's disease. *Lancet*, 348: 90-93. 1996.
- 104 Schächter F, Faure-Delanef I, Guénot F y cols. Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci. *Nature Genetics*, 6: 329-32, 1994.
- 105 Schellenberg G, Bird, Wijsman E y cols. Genetic Linkage evidence for a familial AD locus on Chromosome 14. *Science*, 1992, 258: 668-671.
- 106 Schellenberg G y cols. ApoE and DSTA. *Am J Hum Genetic*, 54:631, 1994.
- 107 Schemmchel y cols. Increased amyloid B-peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of ApoE genotyping to Alzheimer's disease. *Pro Natl Acad Sci*, 90: 9649-9653, 1993.

108. Sherrington R, Rogaeu E, Liang Y y cols. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial AD. *Nature*, 375: 754-760, 1995.
109. Sing C, Davignon J. ApoE and cholesterol transport protein. *Am. J. Hum. Genet*, 37: 268-285, 1985.
110. Slioter A, Ming-Xin T, van Duijn C, Stern Y y cols. ApoE e4 and the risk of dementia with stroke. A population-based investigation. *JAMA*; 277: 818-821. 1997.
111. Small G, Mazziotta J, Collins M, Baxter L y cols. ApoE type 4 allele and cerebral glucose metabolism in relatives at risk for AD. *JAMA* 273: 942-947, 1995.
112. Sobel E, Louhija J, Davanipour Z y cols. Lack of association of apoE allele e4 with late-onset AD among Finnish centenarians. *Neurology*, 45:903-907, 1995.
113. Soininen H, Riekkinen P. Apolipoprotein E, memory and Alzheimer's disease. *TINS*, 19: 224-228, 1996.
114. St George-Hyslop P y cols. Genetic evidence for a novel familial Alzheimer disease locus on chromosoma 14. *Nature Genetics*, 2: 330-334, 1992.
115. Steffens D, Plassman B, Helms M, Welsh-Bohmer K, Saunders A, Breitner J. A twin study of late-onset depression and apoE e4 as a risk factor for Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 41:851-856, 1997.
116. Stevens M, van Duijn C, Knijff P y col. Apo E gene and sporadic frontal lobe dementia. *Neurology*, 48: 1526-1529, 1997.
117. Strehle B, Hirsch G y cols. Codon restriction theory of aging and development. *J. Theor. Biol*, 33: 429-474, 1971.
118. Strittmatter W, Saunders A, Schmechel D y cols. ApoE: High-avidity binding to

- B-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial AD. *Proc Natl Acad Sci USA*. 90:1977-1981, 1993.
119. Sulkava R, Kainulainen K, Verkkoniemi A y cols. APOE alleles in Alzheimer's disease and vascular dementia in a population aged 85+. *Neurobiol Aging*, 17: 373-6, 1996.
- 120 Tang M, Stern Y, Marder K, Bell K y col. The APOE-ε4 allele and the risk of Alzheimer disease among african americans, whites and hispanics. *JAMA*, 279: 751-755, 1989.
- 121 Talbot C, Lendon C, Craddock S y cols.(letter). Protection against AD with apoE e2. *Lancet*, 343: 1432-1433, 1994.
- 122 Treves T, Bornstein N, Chapman J y cols. ApoE e4 in patients with Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 10: 189-91, 1996
- 123 Tsai M, Tangalos E, Petersen R y col. Apolipoprotein E: Risk factor for AD. *Am J Hum Genet*. 54: 643-649, 1994
- 124 Tsuang D, Raskind J, Peskind E, Schellenberg G, Bird T. The effect of apolipoprotein E genotype on expression of an autosomal dominant schizophreniform disorder with progressive dementia and neurofibrillary tangles. *Biol Psychiatry*, 45: 191-195. 1997
- 125 Van Broeckhoven. Presenilins and Alzheimer disease. *Nature Genetics*, 11:230-232, 1995.
126. Van Duijn C, De Knijff P, Cruts M y cols. Amyloid precursor protein gene mutation in early-onset AD. *Lancet*, 335: 978-979, 1991.
- 127 Van Duijn C, Hendriks L, Cruts M y cols. ApoE-ε4 allele in a population-based study of early-onset AD. *Nature Genetics*, 7: 74-78, 1994.

- 128 Van Duijn C, De Knijff P, Wehnert A y cols. The apoE e2 allele is associated with an increased risk of early-onset Alzheimer's disease and a reduced survival. *Ann neurol*, 37: 605-610, 1995.
- 129 Wenham P, Price W, Blundell G. Apolipoprotein E genotyping by one-stage PCR. *Lancet*, 337, 1158-1159, 1991.
130. Wragg M y cols. Genetic association between intronic polymorphism in presenilin-1 gene and late-onset Alzheimer's disease. *Lancet*, 347: 509-512, 1996.
131. Wilson P, Myers R, Larson M, Ordovas J, Wolf P, Schaefer E. ApoE alleles, dyslipidemia, and coronary heart disease. *JAMA*, 272: 1666-1671, 1994.
132. Zaudig M, Mittelhammer J, Hiller W y cols. SIDAM – Structured Interview for the diagnosis of Dementia of the Alzheimer type, Multi-infarct dementia and dementias of the other aethiology according to ICD-10 and DSM-III-R. *Psychol Med*, 1991, 21: 255-236.
133. Zerr I. ApoE in CJD. *Lancet*, 345: 68-69, 1995.
134. Zubenko G, Henderson R, Stiffler S y cols. Association of the ApoE-e4 allele with clinical subtypes of late life depression. *Biol Psychiatry*, 1008-1016. 1996

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

ANEXO 1: ENTREVISTA CLINICA

PACIENTE No: _____ **INICIALES:** _____ **FECHA:**
_____ (d/m/a)

NOMBRE: _____
DIRECCION: _____
TELEFONO: _____

FECHA DE NACIMIENTO: EDAD: _____ (años) **SEXO:** Masculino
____ / ____ / ____ (d/m/a) Femenino

ESTADO CIVIL	CUIDADOR PRINCIPAL	LUGAR DE RESIDENCIA
<input type="checkbox"/> Casado	<input type="checkbox"/> Cónyuge	<input type="checkbox"/> Casa propia
<input type="checkbox"/> Viudo	<input type="checkbox"/> Otro familiar	<input type="checkbox"/> Casa familiar/amigo
<input type="checkbox"/> Separado-divorciado	<input type="checkbox"/> Amigo/a	<input type="checkbox"/> Residencia Geriátrica
<input type="checkbox"/> Soltero	<input type="checkbox"/> Profesional	<input type="checkbox"/> Otro (Especificar) _____
<input type="checkbox"/> Vive en pareja (sin matrimonio)	<input type="checkbox"/> Otro (Especificar) _____	
<input type="checkbox"/> Desconocido		

NACIONALIDAD: _____ **NUMERO DE HIJOS:** _____
NACIONALIDAD PADRES: _____
NACIONALIDAD ABUELOS: _____

AÑOS DE EDUCACION: _____ **PROFESION :** _____
OCUPACION ACTUAL: _____

CUIDADOR (Nombre/relación con el paciente):

DIRECCION: _____
TELEFONO: _____

FAMILIAR (Nombre/relación con el paciente):

DIRECCION: _____
TELEFONO: _____

PACIENTE No: _____
_____ (d/m/a)

INICIALES: _____

FECHA: _____

ANTECEDENTES FAMILIARES:

- Síndrome de Down
- Depresión
- Demencia. Tipo: _____
- Tr. Cardiovasculares. Tipo: _____
- Otros Psiquiátricos _____
- Otros Médicos: _____

ANTECEDENTES PERSONALES

- Ninguna
 - Enfermedad cardíaca. ¿De qué tipo?
 - Ataque cardíaco
 - Insuficiencia cardíaca
 - Dolor torácico recurrente al ejercicio
 - Arritmia
 - Bypass coronario
 - Otros _____
 - Hipertensión arterial
 - Diabetes
 - Epilepsia
 - Enfermedad tiroidea (especificar _____)
 - Cáncer (especificar _____)
 - Traumatismo craneal
 - Fecha aprox _____ (mes/año)
 - Duración de pérdida de conciencia, si hubo: min. horas días
 - Enfermedad renal
 - Enfermedad hepática
 - Sífilis, SIDA, HIV (especificar _____)
 - Enfermedad del SNC (Parkinson, EM, tumor..)
 - Enfermedad pulmonar (bronquitis crónica, enfisema..)
 - Pérdida importante de la vista o audición
 - Síndrome de Down
 - Enfermedad psiquiátrica (especificar _____)
 - Otras enfermedades, alergias, accidentes o intervenciones quirúrgicas.
Especificar _____
 - Ha ingresado a un hospital más de dos días, en los últimos 10 años.
Motivo(s) _____
-

PACIENTE No: _____
_____ (d/m/a)

INICIALES: _____

FECHA: _____

ANTECEDENTES DE LA ALTERACION COGNITIVA/DEMENCIA

El paciente tiene problemas de memoria. (olvido citas, perderse..)

Estos problemas de memoria le afectan sus actividades diarias.

¿Tiene algunos de los siguientes síntomas?:

- alteración del lenguaje
- cambios en la personalidad (conducta)
- desorientación en tiempo o espacio
- alteración en el hogar, aficiones, desempeño de la profesión
- alteración en las actividades comunitarias, sociales, o intelectuales
- alteración del juicio/resolución de problemas
- otras alteraciones cognitivas (especificar _____)

¿Cuándo se notaron los primeros síntomas? Fecha aprox. _____ (mes/año)

- hace menos de 6 meses
- hace 1 ó 2 años
- hace 6 ó 12 meses
- hace más de 2 años

¿Con que rapidez se presentaron los síntomas?

- muy gradualmente
- bruscamente (en un mes)
- en 1-3 meses (subagudo)
- otros _____

¿Como progresaron los síntomas?

- empeoraron progresivamente
- empeoraron y se estabilizaron
- escalonadamente (plateaux)
- otros _____

ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR.

Ninguno

Antecedentes de EVC. ¿Que síntomas se asociaron ?

- pérdida o alteración de conciencia
- períodos cortos de desvanecimiento, mareo
- parálisis facial
- pérdida de visión (déficit en el campo visual)
- cambios en el lenguaje o habla
- adormecimiento o parálisis de las extremidades (especificar, der o izq)
- pérdida de la sensibilidad en las extremidades o tronco (der o izq?)

Asociación con alguna operación quirúrgica u otras condiciones causantes de hipoperfusión cerebral (Ej: IAM) especificar _____

CONSUMO DE ALCOHOL

¿Que tan a menudo toma una bebida alcohólica?

- diariamente o casi diariamente
- menos de una vez a la semana
- 3-4 veces a la semana
- nunca
- 1-2 veces a la semana
- no sabe (el paciente y un informante)

¿Cuántos vasos consume?

- más de 5 vasos
- de 1-2 vasos
- de 3-5 vasos
- no sabe

¿Como ha sido su hábito en los meses anteriores?

- continuo
- total abstinencia (Tiempo _____)
- una vez
- incierto o desconocido

PACIENTE No: _____
_____ (d/m/a)

INICIALES: _____

FECHA: _____

DEPRESION Puntaje EDG:

Durante las dos semanas anteriores:

- se ha encontrado triste, melancólico o bajo de moral a diario
- ha perdido interés en cosas que antes le gustaban
- ha cambiado los hábitos alimentarios (Aumento o disminución)
- ha ganado o perdido peso sin proponérselo
- ha tenido dificultad para dormir (insomnio o hipersomnia)
- se ha encontrado cansado y débil continuamente
- tenía que estar moviéndose todo el tiempo (agitación) o más bien quieto.
- se ha sentido inútil, o culpable
- ha sentido disminución de la habilidad para pensar o concentrarse.
- deseaba morir o pensó en el suicidio

¿Cuándo comenzaron la mayoría de estos síntomas? FECHA: _____ (mes/año)

¿Cree el examinador que los síntomas depresivos afectan la función cognitiva? SI NO

UTILIZACION DE FARMACOS U OTRAS SUSTANCIAS.

¿Ha tomado algún medicamento o sustancia en las últimas semanas? SI NO

especificar _____

¿Pueden estas medicaciones haber influido (positiva o negativamente) en:

- memoria
- orientación o nivel de conciencia
- conducta o personalidad
- otros _____

¿Fuma? Si No

Desde cuando: _____

Cuanto al día: _____

Número de fármacos prescritos en la actualidad _____

Especificar (nombre/dosis diaria):

- 1.-
- 2.-
- 3.-
- 4.-
- 5.-
- 6.-
- 7.-
- 8.-
- 9.-
- 10.-

PACIENTE No: _____ INICIALES: _____ FECHA: _____

EXAMEN FISICO:

LATERALIDAD: Diestro Zurdo PESO: _____ (Kg)

ESTATURA: _____ (CM)

PRESION ARTERIAL: (Sentado) _____ (mmHg) PULSO: _____ (x min)
(Parado) _____ (mmHg) TEMPERATURA: _____ (°C)

NORMAL ANORMAL Especificar:

Apariencia general

Cabeza y cuello

Piel

Respiratorio

Gastrointestinal

Cardiovascular

Genitourinario

Musculo-esquelético

EXAMEN NEUROLOGICO

a) Nivel de conciencia: Normal Letargia Somnolencia
 Dificultad para mantenerse despierto Estuporoso

b) Lenguaje: Normal Disartria Disfasia o afasia Anomia

c) Nervios craneales Normal Anormal
(Describir: _____)

d) Fuerza muscular y tono Normal Anormal
(Describir: _____)

e) Coordinación(movimientos alternantes) Derecho normal anormal ; Izquierdo normal anormal

f) Intento de tremor (dedo nariz, a lo lejos, ojos abiertos/cerrados)
 Ninguno Moderado (mayor tremor al acercarse a la nariz, algo de tremor al trazo)
 Leve (ligero tremor) Severo (el dedo pierde la nariz, mayor tremor, mayor amplitud)

g) Reflejos Derecho Izquierdo
(Biceps, triceps, rodilla, tobillo, babinski) Normal Anormal Normal Anormal

h) Marcha
 Normal Ligera ataxia (movimiento inestable) Leve (Movimiento de lado a lado, dificultad)
 Ataxia moderada (muy inestable) Severa alteración de la marcha (con ayuda) Bradicinesia
 Detenido

i) Sensación
Dolor normal anormal Posición normal anormal
Tacto ligero normal anormal Vibración normal anormal

j) Movimientos anormales:
Especificar _____

PACIENTE No: _____
_____ (d/m/a)

INICIALES: _____

FECHA: _____

CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE DEMENCIA (DSM-IV)

- | | SI | NO |
|--|--------------------------|--------------------------|
| A.- Desarrollo de múltiples déficits cognitivos manifestados por ambos: | | |
| a) Deterioro de la memoria (dificultad para aprender nueva información, dificultad para recordar información aprendida previamente.) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) Uno a más de los siguientes disturbios: | | |
| - Afasia (trastornos del lenguaje) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Apraxia (incapacidad para llevar a cabo actividades motoras a pesar de que la comprensión y la función motora están intactas) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Agnosia (Falla en el reconocimiento o identificación de objetos a pesar de que la función sensorial está intacta) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Alteración en función ejecutiva (planeación, organización, abstracción, secuenciación) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| B.- Los déficits cognitivos, causan alteración significativa en funcionamiento social u ocupacional, y representa un declinamiento significativo del nivel de funcionamiento previo. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| C.- El curso es caracterizado por inicio gradual y continuo. (Alzheimer) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| D.- Los déficits cognitivos no son debido a: | | |
| a) Otras condiciones en SNC que causen déficits progresivo en memoria y cognición. (Parkinson, Huntington, Hematoma subdural, Hidrocefalia normotensa, tumor cerebral) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) Otras condiciones sistémicas. (hipotiroidismo, deficiencia vitamínica, hipercalcemia, neurosífilis, HIV) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c) Condiciones inducidas por sustancias. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| E.- El déficit no ocurre exclusivamente en el curso de un delirium. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| F.- No es explicado por otro diagnóstico del eje I (depresión) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

ANEXO 2: ENEDAM

I.- RENDIMIENTOS

O.- ORIENTACION, CALCULO, DIBUJO.

	Dudoso	NO	SI
*1 - ¿En qué año estamos?	AÑO _____ ?	0	1
*2 - ¿En qué mes estamos?	MES _____ ?	0	1
*3 - Nombre del día de la semana de hoy	NOMBRE _____ ?	0	1
*4 - ¿Qué número del día del mes es hoy?	NUMERO _____ ?	0	1
*5 - ¿Qué fecha es hoy? (Fecha completa)	FECHA _____ ?	0	1
*6 - Le voy a decir tres palabras y quiero que usted las repita después. ARBOL - CASA - COCHE (marcar el primer intento)			
a) ARBOL	?	0	1
b) CASA	?	0	1
c) COCHE	?	0	1
Intente recordarlas porque se las voy a volver a preguntar dentro de unos minutos. (I lega que las repita hasta recordar las tres)			
*7 - ¿En qué país estamos?	?	0	1
*8 - ¿En qué ciudad del país?	?	0	1
*9 - ¿En qué coloría?	?	0	1
*10 - ¿En qué delegación estamos ahora?	?	0	1
*11 - ¿Como se llama esta calle? (¿En qué lugar estamos?)	?	0	1
*12 - Reste, por favor, siete de 100, de lo que le resulte reste otra vez 7, de memoria y siga así restando de 7 en 7, hasta que le diga que pare ¿Cuanto es pues 100-7? (Si se comete una falta pero luego se resta bien de 7 en 7, sólo se registra una falta)			
a) 93 _____	?	0	1
b) 86 _____	?	0	1
c) 79 _____	?	0	1
d) 72 _____	?	0	1
e) 65 _____	?	0	1
13 - Le voy a decir una palabra y usted tiene que deletrearla de atrás hacia adelante. La palabra es M-U-N-D-O. Deletré la palabra, empezando de la última letra (Si es preciso, deletrear mundo otra vez) ODNUM Número de letras bien respondidas 1 2 3 4 5 Correcto si no hay ningún error	?	0	1
*14 - Escriba una oración completa en esta hoja En la oración tiene que haber un sujeto y un verbo al menos (una oración que exprese una acción) y debe tener sentido. (Los fallos gramaticales no cuentan)	?	0	1
*15 - Aquí ve una figura geométrica. Dibújela en esta hoja que le doy. Muestre al paciente la Fig. 1, y dele una hoja limpia. Correcto cuando la intersección de los dos pentágonos es un cuadrado Por favor recuerde la figura. Le voy a pedir que la vuelva a dibujar dentro de un par de minutos.	?	0	1
A.- MEMORIA			
*16 - Volvamos a las tres palabras que le dije antes. ¿Cuáles son?			
a) ARBOL	?	0	1
b) CASA	?	0	1
c) COCHE	?	0	1
Si sólo se quiere recolectar el MMS vaya a la pregunta 35			
17 - Le voy a dar un nombre y una dirección. Se la voy a preguntar a continuación y nuevamente tras unos minutos: Juan Pérez, calle 40 número 14 Centro. (Se puede repetir la dirección hasta 5 veces por parte del entrevistador, hasta que se responda correctamente) Anoté el número de repeticiones que ha tenido que hacer. 1 2 3 4 5	?	0	1
18 - ¿Qué nivel escolar tiene usted?	?	0	1
19 - ¿En qué año terminó su educación escolar?	?	0	1
20 - ¿Como se llama el actual presidente del gobierno?	?	0	1
21 - ¿Deme el nombre de un presidente que ha vivido en este siglo, de 1900 hasta hoy?	?	0	1
22 - ¿Cuándo fue el descubrimiento de América?	?	0	1
23 - ¿Cuándo fue el último terremoto importante en la ciudad de México?	?	0	1
24 - ¿Dónde vive el Papa?	?	0	1
25 - Ahora le voy a decir unas cifras, cuando termine, repítalas: 6 1 9 4 7 3 REPETICION _____	?	0	1
26 - Le voy a decir otros números, pero ahora tiene que repetirlos en orden inverso. Si yo digo, por ejemplo, "1 9 5", usted debe repetir (pausa) "5 9 1", 1 2 7 9 9 7 2 3 REPETICION _____	?	0	1
27 - ¿Se acuerda del dibujo que hizo antes? (Fig. 1) ¿Puede dibujarlo nuevamente de memoria?	?	0	1
28 - ¿Se acuerda del nombre y la dirección que le dije hace un rato? ¿Cuáles son? a) JUAN PEREZ	?	0	1

b) CALLE 40	?	0	1
c) NUMERO 14	?	0	1
d) CENTRO	?	0	1

Marque con una "X"
 DSM-III-R: Se cumple el criterio A, cuando al menos una pregunta de la 16,17,25 a 28 y una de la 18 a la 24 se ha calificado con "0"
 Pase a B FIN _____

CIE-10 : Se cumple el criterio A, cuando al menos una pregunta de la 16 a la 28 se ha calificado con "0" (CIE-10: A.1)
 Pase a B FIN _____

B- CAPACIDAD COGNOSCITIVA / INTELLECTUAL Y PERSONALIDAD.

B.1 Pensamiento abstracto

- 29.- A continuación le voy a decir dos palabras dígame la diferencia entre ellas.
 a) RIO - LAGO RESPUESTA _____ ? 0 1
 b) RAMPA - ESCALERA RESPUESTA _____ ? 0 1
 30.- Le voy a decir un refrán, explíqueme su significado. El refrán es: "De tal palo tal astilla".
 SIGNIFICADO CONOCIDO _____ ? 0 1

B.2 Capacidad de juicio

- 31.- Dígame su opinión sobre una historia que le voy a contar: "Un albañil se cae del quinto piso de un edificio y se rompe ambas piernas. Para recibir asistencia médica inmediata, va caminando al hospital más próximo" ¿Que le parece?
 FALTA RECONOCIDA _____ ? 0 1
 32.- Explique lo que pasa en este dibujo. Fig de Luria (fig 2)
 RESPUESTA CORRECTA _____ ? 0 1

Por favor señale lo que corresponda:

CIE-10 : Se cumplen los criterios B 1 / B.2, cuando al menos una pregunta de la 29 a la 32 ha sido calificada con "0" (CIE-10. A2)
 Vaya a B 3 FIN _____

B.3 Otras alteraciones de funciones corticales elaboradas como Afasias, Apraxias y Agnosias.

- 33.- Dibuje, por favor, este cubo (Fig 3) ? 0 1
 34.- Dibuje esta figura que le muestro (Fig 4) ? 0 1
 *35.- (Enseñe al paciente un reloj de pulsera)
 a) ¿Que es esto? RELOJ _____ ? 0 1
 (Enseñe un lápiz o un bolígrafo)
 b) ¿Que es esto? LAPIZ _____ ? 0 1
 *36.- (Enseñe al paciente la figura 5) Lea esta frase y haga a continuación lo que dice (Cierre los ojos)
 CORRECTO _____ (le voy a dar una orden por escrito) ? 0 1
 *37.- Repita la siguiente frase: "Tres tristes tigres" (Sólo un intento.
 Califíqueme con uno si todas las palabras se articulan correctamente) ? 0 1
 38.- (Enseñe al paciente la figura 6) Lea esta frase y haga a continuación lo que dice.
 "Ponga su mano derecha sobre su hombro izquierdo"
 CORRECTO _____ ? 0 1
 39.- Enseñe al paciente la muñeca de su mano y pregúntele: ¿Que es esto?
 RESPUESTA _____ ? 0 1
 *40.- Proporcione una hoja limpia; no repita la instrucción ni ayude.
 "Le doy esta hoja de papel. Tómela con la mano derecha, dóblela por la mitad con ambas manos y póngala en el suelo"
 a) LA TOMO CON LA DERECHA _____ ? 0 1
 b) LA DOBLA POR LA MITAD _____ ? 0 1
 c) LA PONE EN EL SUELO _____ ? 0 1

MINI MENTAL STATE

Puntos totales (Sospecha de demencia con 23 puntos y menos) _____
 (Máximo posible : 30 puntos)

II- JUICIO CLINICO

B.4 Cambio de personalidad:

- (Si es posible, tener en cuenta las informaciones de terceras personas) NO SI
- 41.- Ha habido un cambio de personalidad en el paciente (reacciona con irritación o agresión, rie o llora sin estímulo adecuado, en el sentido de la incontinencia/labilidad afectiva, o "ya no es el de antes", ha cambiado mucho, ciertos rasgos previos de personalidad son más marcados. 0 1
- 42.- Hay una clara alteración de la conducta social a consecuencia de un cambio de personalidad (el paciente ha perdido tacto social, está desinhibido, descuida el vestido y la higiene, tiene un lenguaje grosero), descuida, por lo general, las reglas convencionales de la conducta social 0 1
- 43.- El paciente presenta poca disminución de iniciativa, ha perdido su interés, está apático, poco motivado y poco espontáneo 0 1

Marque con una "X":
 DSM-III-R Criterio B (B.1-B.4) se cumple cuando al menos una pregunta de la 29 a la 40 se ha calificado con "0" o una pregunta de la 41 a las 43 se ha calificado con "1".

Cumplido No cumplido

CIE-10 : Se cumple el criterio B.4, cuando al menos una pregunta de la 41 a la 43 se ha calificado con "1". (CIE-10: C)

Vaya a C _____ FIN
 Vaya a C _____ FIN

C.- NIVEL DEL TRASTORNO

(Cuando sea posible tener en cuenta la información de terceras personas)

NO SI

44 - El nivel de trastorno es lo suficientemente severo como para alterar las capacidades sociales y profesionales, o las relaciones con los demás. (Corresponde en el DSM-III-R a A. y B.1 - B.4; y en la CIE-10 a : A. y B.1 - B.2)

0 1

Los siguientes puntos se refieren al posible deterioro psíquico. No se codifican si están en relación con otra enfermedad corporal de base o de fondo subyacente (no orgánico-cerebral). Los puntos siguientes (a-m) sirven para juzgar la pregunta 44.

El paciente puede:

- a) realizar todo los trabajos cotidianos (cuidado y limpieza de la casa, ocupación profesional, administrar su presupuesto) ? 0 1
 - b) bajo su responsabilidad, arreglar por sí mismo sus asuntos financieros ? 0 1
 - c) asistir a eventos sociales (visitas, fiestas, reuniones) ? 0 1
 - d) cuidar de su higiene personalmente ? 0 1
 - e) interesarse en actividades de ocio (periódicos, aficiones..) ? 0 1
 - f) El paciente encuentra su habitación ? 0 1
 - g) El paciente encuentra el baño ? 0 1
 - h) El paciente está tranquilo por la noche ? 0 1
 - i) El paciente contiene la orina ? 0 1
 - j) El paciente contiene las heces ? 0 1
- Ponga una cruz donde corresponda:
- k) COMIE _____ solo _____ con ayuda _____ hay que atenderle totalmente
 - l) BEBE _____ solo _____ con ayuda _____ hay que atenderle totalmente
 - m) SE ASEA _____ solo _____ con ayuda _____ hay que atenderle totalmente

Marque con una cruz donde corresponda:

DSM-III-R. Se cumple el criterio C cuando se ha calificado con "1" a la 44.

Cumplido No cumplido

CIE-10 : Se cumple el criterio C cuando se califica con "1" a la 44. (CIE-10: A.1 y A.2)

Vaya a D _____ FIN
 Vaya a D _____ FIN

D.- CONCIENCIA.

45 - a) El paciente mantiene un buen nivel de conciencia durante la entrevista (descartar confusión o delirium)

Un delirium se diferencia sobre todo de una demencia en : comienzo súbito (horas-días) y alteración de conciencia (con incapacidad para mantener la atención y concentración)

0 1

b) Comprobar mediante la información conjunta:

En caso de delirium ¿Oculta este una demencia preexistente?

0 1

DSM-III-R: Se cumple el criterio D cuando se califica con "1" la 45. a) ó b)

CIE-10 : Se cumple el criterio D cuando se califica con "1" la 45. a) ó b) (CIE-10: B)

Vaya a E _____ FIN
 Vaya a E _____ FIN

E.- ETIOLOGIA.

E.1 Sospecha a través de la anamnesis, exploración física o datos de laboratorio de un factor orgánico concreto que pueda ser la causa del trastorno:

46 - a) Infecciones del SNC (por Ej. neurosífilis, tuberculosis, meningococcalitis viral, SIDA, Creutzfeldt), traumatismos craneales (hematoma subdural), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick , intoxicaciones, neoplasias, déficits vitamínicos (B12), encefalopatías metabólicas (hipotiroidismo, hipercalcemia, anemia perniciosa), hidrocefalia normotensa

0 1
 Vaya a 46 b)

DSM-III-R: Existe una demencia de etiología específica si 46.a) se ha calificado con "1" (y los criterios A-D, por supuesto)

Especificar: Demencia Senil especificada de otro modo Eje III. (si se conoce)

290.00 _____
 Demencia Presentil especificada de otro modo _____ Eje III: (si se conoce)
 290.20 _____

ICD-10 : Si se cumplen los criterios A, B, C y D y la 46 a) se ha calificado con "1", se trata de una demencia de etiología específica.

Especificar:	Demencia en enfermedad de Pick	F03.0	_____
	Demencia en enfermedad de Creutzfeldt-Jacob	F03.1	_____
	Demencia en Corea de Huntington	F03.2	_____
	Demencia en enfermedad de Parkinson	F03.3	_____
	Demencia de otra etiología	F03.8	_____
	Demencia de etiología no especificada de otra forma	F03.9	_____

* Continuar con 46 b aún cuando la 46 a se califica con "1"

46 - b) Enfermedades vasculares (Escala de isquemia de Hachinski et al. 1975)	NO	PUNTOS
1 Comienzo brusco	0	2
Un cambio de conducta llamativo, como confusión, desorientación, y/o pérdida de habla, que posiblemente es consecuencia de un accidente vascular cerebral (AVC) y no está en relación con otra enfermedad.		
2 Deterioro progresivo	0	1
Al menos un acontecimiento que sigue a una pérdida de capacidades cognitivas sin restitución total del funcionamiento previo		
3 Curso fluctuante	0	2
4 Confusión nocturna	0	1
5 Personalidad relativamente bien conservada	0	1
6 Depresión (síndrome depresivo estable en el tiempo)	0	1
7 Quejas somáticas	0	1
Quejas repetidas sobre molestias corporales, que han sido tratadas médicamente, pero permanecen a pesar de ello, sin explicación clara.		
8 Incontinencia afectiva	0	1
Risa y/o llanto fácil (inadecuado)		
9 Hipertensión arterial	0	1
a) Hipertensión previamente conocida		
b) Tensión arterial alta (170 mmHg para la sistólica y 100 mmHg para la diastólica con al menos dos mediciones)		
10 Antecedentes de AVC (Accidente Vascular Cerebral). La exploración somatoneurológica pone de manifiesto un AVC (actual o previo)	0	1
11 Indicios de arteriosclerosis		
12 Síntomas neurológicos focales	0	1
Existencia de síntomas relacionados con enfermedades neurológicas (afasia, temblor)		
13 Signos neurológicos focales	0	1
Babinski presente, anomalías del campo visual, disdiadococinesia. (explorar)		
Total Hachinski _____ (Todos los ítems 1-13 (46, b))		
0-4 Demencia tipo Alzheimer (DTA)		
7-18 Demencia multinfarto (DMI)		

Total Rosen _____ (Ítems 1,2,7,8,9,10,12,13 (46 b))	
0-2 DTA	
4-12 DMI	

DSM-III-R. Si se cumplen de E.1 (46 b) 2,5,12,13, así como 9 ó 10 ú 11, además de los criterios A, B, C, y D., se trata de una DMI

Especificar DMI - sin complicaciones	290.40	_____
- con delirium	290.41	_____
- con ideas delirantes	290.42	_____
- con depresión	290.43	_____
Demencia Multinfarto		0 1
		Vaya a E 2

CIE-10 : Si se cumplen de E.1 (46 b): 1 ó 2, y 5, y 10 ó 13, 9 ú 11, además de los criterios A, B, C y D, se trata de una DMI (F02)

Especificar:	- con comienzo agudo	F02.0	_____
	- no especificada de otro modo	F02.9	_____
Demencia Vascular			0 1
			Vaya a E.2

E.2 Sospecha de causa psiquiátrica.

47. Se puede excluir como causa del trastorno presente cualquier enfermedad psiquiátrica no orgánica (por ej: depresión, manía, esquizofrenia, retraso mental...)		
Incluso si no se puede demostrar una etiología orgánica específica, se puede considerar, una etiología orgánica para la demencia pues se han descartado ya otras enfermedades psiquiátricas como causa de los trastornos cognoscitivos.		
(Cuando otros síntomas psiquiátricos son sólo acompañantes, se codificará "1")	0	1
Especificar aquí y codificar en la página		

Síndrome depresivo _____	Esquizofrenia _____	Otros: _____
Síndrome Maníaco _____	Retraso Mental _____	

F.- EVOLUCION DE LOS TRASTORNOS COGNOSCITIVOS ORGANICO-CEREBRALES.

48 - a) Comienzo latente	?	0	1
b) Empeoramiento paulatino y progresivo	?	0	1
c) Comienzo y empeoramiento relativamente bruscos	?	0	1
49 - Comienzo de la enfermedad a la edad de _____			
a) 65 años y menos (presenil)	?	0	1
b) 66 años y mas (senil)	?	0	1
50 - El trastorno de memoria (A) y facultades intelectuales (B.1/B.2) es evidente desde, al menos, hace 6 meses	?	0	1
	CIE-10-Diagnóstico	probableseguro	

DSM-III-R: Cuando A,B,C,D, y E.2 se cumplen y la 48 a) y b) se codifica con "1", pero E.1 (46.a))no, se trata de una demencia degenerativa primaria de tipo Alzheimer.

Especificar el criterio adecuado.

- a) Demencia degenerativa primaria de tipo Alzheimer, comienzo presentil
- no complicado 290.10 _____ Eje III 331.00
 - con delirium 290.11 _____ Eje III 331.00
 - con ideas delirantes 290.12 _____ Eje III 331.00
 - con depresión 290.13 _____ Eje III 331.00
- b) Demencia degenerativa primaria de tipo Alzheimer, comienzo semi
- no complicado 290.00 _____ Eje III 331.00
 - con delirium 290.30 _____ Eje III 331.00
 - con ideas delirantes 290.20 _____ Eje III 331.00
 - con depresión 290.21 _____ Eje III 331.00

DSM-III-R. Cuando A.,B.,C.,D. y E.2 se cumplen, pero no E.1 (46 a y b), y 48.a) ó b) se califica con "0" o "?" se trata de una demencia no especificada de otra forma.

- Demencia no especificada de otra forma, comienzo presentil 290.10 _____
- Demencia no especificada de otra forma, comienzo senil 290.00 _____

ICD-10 Demencia tipo Alzheimer

Se cumple bajo las siguientes condiciones:

- Se reúne los criterios del A al D y la sección E 2 (47)
- No se cumple E-1 (46 a))
- 48 y 46 b) se calificaron "1"

Especificar: Inicio Presentil (F00.1) _____ Inicio senil (F00.0) _____
 (49.a calificado como "1") (49.b calificado como "1")

NOTA: Si la demencia tipo Alzheimer y tipo vascular se presentan simultaneamente: codificar como demencia de tipo Alzheimer atípica o mixta (F00.2) _____

CIE-10 : Cuando se cumplen A.,B .C. y D. y E 2, (47) pero no E.1 (46.a y b), y no se trata de una enfermedad de Alzheimer, se trata de una demencia no especificada de otra forma. F00 _____
 Vaya a G

G.- GRADO DE SEVERIDAD

La calificación se hará basándose en la información recolectada de la pregunta 1 a la 50

51 - Memoria

- a) Ligero Autonomía posible. Trastorno en el aprendizaje de nueva información. Por ej: Olvido de citas, de información proporcionada recientemente, pérdida de objetos. Dificultad para recordar nombres comunes 0 1
- b) Medio. Sólo se retiene información conocida, la información nueva se retiene ocasionalmente y de manera breve. Por ej: El paciente no sabe dónde vive, ni lo que acaba de hacer, desconoce los nombres de personalidades famosas. Autonomía limitada. Ocasionalmente incontinencia de esfínteres. 0 1
- c) Severo Memoria de larga duración fragmentada, no reconoce a familiares, no retiene información nueva, descuida la higiene personal, incontinencia, pérdida de autonomía 0 1

Capacidad intelectual. (Grado de severidad según el DSM-III-R)

- | | | |
|--|---|---|
| a) Ligero: A pesar de una disminución de la capacidad para desarrollar tareas habituales, y actividades sociales o profesionales, el paciente es autónomo. Las tareas cotidianas completas y actividades de ocio no pueden desarrollarse bien (higiene personal y capacidad de juicio relativamente intactas). | 0 | 1 |
| b) Medio: La vida autónoma es problemática, es necesaria cierta supervisión. El paciente necesita ayuda en lo cotidiano (compras, manejo de dinero). Fuerte limitación de los propios intereses | 0 | 1 |
| c) Severo: Requiere de supervisión continua, pérdida de la coherencia y capacidad de juicio | 0 | 1 |

Sólo en caso de diagnóstico ENEDAM:

DSM-III-R: Grado de severidad de la demencia (sólo 52)

ligero	_____
medio	_____
severo	_____

CIE-10 . El grado de severidad global es el más alto alcanzado en 51 y 52

Ligero	_____
medio	_____
severo	_____

ANEXO 3: CUESTIONARIO DE INFORMACION SOBRE DETERIORO COGNOSCITIVO EN EL ANCIANO (IQCODE)

NOMBRE: _____ EDAD: _____
 SEXO: _____ ESCOLARIDAD (AÑOS): _____ FECHA: _____
 PUNTAJE TOTAL: _____

Ahora le pedimos que recuerde Usted como era su pariente (o amigo) hace 10 años y trate de comparar su estado de entonces con su situación actual. A continuación le proponemos una lista de acciones en las cuales intervienen el intelecto y la memoria y le pedimos que nos diga si la persona a mejorado, está igual o está peor que hace 10 años

	1	2	3	4	5
1 - Reconoce los rostros de familiares y amigos	Mucho mejor	Un poco Mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente peor
2 - Recuerda los nombres de familiares y amigos	Mucho mejor	Un poco Mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente Peor
3 - Recuerda cosas relacionadas con sus familiares y amigos (cumpleaños, dirección...)	Mucho mejor	Un poco Mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente Peor
4 - Recuerda cosas que han ocurrido recientemente	Mucho mejor	Un poco Mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente Peor
5 - Recuerda alguna conversación reciente (pocos días atrás)	Mucho mejor	Un poco Mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente Peor
6 - Olvida lo que iba a decir en medio de la conversación	Mucho mejor	Un poco Mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente Peor
7 - Recuerda su dirección y número de teléfono	Mucho mejor	Un poco Mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente Peor
8 - Recuerda en que día y mes estamos hoy	Mucho mejor	Un poco Mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente Peor
9 - Recuerda donde usualmente están guardadas las cosas	Mucho mejor	Un poco Mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente Peor
10 - Recuerda donde encontrar las cosas que han sido guardadas en un lugar distinto	Mucho mejor	Un poco Mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente Peor
11 - Se ajusta a cualquier cambio en su rutina diaria	Mucho mejor	Un poco Mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente Peor
12 - Sabe utilizar máquinas de uso doméstico	Mucho mejor	Un poco Mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente Peor
13 - Aprende a utilizar una nueva máquina de uso doméstico	Mucho mejor	Un poco Mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente peor

14 - En general, aprende cosas nuevas	Mucho mejor	Un poco Mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente Peor
15 - Recuerda cosas que le pasaron cuando era joven	Mucho mejor	Un poco Mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente Peor
16 - Recuerda las cosas que aprendió de joven	Mucho mejor	Un poco mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente Peor
17 - Entiende el significado de palabras poco usuales	Mucho mejor	Un poco mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente Peor
18 - Entiende lo que lee en revistas u periódicos	Mucho mejor	Un poco mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente Peor
19 - Sigue la historia de un libro o de una telenovela	Mucho mejor	Un poco mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente Peor
20 - Escribe cartas	Mucho mejor	Un poco mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente Peor
21 - Recuerda eventos históricos importantes	Mucho mejor	Un poco mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente peor
22 - Toma decisiones en asuntos de la vida diaria	Mucho mejor	Un poco mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente peor
23 - Maneja el dinero para sus compras	Mucho mejor	Un poco mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente peor
24 - Maneja asuntos financieros (cobro de pensión)	Mucho mejor	Un poco mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente peor
25 - Resuelve cálculos matemáticos sencillos relacionados con la vida diaria	Mucho mejor	Un poco mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente peor
26 - Usa su inteligencia para entender que está pasando	Mucho mejor	Un poco mejor	No ha cambiado mucho	Un poco peor	Francamente peor