



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA
RESIDENCIA EN NEUROPSICOLOGÍA CLÍNICA
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

“EFECTOS DE LA EPOC SOBRE EL ATENCIÓN, MEMORIA Y FUNCIONES
EJECUTIVAS”

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRÍA EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:

Leonor Alejandra García Gómez

TUTOR:

Mtro. Humberto Rosell Becerril

Responsable Académico de la Residencia en Neuropsicología Clínica,
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

Dra. Judith Salvador Cruz - Residencia en Neuropsicología Clínica, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

Mtro. Raúl Sansores Martínez – Departamento de Investigación en Tabaquismo y EPOC, Instituto Nacional
de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Mtra. Antonia Alicia Gómez Morales - Residencia en Neuropsicología Clínica, Facultad de Estudios
Superiores Zaragoza

Dr. Miguel Ángel Villa Rodríguez - Residencia en Neuropsicología Clínica, Facultad de Estudios Superiores
Zaragoza

MÉXICO, D.F. ABRIL 2016.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Índice

1. Introducción.....	10
1.1 Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).....	10
1.2 Mecanismos fisiopatológicos de la hipoxemia crónica.....	12
1.3 Mecanismos de inflamación y daño neuronal en la EPOC.....	15
1.4 Alteraciones cognitivas asociadas a la hipoxemia crónica y la EPOC.....	18
1.5 Evaluación neuropsicológica de la EPOC.....	29
1.6 Convergencia semiológica neuropsicológica entre hipoxemia y Alzheimer.....	30
1.7 Panoramas en la rehabilitación neuropsicológica.....	32
2. Método.....	35
2.1 Pregunta de investigación.....	35
2.2 Hipótesis.....	35
2.3 Objetivos.....	35
2.4 Definición de las variables.....	36
2.5 Diseño experimental.....	37
2.6. Participantes.....	37

2.7 Instrumentos	38
2.8 Procedimiento	41
2.9 Análisis estadístico.....	42
3. Resultados.....	43
3.1 Características de los grupos.....	43
3.2 Diferencias entre grupos en las pruebas neuropsicológicas.....	45
4. Discusión.....	48
5. Conclusiones.....	60
6. Consideraciones finales y limitaciones.....	61
7. Referencias.....	62
Anexo 1.....	77

Índice de tablas y figuras.

Tablas

Tabla 1. Clasificación de la severidad funcional de la EPOC según GOLD.....	12
Tabla 2. Cuadro de revisión sistemática.....	24
Tabla 3. Instrumentos utilizados para la evaluación de los procesos neuropsicológicos.....	40
Tabla 4. Datos generales de la muestra.....	44
Tabla 5. Datos de función pulmonar de los pacientes con EPOC.....	45
Tabla 6. ANCOVA entre personas con y sin EPOC controlado por sexo, edad y escolaridad....	46
Tabla 7. ANCOVA entre personas con y sin EPOC controlado por sexo, edad, escolaridad y SpO ₂	47

Figuras.

Figura 1. Proceso fisiopatológico del daño neuronal por disfunción endotelial en la EPOC.....	16
Figura 2. Potencial mecanismo del deterioro cognitivo en la EPOC.....	23
Figura 3. Oxímetro de pulso Drive.....	41
Figura 4. Proyecciones ascendentes del sistema reticular activador ascendente.....	52
Figura 5. Modelo funcional del eje reticular- hipotalámico-frontal.....	53
Figura 6. Modelo de intervención neuropsicológica para pacientes con EPOC.....	59

Agradecimientos

Al Programa Nacional de Posgrados de Calidad del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, por apoyar mi formación profesional de maestría.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por abrirme las puertas al mundo de la neuropsicología y la investigación.

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, por ser mi casa de estudios durante estos años.

Al Centro Médico Nacional ISSSTE “20 de Noviembre” y, especialmente, a la Dra. Lilia Núñez Orozco, por darme la oportunidad de realizar la residencia en el Servicio de Neurología que ella dirige.

A mi tutor, Humberto Rosell Becerril, por todo su apoyo y sus enseñanzas.

Al Departamento de Investigación en Tabaquismo y EPOC de Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, en especial al Dr. Raúl Sansores, por permitirme entrar en el mundo de la investigación del tabaquismo y la EPOC y por facilitar el acceso a los participantes de este estudio.

A la Dra. Judith Salvador y a la Dra. Carmen Armengol, por permitirme vivir la experiencia académica más enriquecedora de mi vida en la Universidad de Northeastern.

A mis compañeros de la maestría, Pamela, Ana, Miguel y Carlos, por su apoyo, por su cariño, por las experiencias vividas y por todo lo que me enseñaron.

Dedicada a:

A mis padres, quienes cada día me demuestran su amor infinito, que me apoyan en cada paso, de quienes he aprendido el valor del trabajo y el amor a la investigación, a quienes considero las personas más inteligentes del mundo, y a quienes amo y admiro profundamente.

A mi hermana Mariana, a quien considero la persona más fuerte del mundo; la mejor compañera de vida y la mejor amiga.

A Aldebarán, de quien todos los días aprendo algo nuevo y que me inspira ser mejor profesional. Gracias por todo lo que me has enseñado.

Al Dr. Sansores, siempre gentil y generoso. Gracias por ser un padre académico para mí y abrirme las puertas al mundo de la investigación del tabaquismo y la EPOC. Toda mi admiración y respeto incondicional.

A Valeri, que ha sido mi guía y hermana mayor en la neuropsicología. Gracias por tanto.

A la Dra. Ramírez, quien me ha enseñado a esforzarme siempre y a pensar como investigadora.

A todo el DITABE, especialmente a Laura, Rosario, Rocío, Monse y Xadanni. Gracias por las sonrisas de cada día y por ser las mejores compañeras.

A mi familia Gómez y a mi familia García, los amo con todo el corazón y gracias por el cariñoso apoyo.

Resumen

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es un padecimiento generalmente progresivo y parcialmente reversible que se caracteriza por la obstrucción de la vía aérea, la inflamación de los bronquios y daño del tejido pulmonar. Esto conlleva una disminución generalizada del aporte de oxígeno que, entre otras cosas, afecta al cerebro. La falta crónica de oxígeno puede afectar provocar daño neuronal y déficit de ciertos procesos de neurotransmisión que requieren de oxígeno. Consecuentemente, la EPOC se ha asociado a cierto deterioro cognitivo cuyas características varían en diversos estudios.

El objetivo de este trabajo es establecer si existen diferencias en atención, memoria y funciones ejecutivas entre personas que padecen la enfermedad.

Se evaluó a pacientes que tienen diagnóstico de EPOC con diferentes niveles de gravedad con una batería de pruebas neuropsicológicas, se compararon con un grupo de sujetos control. El estudio se realizó en la Clínica de Tabaquismo y EPOC del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

El análisis estadístico de los resultados arrojó que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, particularmente en las pruebas relacionadas con la atención, la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva. Este déficit no está asociado a la severidad de la enfermedad ni a la hipoxemia.

Se concluye que en la EPOC, aun sin condiciones de hipoxemia al momento de la evaluación neuropsicológica, existen alteraciones cognitivas en ciertos dominios que probablemente son ocasionadas por la inflamación sistémica crónica y eventualmente por daño oxidativo. Se requiere más investigación para determinar los factores asociados a estos hallazgos.

Abstract

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is partially reversible and generally progressive condition characterized by airway obstruction, bronchial inflammation and lung tissue damage. This leads to a general reduction of oxygen which, inter alia, affects the brain. The chronic lack of oxygen can cause neuronal damage and affect certain deficit neurotransmission processes that require oxygen. Consequently, COPD has been associated with certain cognitive impairment whose characteristics vary in different studies.

The aim of this study is to establish whether there are differences in attention, memory and executive functions among people with the disease.

Patients who have been diagnosed with COPD with different levels of severity were evaluated with a battery of neuropsychological tests and compared with a group of control subjects. The study was conducted on Smoking and COPD Clinic of the National Institute of Respiratory Diseases Ismael Cosío Villegas.

The statistical analysis shows that there are statistically significant differences between groups, particularly in tests related to attention, working memory and cognitive flexibility. This deficit is not associated with the severity of the disease or hypoxemia.

We conclude that in COPD, even without conditions of hypoxia when neuropsychological assessment, cognitive disorders exist in certain domains which are probably caused by chronic systemic inflammation and possibly by oxidative damage. More research is needed to determine the factors associated with these findings.

1. Introducción

1.1 Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se caracteriza por inflamación de los bronquios y de los pulmones. En la EPOC se presenta una obstrucción crónica del flujo aéreo, generalmente progresiva y parcialmente reversible (Sansores & Ramírez-Venegas, 2002). La enfermedad está asociada a una reacción inflamatoria pulmonar persistente principalmente ocasionada por humo de tabaco o leña, que puede estar o no acompañada de síntomas (disnea, tos y expectoración), exacerbaciones (cambio agudo en la situación clínica basal del paciente caracterizado por aumento de la disnea y expectoración purulenta que precisa un cambio terapéutico), efectos extra-pulmonares y enfermedades concomitantes. En etapas avanzadas de la enfermedad llega a haber destrucción del alvéolo y es lo que se conoce como enfisema. La consecuencia de esto resulta en espiración con dificultad cuya consecuencia es la hiperinflación pulmonar (Sansores y Ramírez-Venegas, 2002; Celli y MacNee, 2004; Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), 2011).

El 90% de los casos se asocia al tabaquismo, sin embargo, solamente entre 15 y 20% de los fumadores desarrolla la enfermedad. La prevalencia mundial de la EPOC, en sujetos mayores de 45 años se estima que oscila entre 10 y 15% (Falfán-Valencia, Pérez-Rubio, Fernández-López, Ramírez-Venegas, Sansores, Morales-Mandujano, Camarena, Silva-Zolezzi, 2013) Datos del estudio PLATINO indican que aproximadamente el 90% de las personas que padecen esta enfermedad no lo saben (Menezes y Hallal en PLATINO, 2006). La EPOC comparte con el SIDA el cuarto lugar como causa de muertes. En México, la EPOC tiene una prevalencia del 7.8% y 13% (Menezes y Hallal en PLATINO, 2006; Sansores, Ramírez-Venegas, Hernández-Zenteno, Mayar-Maya, Pérez-Bautista, Velázquez-Uncal, 2012) y ocupa el sexto lugar dentro de las 10 primeras

causas de mortalidad general (Sansores y Ramírez-Venegas, 2002; ALAT, 2011). Para su diagnóstico es imprescindible realizar una espirometría que permita confirmar la presencia de obstrucción al flujo aéreo para realizar el diagnóstico. Esto se hace estableciendo una relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF 1) y la capacidad vital forzada (CVF) posterior al uso de un broncodilatador inhalado (BD) (Celli y MacNee, 2004).

La Capacidad Vital Forzada (CVF) es el máximo volumen de aire que puede espirar un individuo después de una inspiración máxima. Es un indicador del tamaño pulmonar. Por lo tanto, la CVF disminuirá en todas las enfermedades en que exista disminución del volumen pulmonar funcional, como en las enfermedades restrictivas. El Volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF₁) es el volumen de aire que espira forzadamente un individuo en el primer segundo de la maniobra. El valor absoluto de VEF₁ es dependiente de dos factores: 1) de la existencia de obstrucción bronquial, que es lo que se desea evaluar y 2) de la elasticidad del parénquima pulmonar, ya que los individuos con destrucción de tejido pulmonar tendrán menor VEF₁ (ALAT, 2011).

Debido a que en las enfermedades restrictivas hay disminución de todos los volúmenes y capacidades pulmonares, un valor absoluto de VEF₁ inferior a lo normal puede deberse tanto a la existencia de obstrucción de las vías aéreas como o a una enfermedad restrictiva, que disminuye el volumen pulmonar, aunque no exista obstrucción. Para aislar el efecto del tamaño pulmonar, se calcula el VEF₁ como porcentaje de la CVF. Los individuos normales espiran durante el primer segundo entre un 70 y 80% de la CVF. Por lo tanto, una relación VEF₁/CVF menor a 0.70 (VEF₁/CVF < 0.70 medida 20 minutos después de haber aplicado un broncodilatador) indica obstrucción de las vías aéreas, es decir EPOC moderado. En cambio, los pacientes con enfermedades restrictivas tienen una caída proporcional de la CVF y del VEF₁, por lo que la relación entre ambos parámetros se mantiene dentro de los límites normales. (Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, 2015; Celli y MacNee, 2004).

De acuerdo al valor de VEF 1 se establece el grado de gravedad de la obstrucción o limitación al flujo de aire). En la Figura 1 se establecen los grados de severidad de acuerdo al GOLD (del inglés Global Initiative for Chronic Obstructive Lung diseases que en español significa Iniciativa global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica,).

Tabla 1. Clasificación de la severidad funcional de la EPOC según GOLD.

Grado	Función pulmonar
	$VEF_1/CVF < 70\%$
I (Leve)	$VEF_1 \geq 80\%$
II (Moderado)	$VEF_1 \geq 50$ y $< 80\%$ del predicho
III (Grave)	$VEF_1 \geq 30$ y $< 50\%$ del predicho
IV (Muy grave)	$VEF_1 < 30\%$ del predicho

(Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, 2015)

Una vez realizado el diagnóstico de EPOC a través de la espirometría, se recomienda realizar algunos otros estudios complementarios que pueden ser útiles en el seguimiento del tratamiento instaurado. Estos estudios ayudan a determinar la gravedad de la enfermedad. Uno de ellos es la gasometría que se emplea para determinar si la persona se encuentra hipoxémica, es decir con una concentración de oxígeno (PaO_2) menor al valor de referencia ($PaO_2 < 70$ mmHg) Una medición alternativa más fácil y accesible es la saturación de oxígeno en la hemoglobina (SaO_2) cuyo valor normal es cualquier concentración arriba del 100% (Vos, Folgering y van Herwaarden, 1995). En caso de que se presenten manifestaciones clínicas como cianosis (cambio en la coloración de los labios debido a la desoxigenación del tejido), cor pulmonale (enfermedad cardíaca pulmonar que se define como una dilatación y/o hipertrofia del ventrículo derecho a consecuencia de problemas

en la vasculatura o el parénquima pulmonar y puede conducir a insuficiencia cardíaca derecha) e hipertensión pulmonar, además de valores anormales en la gasometría, es necesario el uso de terapia con oxígeno suplementario . Otro marcador de severidad de la EPOC es la hipercapnia (incremento de bióxido de carbono en la sangre), el cual se asocia a etapas avanzadas de la enfermedad (Abdo y Heunks, 2012; ALAT, 2011).

1.2 Mecanismos fisiopatológicos de la hipoxemia crónica

La EPOC provoca una inflamación sistémica general asociada o precedida por un estado de estrés oxidativo. Juntos propician la liberación y producción anormal de enzimas y moléculas que median la destrucción del parénquima y la remodelación de las paredes de la vía aérea. Estos cambios son los responsables de la eventual limitación del flujo aéreo y en resumen de la EPOC. El conjunto de daños impacta de múltiples formas al organismo, incluyendo el desempeño cognitivo (Wouters, Creutzberg y Schols, 2002)

La hipoxemia crónica suele ser una consecuencia de la EPOC. Para determinar la presencia de esta condición es necesario realizar una gasometría o una oximetría. Los valores gasométricos varían de acuerdo a la altitud del lugar. En la Ciudad de México los valores normales de la gasometría son para la PaO₂: 60-66 mmHg, Ph 7.35 a 7.45, PaCO₂: 28-32 mmHg, y HCO₂:18 mmHg. La saturación de oxígeno normal es mayor a 90% (Órgano Oficial de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, 2007).

La hipoxia es un término ampliamente utilizado, pero es vale la pena definirlo:

- a) Hipoxia hipobárica: cuando la presión barométrica general es baja.

- b) Hipoxia hipoxémica: cuando la concentración de oxígeno inspirado es baja. Es ésta la que tiene lugar en el caso de las enfermedades pulmonares.

Es importante distinguir entre condiciones de hipoxia aguda, que se da por incremento de altitud, y condiciones de hipoxia crónica, la cual se da en padecimientos respiratorios. (Wilson, Newman y Imray, 2009) Si bien los mecanismos fisiológicos ante la reducción en la saturación de oxígeno en la sangre arterial son similares, se han descrito diferencias en los efectos neuropsicológicos. La privación aguda de oxígeno puede ocasionar pérdida de conciencia y consecuencias más serias y permanentes (Hopkins y Bigler, 2008).

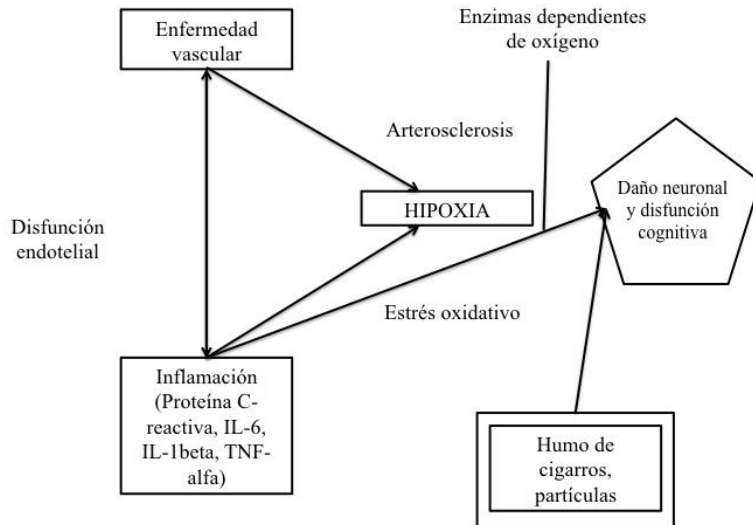
Condiciones de hipoxemia crónica acarrear un conjunto de complicaciones variadas que también se han denominado síndromes hipoxémicos (Mendoza y Foundas, 2008). De acuerdo a Armengol (2000) como secuelas de un episodio de hipoxemia aguda pueden alterarse la atención, las funciones ejecutivas, el razonamiento, el lenguaje, habilidades visoespaciales, motricidad, memoria, capacidad de introspección, praxias y regulación afectiva, siendo estas 2 últimas muy poco exploradas en estos pacientes.

Si bien existen definiciones de hipoxemia leve, moderada y grave, no existe un consenso para los valores límite, aunque con frecuencia se consideran concentraciones de oxígeno entre 35 y 50 mmHg como una hipoxia moderada y por debajo de 35 mmHg como hipoxemia grave, en la cual el sujeto pierde la consciencia. La hipoxia moderada y grave puede resultar en pérdida neuronal de acuerdo a la severidad y duración del periodo sin oxígeno. Se debe considerar que el término “hipoxia crónica” es vago en muchos artículos, no se ha definido consistentemente a partir de cuánto tiempo y a qué concentración de oxígeno se puede denominar hipoxia crónica (Areza-Fegyveres, Kairalla, Carvalho y Nitrini, 2010).

Ante estas variaciones en la concentración de niveles de oxígeno plasmático, la mayoría de las neuronas son sensibles. Éstas modifican su actividad en respuesta a la hipoxia bajando su tasa metabólica, así reducen la producción de ATP a través de fosforilación oxidativa; sin embargo, no todas las neuronas disminuyen su actividad durante la hipoxia. El mayor costo metabólico es mantener el gradiente iónico que está directamente asociado a los niveles de actividad neuronal. El cuerpo se percata de que los niveles de oxigenación están bajos o dentro de lo normal a través de poblaciones de neuronas que actúan de manera similar a los quimiorreceptores de oxígeno. Son “sensores” de oxígeno en el sistema nervioso central que vigilan estos niveles.

La supervivencia después de la exposición a la hipoxia está asociada a cambios relacionados con el sistema cardiovascular y el sistema respiratorio para mantener suministro de oxígeno a los tejidos. En el sistema nervioso central los responsables de controlar las actividades de sistema nervioso simpático son tálamo, hipotálamo, protuberancia y médula. La “activación” de estas neuronas quimiorreceptoras de oxígeno genera un mejoramiento de actividades respiratorias a nivel simpático (Areza-Fegyveres, Kairalla, Carvalho y Nitrini, 2010; Semenza, 2001).

Figura 1. Proceso fisiopatológico del daño neuronal por disfunción endotelial en la EPOC. (Dodd, 2010)



1.3 Mecanismos de inflamación y daño neuronal en la EPOC.

Se han descrito varios fenómenos que ejercen presión (estrés) sobre diferentes procesos metabólicos y fisiológicos (incluyendo la falta crónica de oxígeno). Estos fenómenos suprimen la función inmunológica, incrementando la susceptibilidad a infecciones y al cáncer (Chrousos, 2000). Un mecanismo sostenido de estrés lleva a la continua descarga de cortisol, el cual es un inmunosupresor y antiinflamatorio. Personas con depresión, por ejemplo, tienen niveles de cortisol anormales o desarrollan una resistencia a él (disfunción de los receptores de glucocorticoides). Esto lleva a un estado prolongado y exacerbado de inflamación el cual provoca continua destrucción de tejido y de estructuras neuronales. Estos mecanismos se detonan bajo ciertas condiciones que generan “señales de peligro” como proteínas de choque térmico y productos de células dañadas o muertas que desencadenan la producción de citosinas proinflamatorias (Miller, Maletic y Rison, 2009). Las citosinas proinflamatorias actúan de forma local, pero a también a

distancia en el cerebro. Provocan reacciones fisiológicas de enfermedad como fiebre, fatiga, hematopoyesis y respuestas inmunes. Cuando hay un incremento de citosinas proinflamatorias circulantes, el cuerpo trata de conservar los recursos metabólicos, reduciendo el gasto energético (disminución en la movilidad, el interés en actividades placenteras, sensibilidad al dolor incrementada, etc.) (Dantzer, O'Connor, Freund, Johnson y Kelley, 2008). Esto genera la "sensación de enfermedad" que repercute también en el aprendizaje y la actividad cognitiva". La microglía es el efector, aparentemente, de la respuesta proinflamatoria. Es la que libera las citosinas en el sistema nervioso central. La excesiva inflamación daña el parénquima cerebral en las enfermedades crónicas. Esto conduce a estrés oxidativo el cual contribuye al deterioro en enfermedades neurodegenerativas. Ácidos nucleicos, proteínas y lípidos se vuelven blanco de los productos oxigenados de las reacciones del estrés oxidativo (Kendall-Tacket, 2009). Particularmente los ácidos grasos poli-insaturados son vulnerables al daño por la peroxidación lipídica. Estos ácidos grasos poli-insaturados son los que forman las membranas celulares, y hay una gran concentración de éstos en el cerebro (O'Donnell, 2007; Kendall-Tacket, 2009).

Existe amplia evidencia de que en la Enfermedad de Alzheimer los oligómeros o agregados de orden más alto de beta amiloide estimulan la producción de radicales libres en las regiones afectadas. Uno de los ácidos grasos que forman las membranas celulares es el ácido araquidónico. Al interactuar con diversos sistemas enzimáticos, se generan productos lipídicos que funcionan como mensajeros señalizadores en una amplia gama de funciones fisiológicas en condiciones basales, tales como en el flujo sanguíneo cerebral y en la sinapsis. Expresiones exacerbadas de estas interacciones y actividad enzimática aumentada se han documentado en un amplio espectro de enfermedades neurológicas. Esto quiere decir que hay peroxidación lipídica anormal, consecuencia de estrés oxidativo (muchos radicales libres presentes que generan productos

oxigenados). Uno de los sistemas enzimáticos que interactúa con el ácido araquidónico son las enzimas ciclooxigenasas 1 y 2 (COX-1 y COX-2). La COX-2 participa en actividad sináptica excitatoria en procesos de aprendizaje y memoria (Nunomura, Tamaoki, Motohashi, Zhu, et al., 2012; Kendall-Tackett, 2009). Se ha descrito que al suministrar inhibidores de COX-2 antes o después de entrenamiento cognitivo se inhiben los procesos de adquisición y consolidación en memoria espacial. Este sistema enzimático está relacionado con la regulación de factores de crecimiento, particularmente el factor neurotrófico derivado del cerebro (Kendall-Tackett, 2009).

Aun sin un previo diagnóstico psiquiátrico o neurológico, algunas alteraciones afectivas y neuropsicológicas pueden presentarse en pacientes con enfermedades respiratorias. La inflamación sistémica parece ser un vínculo entre estas alteraciones y las enfermedades respiratorias, sugiriendo que las citosinas pueden tener un efecto indirecto en la neurotransmisión del sistema nervioso central (Bratek, Zawada, Beil-Gawelczyk, Beil, Sozańska, Krysta, Barczyk, Krupka-Matuszczyk, y Pierzchała, 2015). Hasta ahora se sabe que la señalización de citosinas en el cerebro regulan funciones importantes como metabolismo de neurotransmisores, funciones endócrinas, plasticidad sináptica y estado afectivos.

Los pacientes con EPOC muestran niveles altos de eosinófilos en las exacerbaciones de la enfermedad (Saetta, Kinkelstein, Cosio, 1994), así como proteína C reactiva, fibrinógeno, interleucinas IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral (TNF) – α (Eagan, Ueland, Wagner, Hardie, Mollnes, Damas, Aukrust, y Bakke, 2010). Para dar continuidad articulada al discurso le propongo pasar este párrafo en rojo a esta posición.

Un exceso o una prolongada exposición a estas citosinas, como ocurre en la EPOC, alteraciones afectivas y neuropsicológicas pueden presentarse, por ejemplo: depresión, ansiedad, problemas atencionales, retraso psicomotor, dificultades en el funcionamiento social y decadencia en la

calidad de vida en general (Maes, 1999; Raison, Capuron y Miller, 2006; Krishnadas y Cavanagh, 2012; Brown, Vera, Frol, Woolston y Johnson, 2007; Brown; 2009). Además la percepción de los pacientes sobre EPOC y otras enfermedades crónicas los predisponen a alteraciones afectivas debido al estrés elevado y preocupaciones generales en los pacientes (Divo, Cote, Torres, Casanova, Marin, Pinto-Plata, Zulueta, Cabrera, Zagaceta, Hunninghake y Celli B; Bratek et al., 2015)

1.4. Alteraciones cognitivas asociadas a la hipoxemia crónica y la EPOC

El patrón y la extensión de la disfunción cognitiva reportados en la EPOC varía en los pacientes y parece estar asociada con la gravedad de la enfermedad. En los pacientes con EPOC con hipoxemia de moderada a grave, los déficits se han identificado una gama muy amplia de procesos cognitivos: cuestiones motoras y de fuerza en general, integración perceptual-motora, funciones ejecutivas, razonamiento abstracto, velocidad de procesamiento, atención a estímulos auditivos, de aprendizaje y de la memoria y lenguaje. En los pacientes con hipoxemia leve, el deterioro se ha visto en funcionamiento cerebral superior que incluye razonamiento abstracto, atención auditiva y visual, verbal y no verbal, aprendizaje, memoria, razonamiento y las habilidades motoras (Mendoza y Foundas, 2008; Dodd, Getov y Jones, 2010; Lezak, 2012; Grant, Heaton, McSweeney, Adams, y Timms, 1980; Richards, Strachan, Hardy, Kuh y Wadsworth, 2005; Otero y Scheitler, 2003).

Algunas evaluaciones neuropsicológicas realizadas a pacientes con EPOC avanzada sugieren que el deterioro cognitivo se relaciona particularmente con los mecanismos neuropsicológicos relacionados a la memoria (Grant, Heaton, McSweeney, Adams, y Timms, 1980; Emery, Green y Suh, 2008; Salik, Ozalevli y Cimrin, 2007; Tae, Jung, Seong, Tae-Hwan, Sun, Dong et al., 2001).

Con estudios de resonancia magnética (RM) se ha encontrado una disminución significativa del volumen del hipocampo en pacientes con EPOC al compararlo con sujetos sanos, y esto correlaciona positivamente con resultados del Mini Mental State (MMSE); además correlaciona positivamente con los niveles de serum S100B. (Li y Fei, 2013). Otros factores, como la intensidad de los síntomas (Meek, Laureau y Anderson, 2001) el estado de ánimo (Maurer, Rebbapragada, Borson, Goldstein, Kunik, Yohannes et al., 2008; Lebowitz, 2011) y la actividad física aeróbica (Wouters, Creutzberg & Schols, 2002; Laurin, Verreault, Lindsay, MacPherson y Rockwood, 2001) se han asociado a la gravedad de las dificultades de memoria y otras funciones cognitivas.

En un estudio de correlación entre niveles de PaO₂ y actividad metabólica cerebral se estableció que no existía presencia o ausencia de marcadores metabólicos característicos para pacientes con hipoxemia crónica a causa de EPOC (Tae, Jung, Seong, Tae-Hwan, Sun, Dong et al., 2001), sin embargo, es posible que exista un patrón de deterioro del funcionamiento cognitivo caracterizado por que se afecta principalmente atención, memoria y funciones ejecutivas; algunos investigadores aseveran que es similar al que se ve en Alzheimer o demencia multiinfarto y otros aseguran que es distinto (Dodd, Getov y Jones, 2010). Hasta ahora no hay evidencia suficiente para refutar la semejanza con este perfil.

En el estudio de Tae et al. (2001) se realizó una evaluación neuropsicológica en los pacientes en la cual se encontró un deterioro global en pruebas de atención, memoria, escaneo visoespacial y función motora. Se sugiere que el deterioro en memoria es paralelo a los déficits en otros procesos cognitivos. No se encontraron resultados concluyentes en cuanto a una relación directa entre niveles bajos de PaO₂, actividad metabólica baja en ciertas regiones cerebrales y disfunción neuropsicológica. Sin embargo, se observó que existe una similitud entre las características del metabolismo en el envejecimiento y las de los pacientes con EPOC. No obstante, como ya se

mencionó, otros estudios sí reportan marcadores metabólicos, asociados con el estrés oxidativo y que favorecen el depósito de placas de beta amiloide (Kendall-Tacket, 2009).

Aparentemente, los cambios neurofisiológicos y neuropsicológicos en el envejecimiento normal y en la EPOC se dan de manera similar, aunque de forma acelerada en el caso de la enfermedad.

Estudios que describen los déficits en el envejecimiento normal (Otero y Scheitler, 2003; Pérez, 2005; Petersen, 2004) plantean que se asemejan en ciertas características a los problemas que se presentan en el deterioro cognitivo de la EPOC. Sería muy importante distinguir entre el deterioro por envejecimiento normal, el cual afecta al 50% de la población mayor de 65 años (Pérez, 2005), y el deterioro generado por el padecimiento. Este padecimiento tiene mayor prevalencia en personas mayores de 60 años y coincide con la etapa en la que comúnmente se comienzan a presentar anormalidades en el funcionamiento cognitivo, sin embargo, como se menciona anteriormente, parece avanzar más rápido en las personas con esta enfermedad.

Cabe mencionar que existe un debate en cuanto a la naturaleza del envejecimiento normal y el deterioro cognitivo leve; algunos autores consideran que el deterioro cognitivo leve es la antesala para una demencia y que no se presenta de manera natural en sujetos sanos. Sin embargo, muchas veces está subdiagnosticado (Otero y Scheitler, 2003; Pérez, 2005; Petersen, 2004). Valdría la pena analizar la posible presencia de características comunes en el desempeño neuropsicológico de las personas con EPOC y determinar si está relacionado con un deterioro como el de alguno de estos dos procesos.

Incalzi, et al. (1993) propone establecer un perfil neuropsicológico específico para pacientes con EPOC que presentan hipoxemia e hipercapnia; distinto al de pacientes con demencia, Alzheimer o deterioro cognitivo por envejecimiento. El 48.5% sí obtuvo un patrón característico en el estado

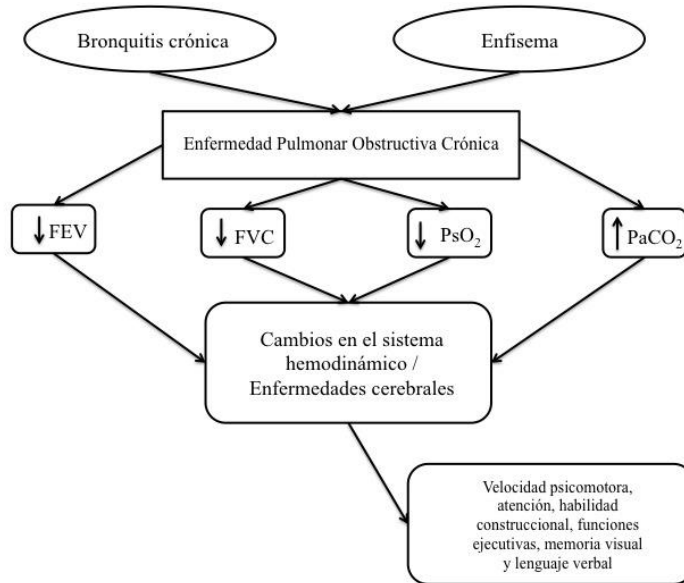
cognitivo, que se caracterizó por: una marcada alteración en tareas verbales y memoria verbal, atención visual preservada y declinación difusa de otras funciones. El deterioro cognitivo fue positivo y significativamente correlacionado con la edad ($p < 0.05$), duración de hipoxia-hipercapnia y falla respiratoria crónica ($p < 0.05$). Concluye que las relaciones EPOC-edad y declive cognitivo son evidentes.

En otros padecimientos pulmonares y en el envejecimiento, el deterioro cognitivo se ha planteado como predictor de mortalidad (Romero, 2009; Inouye, Peduzzi, Robison, Hughes, Horwitz & Concato, 1998). Interesante sería determinar en el futuro si el declive en las funciones cognitivas también puede ser predictor de mortalidad en la EPOC.

Los diferentes marcadores de severidad están asociados a las alteraciones cognitivas como se muestra en la siguiente figura:

Figura 2. Potencial mecanismo por el cual se afectan las funciones cognitivas en la EPOC.

(Androu et al., 2014).



La figura anterior muestra los 2 componentes que caracterizan a la EPOC: bronquitis crónica y enfisema. Esta entidad nosológica implica alteraciones en la función pulmonar (VEF1 y CVF) que a su vez modifica la concentración de los gases en la sangre (oxígeno y dióxido de carbono). Estos cambios son detectados por el sistema quimiorreceptivo periférico y en el sistema nervioso central, alterando la función neuronal. Finalmente, este proceso fisiopatológico se refleja en alteraciones de diversas funciones cognitivas.

Diversos estudios se han realizado desde la década de los 80 respecto a cuáles son las funciones cognitivas que se alteran en la EPOC. Sin embargo no todos coinciden. A continuación se presenta un resumen sobre algunos estudios que evaluaron alteraciones cognitivas en la EPOC (tabla 2):

Tabla 2. Resumen de cuadro de revisión sistemática.

Estudio	Lenguaje	Memoria			Atención			Habilidades visoespaciales	Integración viso-motriz	Funciones ejecutivas				
	Comprensión	Memoria verbal corto plazo	Memoria verbal largo plazo	Memoria visoespacial	Atención sostenida	Atención dividida	Atención selectiva			Resolución de problemas	Flexibilidad cognitiva	Abstracción	Fluidez verbal	Inhibición
a									X		X			
b									X		X			
c	X		X			X				X			X	
d		X	X			X								
e			X					X				X		
f		X							X			X	X	
g									X		X			
h			X	X							X			
i			X											
j		X												X
k			X			X			X		X	X		
l	X		X					X				X		
m		X	X			X			X		X			

a) Kozora, 2005; b) Kozora, 2011; c) De Carolis, 2011; d) Ortapanuk, 2006; e) Antonelli-Incalzi, 2006; f) Emery, 2003; g) Liesker, 2003; h) Crews, 2001; i) Meek, 2001; j) Emier, 1999; k) Grant, 1980; l) Balwinder et al., 2013; m) Borson et al., 2008.

A continuación se describen los principales procesos neuropsicológicos, según esta revisión sistemática (tablas 2 y 3), que se ha descrito que resultan afectados en condiciones de hipoxemia:

Atención

Se define atención como se refiere a las capacidades o procesos mediante los cuales el organismo se vuelve receptivo a los estímulos a través un proceso excitatorio (Lezak, 2012). Algunos autores diferencian los procesos atencionales entre los que requieren un control voluntario y los que surgen como reflejo (Valdizán, 2008). Existe una clasificación de acuerdo a las estructuras implicadas y su jerarquía al momento de la activación: la red “top-down” (arriba-abajo) comprende la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza parietal posterior superior y el surco intraparietal, y está asociada a la atención dirigida a un estímulo por sus características sobresalientes, llamativas o distintas a patrones preestablecidos; y la red “bottom-up” (abajo-arriba) involucra a la corteza prefrontal, corteza parietal inferior y unión temporoparietal y está implicada en la elección activa de algún estímulo o algún atributo del estímulo, paralelamente inhibiendo otros (Ruiz-Contreras y Cansino, 2005). Otros autores proponen la clasificación de atención “tónica” y atención fásica” (Etchepareborda y Abad-Mas, 2001). Cualquiera de estos modelos reconoce la relación con el estado de alerta o “arousal”. Lezak (2012) diferencia este estado entre “conciencia” y “alerta de sí mismo”. Para fines de este trabajo, se manejará el estado de alerta o “arousal” como el nivel en el que un organismo es receptivo a estimulación o está despierto.

El nivel de activación es altamente dependiente de una correcta homeostasis en el organismo. Las neuronas no cuentan con reservas internas de glucosa ni oxígeno, por lo tanto adquieren ambos de la sangre que llega a la vasculatura de esa región cerebral y así poder generar actividad. Mediante el proceso llamado respuesta hemodinámica, la sangre provee mayor cantidad oxígeno a las neuronas que necesitan producir disparos y esto provoca cambios en los niveles oxihemoglobina

y desoxihemoglobina. Es decir, la proteína hemoglobina, que es la que transporta el oxígeno a las neuronas, está oxigenada o desoxigenada (Ogawa, Lee, Kay y Tank, 1990). Esto ha permitido crear las imágenes de contraste dependiente del nivel de oxígeno en la sangre, obtenidas por medio de resonancia magnética, resonancia magnética funcional y espectroscopia funcional de infrarrojo cercano (Ogawa, Lee, Kay y Tank, 1990; Ferrari y Quaresima, 2012).

Independientemente de la utilidad de la respuesta hemodinámica, es importante tener en cuenta que es un proceso que puede verse afectado por el bajo aporte de oxígeno y que tiene efectos en el desempeño cognitivo. Tanto la hipoxia como la hipercapnia alteran el sistema reticular activador, que por un lado pueden incrementar la respuesta ventilatoria pero también puede afectar el estado de alerta en general (Philipson y Sullivan, 1978).

Esta alteración del estado de alerta se da a nivel subcortical, sin embargo tiene una estrecha relación con los procesos corticales de atención y conciencia. Particularmente las neuronas del núcleo pulvinar y mediodorsal del tálamo representan puntos importantes para la modulación de la atención selectiva (Portas, Rees, Howseman, Josephs, Turner y Frith, 1998).

Se han encontrado déficits en atención visual sostenida y atención selectiva en pacientes con EPOC severo a muy severo. Las personas con hipoxia leve a moderada se desempeñan peor que los controles sanos en cuanto al nivel de alerta, tareas de orientación y atención sostenida. La atención también decae en pacientes con hipoxia moderada e hipercapnia. Las personas con EPOC no hipoxémicas también muestran alteraciones en el desempeño de las tareas de atención. Por otro lado, existen estudios que han descrito que el deterioro en tareas de atención es muy leve y que en tareas de atención visual inmediata está intacto. Sin embargo, en la mayoría de las investigaciones se reporta algún tipo de alteración (Androu, Vlachos y Mankanikas, 2014).

Memoria

Memoria es la capacidad de codificar, retener y evocar información, se le equipara con la capacidad de aprendizaje y da brinda la sensación de continuidad personal y del entorno (Lezak, 2012). Se divide usualmente en 3 procesos: registro o codificación, evocación inmediata o memoria a corto plazo y memoria a largo plazo (Portellano, 2005). Otro término ampliamente utilizado es el de memoria remota o episódica, que implica el recuerdo de hechos autobiográficos a largo plazo (Rains, 2004). En la evaluación neuropsicológica se puede valorar el estado de cada uno de los tipos de memoria, pero es importante tener en cuenta la mayoría de los paradigmas implican la memoria declarativa o explícita. La memoria declarativa o explícita implica aprender información, objetos o eventos activa e intencionalmente. La mayoría de los pacientes se refiere a este proceso cuando tiene quejas de memoria; igualmente es el tipo de memoria al que se dirigen las actividades educativas y en a la que se refiere la población en general cuando habla de “memoria” (Lezak, 2012).

Memorizar información requiere un adecuado estado de la atención, y por lo tanto, un adecuado funcionamiento de las estructuras que subyacen a la activación. Si el sistema activador reticular ascendente (SARA) y las estructuras subcorticales que filtran y direccionan los estímulos funcionan adecuadamente, la corteza cerebral puede seleccionar y manejar exitosamente los recuerdos almacenados. (Flores-Lázaro, 2006) Una de las estructuras fundamentales para los procesos mnémicos es el hipocampo, particularmente para la memoria declarativa. El hipocampo retiene la memoria por semanas o meses antes de consolidarse en algún sitio de la corteza. El hipocampo se divide en 4 áreas diferenciadas denominadas CA1, CA2, CA3 y CA4. Particularmente las células piramidales de la capa CA1 son altamente sensibles a la hipoxia (Clark, Boutros y Mendez, 2010).

La hipoxia intermitente desencadena reacciones enzimáticas que promueven la generación de estrés oxidativo a nivel cerebral. Se ha encontrado que los radicales libres, producto de este estrés oxidativo, se encuentran presentes en hipocampo y corteza prefrontal de ratas expuestas a hipoxia intermitente y generan daños estructurales y propiciando errores en pruebas de memoria visoespacial (Cai, Zhou, Zhang, Hu, Fan, Li, Zheng y Gong, 2010). También se ha puntualizado que la neuroquímica en la región del hipocampo se modifica, alterando los niveles de aspartato, creatina, fosfocreatina, GABA, glutamato (Glu), glutamina (Gln), glutatión, inositol miocardio, N - acetil aspartato (NAA) y fosforiletanolamina; el incremento de glutamato, la relación de Glu / Gln y GABA indican supresión de neurotransmisión excitatoria y conlleva a déficits de memoria y cognitivos, en general (Raman, Tkac, Ennis, Georgieff, Gruetter y Rao, 2005).

La mayoría de los estudios reportan déficits en memoria verbal a corto y largo plazo, memoria visual y memoria espacial. En pacientes con EPOC severa, la memoria verbal a corto plazo se ve alterada. En hipoxia moderada a severa existen diferencias significativas en aprendizaje verbal y visual (Androu et al., 2014). Las alteraciones se muestran por igual en memoria verbal (evocación), tanto en pacientes que requieren terapia de oxígeno suplementario, como en los que no. Esto es diferente en la memoria visual inmediata; parece ser más resistente al deterioro. Existen algunos estudios que reportan que en hipoxemia moderada no se encuentra deterioro, sin embargo Klein et al. (2010) reportó que el 80% de los pacientes presentó deficiencias en el desempeño de memoria verbal a corto y largo plazo. Así, los estudios que muestran correlación no son concluyentes.

Funciones ejecutivas

El funcionamiento ejecutivo implica la participación de estructuras tanto corticales como subcorticales; siendo la corteza frontal la que “orquesta” la funcionalidad de los circuitos (Flores-

Lázaro, 2006). Se han reportado proyecciones dopaminérgicas desde la corteza frontal posterior hacia el cuerpo estriado, el hipotálamo y el tronco cerebral. Éstas, junto con las entradas ascendentes difusas, ejercen control sobre la influencia global de la alerta o arousal, el estrés y la retroalimentación e influyen en todo aquello que procesan estructuras telencefálicas como el tálamo y el cuerpo estriado (Robbins, 2000). El tálamo está implicado en procesos atencionales y de memoria (Portas et al., 1998). Si ésta, u otras de las estructuras subcorticales que son vulnerables en condiciones de hipoxia, sufren daño, es probable que se vean afectadas ciertas funciones corticales superiores. Déficits en el estado de arousal, por ejemplo, impactan en los procesos atencionales y por lo tanto, en omisiones y errores durante la ejecución de las tareas (Robbins, 2000; Blair & Ursache, 2011).

De acuerdo a Treitz et al. (2007) el control ejecutivo implica 5 subcomponentes:

- a) Focalización de la atención en información relevante e inhibición de la información irrelevante.
- b) Administración de tareas, incluyendo la conmutación de la atención entre estas tareas.
- c) Planeación de una secuencia de tareas para cumplir una meta.
- d) Actualización de los contenidos de la memoria de trabajo para determinar el siguiente paso en una tarea secuencial.
- e) Codificación del contexto de las representaciones en la memoria en la memoria de trabajo.

Se ha descrito deterioro en resolución de problemas, abstracción y pensamiento deductivo en pacientes con EPOC. Una investigación en pacientes con un alto grado de severidad y con hipoxemia de moderada a severa encontró déficits en pensamiento lógico, pero no en el funcionamiento ejecutivo en general (Klein, Gauggel, Sachs, Pohl, 2010). Otro estudio (Kozora,

Filley, Julian y Cullum, 1999) mostró un pobre desempeño en fluidez verbal fonológica, pero no estaban en un rango en el que se considerara clínicamente significativo.

Aunque hay investigación en este rubro es limitada, de hecho no se han encontrado resultados concluyentes en cuanto a que en la EPOC se vean comprometidas las funciones ejecutivas.

1.5 Evaluación neuropsicológica en estudios de EPOC

Respecto a los métodos de evaluación que se han conducido en los estudios incluidos en la revisión sistemática, y en algunos más que se incluyen en este marco referencial, hay algunas cosas que señalar.

En primer lugar, algunos han utilizado la prueba de tamizaje Mini Mental State (MMSE) que pese a que se ocupa como “estándar de oro” en los servicios de neurología para diagnosticar deterioro cognitivo, muchas veces no resulta sensible como se requeriría (Alagiakrishnan, Zhao, Mereu, Senior y Senthilselvan, 2013; Spencer, Wendell y Giggey, 2013). Estudios que han utilizado otras baterías neuropsicológicas más extensas y específicas aportan más evidencia de alteraciones que aquellos que utilizan pruebas de tamizaje. Si bien, cuando una prueba como el Mini Mental State arroja que existe deterioro, se puede tomar como un dato contundente, suele tener efectos de techo y no detecta las sutilezas, las cuales podrían contribuir a la caracterización neuropsicológica específica y temprana, permitiendo la prevención del deterioro y pérdida de la calidad de vida (Spencer, Wendell y Giggey, 2013).

Por otro lado, existen dominios que han sido poco explorados en las personas con hipoxemia crónica. Por ejemplo, Armengol (2000) exploró, entre otros procesos, las apraxias y la regulación emocional en personas que pasaron por algún episodio de hipoxemia aguda y encontró ciertas alteraciones.

1.6 Convergencia semiológica neuropsicológica entre hipoxemia y Alzheimer

Dadas las similitudes que se han encontrado en la semiología y en los factores fisiológicos que propician el desempeño cognitivo bajo condiciones de hipoxemia y la enfermedad de Alzheimer, cabe señalar los criterios diagnósticos de esta última y puntualizar las convergencias.

De acuerdo al DSM-5 (APA, 2014), los dominios en los que se pueden presentar alteraciones en los trastornos neurocognitivos son los siguientes:

- Atención compleja (atención sostenida, atención dividida, atención selectiva, velocidad de procesamiento)

- Funciones ejecutivas (planeación, toma de decisiones, memoria de trabajo, respuesta a la retroalimentación del entorno/ monitoreo, inhibición y flexibilidad mental)

- Aprendizaje y memoria (memoria inmediata, memoria reciente (incluyendo evocación espontánea, evocación con claves y por reconocimiento) memoria a largo plazo (semántica y autobiográfica), aprendizaje implícito).

- Lenguaje (lenguaje expresivo (incluyendo denominación, evocación de palabras, fluidez y gramática y sintaxis) y lenguaje receptivo).

- Perceptual motor (habilidades de percepción visual, viso-construccional, perceptual motora, praxias y gnosias).

- Cognición social (reconocimiento de emociones, teoría de la mente).

Los criterios para el diagnóstico de un trastorno neurocognitivo mayor (DSM-5, 2014) son los siguientes:

- A. Evidencia de declive cognitivo significativo respecto al nivel previo de desempeño en uno o más dominios cognitivos basado en:
 - 1. Preocupación individual, de un informante con conocimiento o un clínico que pueda determinar el declive en la función cognitiva.
 - 2. Deterioro substancial en el desempeño cognitivo, preferentemente documentado por pruebas neuropsicológicas estandarizadas, o en su ausencia, cualquier otra evaluación cuantificada.
- B. Los déficits cognitivos interfieren con la independencia de las actividades de la vida diaria.
- C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirio.
- D. Los déficits cognitivos no son mejor explicados por otro desorden mental (por ejemplo, depresión mayor o esquizofrenia).

Los criterios para el diagnóstico de un trastorno neurocognitivo menor (DSM-5, 2014) son:

- A. Evidencia de declive cognitivo modesto respecto al nivel previo de desempeño en uno o más dominios cognitivos basado en:
 - 1. Preocupación individual, de un informante con conocimiento o un clínico que pueda determinar el declive en la función cognitiva.
 - 2. Deterioro modesto en el desempeño cognitivo, preferentemente documentado por pruebas neuropsicológicas estandarizadas, o en su ausencia, cualquier otra evaluación cuantificada.
- B. El déficit cognitivo no interfiere con la capacidad para ser independiente en las actividades de la vida cotidiana.

- C. Los déficits cognitivos no son mejor explicados por otro desorden mental (por ejemplo, depresión mayor o esquizofrenia).
- D. Los déficits cognitivos no ocurren solamente en el contexto de un delirio.

El término demencia se propone ser utilizado ahora para el declive cognitivo adquirido por alguna condición que afecte principalmente a adultos mayores, mientras que la categoría trastorno neurocognitivo se refiere a un deterioro adquirido por alguna condición que afecte a adultos más jóvenes o que afecte principalmente un dominio.

Respecto al declive cognitivo en condiciones de hipoxemia crónica, éste es secundario a una condición médica y puede afectar adultos más jóvenes en comparación a aquellos que presentan la enfermedad de Alzheimer (Hopkins y Bigler, 2008), por lo que podría caer dentro de la nueva clasificación de trastornos neurocognitivos. Sin embargo, muchos adultos mayores en condiciones de hipoxemia crónica pueden tener de fondo algún tipo de demencia que se está agravando con la desoxigenación crónica.

1.7 Panoramas en la rehabilitación neuropsicológica

Dadas las semejanzas que se han establecido con el deterioro cognitivo normal por envejecimiento (Tae et al., 2001) y los factores que existen en común con la enfermedad de Alzheimer, puede asumirse que las estrategias generales para intervenir en el deterioro cognitivo a causa de la hipoxemia crónica serían: 1) la prevención mediante el enriquecimiento del bagaje cognitivo y 2) detener el avance del deterioro y favorecer la funcionalidad de la persona mediante técnicas de compensación y restauración.

Vale la pena mencionar el concepto de reserva cognitiva en el tema de deterioro cognitivo. Se entiende por reserva cognitiva aquello que media entre el factor que altera el desempeño cognitivo (daño o patología cerebral) y el grado de alteración en el rendimiento o las manifestaciones clínicas. (Stern, 2003; Manly, Touradji, Tang y Stern, 2003). Los autores que proponen este término diferencian entre reserva cognitiva y reserva cerebral. (Stern, 2009) La reserva cerebral se entiende como aquellas diferencias individuales en el cerebro que permiten a algunas personas a hacer frente mejor que otros con patología cerebral. Estas diferencias son cuantificables y algunos aspectos a medir son el tamaño del cerebro, el número de neuronas o de sinapsis. En cambio, la reserva cognitiva son las diferencias individuales en cómo las personas procesan las tareas permitiendo a algunos hacer frente mejor que otros con patología cerebral. Tanto la genética, como la experiencia de vida de las personas influye en la capacidad de reserva cognitiva y en la capacidad de reserva cerebral. Los procesos neurogenéticos y sinaptogénicos se modifican debido a una gran cantidad de factores, tanto innatos como de experiencia del individuo (Rodríguez-Álvarez y Sánchez-Rodríguez, 2004).

Para el deterioro cognitivo en hipoxemia es pertinente analizar ambos conceptos: la cuenta neuronal y de sinapsis puede verse afectada por el proceso inflamatorio y de estrés oxidativo que ocurre en la EPOC, además de la vulnerabilidad que ofrezca la propia genética del paciente; y por otro lado, la experiencia de vida de la persona podría contribuir o no a frenar el deterioro. Se asume que a mayor reserva cognitiva menos pérdida de funcionalidad se encontraría en el proceso patológico. Ni este ni otros estudios han medido la reserva cognitiva en pacientes con EPOC, ya que con el fin de homogeneizar la muestra hay poca variabilidad en los aspectos que miden indirectamente reserva cognitiva. Sin embargo, sería interesante evaluar si al igual que en la

enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurocognitivos, la reserva cognitiva funciona como factor protector al deterioro cognitivo por hipoxemia crónica.

Pocas investigaciones han incluido la funcionalidad en la vida cotidiana. Esta mediación instrumentada y social, que se ha denominado “el cerebro externo” (Del Río & Álvarez, 1994), muchas veces vela la disfuncionalidad vista en las pruebas. Probablemente una serie de mecanismos compensadores se articulan y no se perciben alteraciones cognitivas que afecten las actividades de la vida cotidiana en las personas con EPOC, o bien, la simplificación de estas actividades oculta el deterioro.

En la enfermedad de Alzheimer se ha descrito que la Terapia de Estimulación Cognitiva es efectiva y que complementa el tratamiento farmacológico y algunas otras técnicas como la estimulación magnética transcraneal, por ejemplo (Bentwich, Dobronevsky, Aichenbaum, Shorer, Peretz, Khaigrekht, Gandelman Marton y Rabey, 2011); sin embargo en EPOC no existen datos concluyentes respecto a que un programa de rehabilitación neuropsicológica funcione (Dodd, Getov y Jones, 2010).

2. Método

2.1 Pregunta de investigación

Cómo se estableció en el marco teórico, la literatura describe alteraciones neuropsicológicas en personas con EPOC no del todo específicas y no se ha concluido consistentemente cómo diferentes aspectos neuropsicológicos se ven afectados, por lo que es pertinente preguntar:

¿Cómo se desempeñan las personas que presentan diferentes grados de hipoxemia, a causa de EPOC, en las funciones ejecutivas de atención y memoria de trabajo?

2.2 Hipótesis

Hipótesis nula

Los sujetos que padecen EPOC presentarán igual desempeño que el grupo control en funciones ejecutivas, atención y memoria.

Hipótesis Alterna.

Considerando la literatura respecto al deterioro cognitivo que se presenta en las personas con EPOC, se espera que los sujetos que padecen la enfermedad presentarán un desempeño más deficiente en funciones ejecutivas, atención y memoria en comparación al grupo control.

2.3 Objetivo general

Determinar el desempeño en la atención, memoria y las funciones ejecutivas en personas que padecen EPOC con valores de SaO₂ mayor, menor o igual a 90% y comparar su desempeño con un grupo control.

Objetivo particular

Determinar si la hipoxemia al momento de la evaluación neuropsicológica repercute en el desempeño neuropsicológico.

2.4 Definición operacional de las variables.

-Atención. Variable cuantitativa, continua. Dada por los puntajes en las escalas de atención del NEUROPSI Atención y Memoria.

-Memoria. Variable cuantitativa, continua. Dado por los puntajes en las escalas de memoria de NEUROPSI Atención y Memoria.

-Funciones ejecutivas. Variable cuantitativa, continua. Dada por los puntajes de las escalas de Batería Delis-Kaplan de Funciones Ejecutivas.

- Oxigenación. Valor normoxémico: $SpO_2 \geq 90\%$. Variable cuantitativa, continua.

VARIABLES INTERVINIENTES

- Ansiedad. Se considerará presente cuando exista un puntaje mayor a 21 en el Inventario de Ansiedad de Beck (BAI-Beck), A.T. Beck. y Steer, R.A (1988). Puntajes mayores al punto de corte serán criterios de exclusión.
- Depresión. Puntaje mayor a 17 en el Inventario de Depresión de Beck (BDI-Beck) , A.T. Beck; R.A. Steer y G.K. Brown (1996). Puntajes mayores al punto de corte serán criterios de exclusión.
- Comorbilidades frecuentes en la EPOC como diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial que pueden interferir con el desempeño cognitivo serán medidas para evitar el sesgo. Variables cualitativas, nominales (presencia o ausencia).

2.5 Diseño experimental

Es un estudio de tipo transversal y comparativo Se utilizó un muestreo no probabilístico, por conveniencia (Hernández-Sampieri, Fernández-Collado, Baptista-Lucio, 2010).

2.6 Participantes

Fueron seleccionados sujetos diagnosticados con EPOC, con y sin hipoxemia, pacientes de la Clínica de Tabaquismo y EPOC del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. El grupo control se conformó por voluntarios, familiares de los pacientes de la Clínica. Los participantes del grupo control fueron pareados por sexo, edad y escolaridad con los participantes con EPOC.

Criterios de inclusión:

- Adultos entre 50 y 80 años con diagnóstico de EPOC en cualquiera de sus grados confirmado por espirometría y placa radiológica de tórax.
- Con escolaridad mínima de secundaria.
- Sin historia de tabaquismo activo o en abstinencia de, cuando menos, 6 meses.
- Sin distinción de sexo.
- Con o sin alteraciones metabólicas y/o hipertensión arterial.

Criterios de exclusión

- Padecer cualquier trastorno psiquiátrico o neurológico.
- Historia actual o pasada de trastorno por uso de sustancias.
- Estar en tratamiento farmacológico con medicamentos que tengan efectos en el sistema nervioso central.

2.7 Instrumentos

1. De la Batería NEUROPSI (Ostrosky-Solís, Gómez-Pérez, Matute, Rosselli, Ardila y Pineda, 2003), Atención y Memoria 6-85 años se aplicaron las siguientes pruebas:

Dígitos en progresión y en regresión, Lista de palabras, Figura de Rey, Memoria lógica (historias), Detección visual, Pares asociados, Cubos en progresión y en regresión, Detección de dígitos, Series Sucesivas y Funciones motoras (secuencia de posturas de la mano).

2. De la Batería de Funciones Ejecutivas Delis-Kaplan -Delis-Kaplan Executive Function System- (Delis, Kaplan y Kramer, 2001) se aplicaron las siguientes pruebas: Trail Making Test, Fluidez verbal semántica y fonológica, Fluidez gráfica, Stroop, Prueba de las 20 preguntas, Contexto mundial, Torre de Hanoi y Proverbios.

Si bien cada una de las pruebas puede evaluar más de un proceso, se eligió cuál sería el principal proceso a observar en cada una. Esto se determinó de la siguiente manera:

Tabla 3. Instrumentos utilizados para la evaluación de los procesos neuropsicológicos.

Atención	Atención sostenida	Dígitos en progresión Detección de dígitos
	Atención visoperceptual	Cubos en progresión Detección visual
Memoria	Memoria de trabajo auditiva	Dígitos en progresión
	Memoria de trabajo visual	Cubos en regresión
	Memoria auditiva (diferida)	Lista de palabras Lista de pares asociados
	Memoria lógica	Historias
Funciones ejecutivas	Memoria de trabajo/ Alternancia de estímulos	Series sucesivas Trail making test
	Fluidez	Fluidez verbal fonológica y semántica
	Inhibición	Stroop
	Abstracción	Abstracción con 20 preguntas
		Contexto mundial
		Proverbios
		Torre de Hanoi
	Planeación	Funciones motoras
	Secuenciación	

Cuestionarios adicionales:

- Inventario de Ansiedad de Beck -BAI-Beck-, A.T. Beck. y Steer, R.A (1988).
- Inventario de Depresión de Beck -BDI-Beck-, A.T. Beck; R.A. Steer y G.K. Brown (1996).

Equipo para medir oxigenación.

Figura 3. Oxímetro de Pulso Drive cod.4651



2.8. Procedimiento

Se invitó a participar a los pacientes de la Clínica de Tabaquismo y EPOC del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias que tuvieran un diagnóstico de EPOC confirmado por espirometría y placa radiológica de tórax, Mediante una entrevista se verificó que cumplieran con los criterios de inclusión, además de no presentar los de exclusión (incluyendo padecimientos neurológicos y psiquiátricos). Primero se les explicó en qué consistía el estudio, cuál era su propósito, los criterios éticos (Anexo 1) y qué deberían hacer; en caso de aceptar, se les agendaba una cita en la clínica para realizar la evaluación.

Todas las evaluaciones neuropsicológicas y psicológicas se realizaron por una neuropsicóloga en un consultorio de la Clínica de tabaquismo y EPOC del INER, con buena iluminación y aislado distractores visuales y/o auditivos.

Al inicio de la evaluación se les pedía a los participantes que firmaran la carta de consentimiento informado (ver anexo 1). Se les hizo saber a todos que la información proporcionada por ellos, la que se obtuviera de su expediente médico, así como su desempeño en la evaluación, sería confidencial y utilizada únicamente para el propósito de la investigación y su publicación. La

neuropsicóloga realizó una entrevista clínica estructurada para conocer detalles de la condición médica, antecedentes neuropsicológicos y descartar padecimientos que pudieran interferir con la evaluación. Posteriormente se realizaron todos los subtests contemplados para este estudio de la prueba Neuropsi Atención y Memoria. Al finalizar esta parte de la evaluación se les daba a los participantes un descanso de 10 minutos. En casos extraordinarios, y si el participante lo solicitó, la evaluación se realizó en 2 sesiones. Seis de los pacientes solicitaron que la evaluación se realizara en 2 sesiones debido a su agenda personal o cansancio. Finalmente estos casos fueron excluidos del análisis por el sesgo que podría haber respecto al cansancio durante la prueba.

Después de aplicar las subpruebas del Neuropsi Atención y Memoria, se aplicó la batería Delis-Kaplan Executive Function System.

Posteriormente se realizó la medición de nivel de oxígeno en sangre. Para la toma de saturación de oxígeno con oxímetro de pulso, el neuropsicólogo a cargo de la administración de las pruebas realizó la medición colocando el dispositivo en el dedo del participante y pidiéndole que permaneciera en reposo por 5 minutos.

Finalmente se les pidió a los participantes que contestaran los cuestionarios de severidad de síntomas, de ansiedad y depresión. Estas variables y fueron analizadas y controladas estadísticamente.

2.9 Análisis estadístico

Para la comparación del grupo de pacientes con EPOC con el grupo control se utilizó una prueba t de Student. Posteriormente se controlaron las covariables de edad, escolaridad, sexo e hipoxemia con ANCOVA.

3. Resultados

3.1 Características de los grupos.

Se reclutaron 23 participantes con EPOC, de los cuales 8 fueron excluidos del estudio; los motivos de exclusión fueron errores de escrutinio, por no haber completado la evaluación y por realizar la evaluación en 2 sesiones (debido a cansancio o algún otro motivo). La muestra final estuvo conformada por 16 participantes con EPOC en diferentes grados y 16 sujetos control pareados por sexo, edad y escolaridad. Seis de las personas con EPOC se encontraban hipoxémicas al momento de la evaluación ($\text{SaO}_2 < 90\%$). La media de edad para el grupo de personas con EPOC es de 70 años ($\text{DE} = 6.4$) y para el grupo de controles es de 68.50 ($\text{DE} = 7.5$); la media de escolaridad para el grupo con EPOC es de 16.13 años ($\text{DE} = 3.8$) y para el grupo control es de 16.13 ($\text{DE} = 2.5$); las diferencias de medias para estas variables demográficas no son estadísticamente significativas ($p > 0.05$) (ver tabla 4).

En principio se contempló que los niveles de oxigenación se midieran por gasometría, pero dado que algunos participantes no aceptaron la toma de sangre para realizar la gasometría, se empleó la oximetría de pulso para determinar el nivel de saturación de oxígeno. La literatura refiere que ambas técnicas son igualmente confiables para determinar el nivel de oxigenación. (ALAT, 2011)

Hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos respecto a los valores de saturación de oxígeno. La media de saturación de oxígeno para el grupo con EPOC es de 87.19% ($\text{DE} = 8.5$) y para el grupo control es de 94.44% ($\text{DE} = 1.09$) ($p = 0.004$) (ver tabla 4).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las variables de estado de ánimo (ansiedad y depresión) medidas por los Inventarios de Ansiedad/ Depresión de Beck, respectivamente (ver tabla 4).

Tabla 4. Datos generales de la muestra

	Personas con EPOC	Personas sin EPOC	p
	M (DE)	M (DE)	
Edad	70 (6.4)	68.5 (7.5)	0.548
Años de escolaridad	16.13 (3.8)	16.13 (2.5)	1.00
Saturación de oxígeno	87.19 (8.5)	94.44 (1.09)	0.004*
IAB	8.8 (7.0)	6.5 (3.2)	0.233
IDB	7.31 (6.7)	5.38 (4.1)	0.338

Abreviaturas: IAB= Inventario de Ansiedad de Beck, IDB= Inventario de Depresión de Beck

*p<0.05

A continuación se muestran los datos de función pulmonar obtenidos mediante la prueba de espirometría, la caminata de 6 minutos, el cuestionario de disnea Modified Medical Research Council MMRC y el cuestionario de calidad de vida COPD Assessment Test (CAT). Estos datos fueron obtenidos del expediente clínico con la fecha más cercana a la evaluación neuropsicológica. Como se puede observar con la media de la relación VEF_1/CVF demuestran que los pacientes tenían EPOC severo. La diferencia de la saturación de oxígeno entre el primer minuto y los 6 minutos de la caminata es considerable. El dato de la disnea (MMRC) indica que los pacientes tenían una falta de aire grado 2, en promedio. Esto significa que tienen una marcha más lenta que antes y que deben detenerse de vez en cuando para tomar aire. El cuestionario de calidad de vida. La media del cuestionario de calidad de vida CAT (ver tabla 5).

Tabla 5. Datos de función pulmonar de los pacientes con EPOC

Datos de función pulmonar	M (DE)
VEF ₁ /CVF	45 (15.6)
VEF ₁ %predicho	45.2 (31.6)
Metros en caminata de 6 min	377.07 (107.9)
Saturación de oxígeno 1 min	92 (4.3)
Saturación de oxígeno 6 min	85.2 (6.54)
MMRC	2.3 (1.1)
CAT	13.7 (7.21)

3.2 Diferencias entre grupos en las pruebas neuropsicológicas.

Se comparó el desempeño en las pruebas neuropsicológicas de ambos grupos con una prueba t de Student, utilizando un valor significativo de $p > 0.05$. Posteriormente, se utilizó una prueba ANCOVA para controlar posibles confusores. Se controlaron las covariables de sexo, edad y escolaridad, ya que se sabe que estas covariables comúnmente inciden sobre el desempeño neuropsicológico. Se obtuvo el tamaño del efecto (η_p^2) para corroborar que la significancia estadística no resultara un valor espurio. Existe discrepancia sobre cuál es el valor del tamaño del efecto que debe ser considerado. Sin embargo, algunos autores proponen que un valor de 0.26 o mayor es considerable (Lakens, 2013).

En la tabla 6 se muestran las pruebas en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con EPOC y el grupo control: 1) series sucesivas del Neuropsi en cuanto al puntaje y el número de errores, 2) en el número de omisiones de la primera condición y el número de errores en la cuarta condición del Trail Making Test y 3) en el tiempo y número de errores de la primera condición de interferencia del Stroop (versiones de la Batería Delis-Kaplan Sistema de Funciones Ejecutivas).

Tabla 6. ANCOVA entre personas con y sin EPOC controlado por sexo, edad y escolaridad.

	Personas con EPOC	Personas sin EPOC	F (gl)	η_p^2
	M (DE)	M (DE)		
Series sucesivas (puntos)	1.69 (5.7)	2.75 (5.6)	6.179 (1, 27)*	0.186
Series sucesivas (errores)	2.06 (3.1)	0.13 (0.342)	6.170 (1, 27)*	0.186
Trail Making Test condición1 (omisiones)	0.44 (0.629)	0.00 (0.00)	7.200 (1, 27)*	0.211
Trail Making Test condición 4 (errores)	1.94 (2.175)	0.38 (0.88)	7.219 (1, 27)*	0.211
Stroop condición 3 (tiempo)	58.06 (11.73)	48.31 (10.19)	6.486 (1, 27)*	0.194
Stroop condición 3 (errores)	4.19 (4.3)	0.81 (1.3)	9.524 (1, 27)*	0.261

* $p < 0.05$; F= razón F; gl = grados de libertad entre e intra grupos, η_p^2 = tamaño del efecto.

Dado que no todos los pacientes se encontraban hipoxémicos al momento de la evaluación, se corrieron análisis de ANCOVA corrigiendo por saturación de oxígeno. Al controlar esta variable, la mayoría de los resultados mantuvieron diferencias estadísticamente significativas, excepto en cuanto al número de omisiones de la primera condición del Trail Making Test y en el tiempo de la primera condición de interferencia de la prueba Stroop (ver tabla 7).

Tabla 7. ANCOVA entre personas con y sin EPOC controlado por sexo, edad, escolaridad y SpO₂.

	Personas con EPOC	Personas sin EPOC	F (gl)	η_p^2
	M (DE)	M (DE)		
Series sucesivas (puntos)	1.69 (5.7)	2.75 (5.6)	9.333 (1, 26)*	0.264
Series sucesivas (errores)	2.06 (3.1)	0.13 (0.342)	6.088 (1, 26)*	0.190
Trail Making Test condición 1 (omisiones)	0.44 (0.629)	0.00 (0.00)	1.402 (1, 26)	0.051
Trail Making Test condición 4 (errores)	1.94 (2.175)	0.38 (0.88)	9.824 (1, 26)*	0.274
Stroop 1 ^a condición interferencia (tiempo)	58.06 (11.73)	48.31 (10.19)	3.168 (1, 26)	0.109
Stroop 1 ^a condición interferencia (errores)	4.19 (4.3)	0.81 (1.3)	11.631 (1, 26)*	0.309

* $p < 0.05$; F= razón F; gl = grados de libertad entre e intra grupos, η_p^2 = tamaño del efecto.

Si bien existe una tendencia en los puntajes de las todas las demás pruebas que se aplicaron, las diferencias entre ambos grupos no resultaron significativas.

En las tres pruebas, es un mayor número de errores lo que caracteriza el grupo con EPOC. Esto representa un déficit en la atención, el control ejecutivo y el monitoreo. Estos son componentes del funcionamiento ejecutivo requerido para resolver estas tareas exitosamente.

La prueba de series sucesivas requiere del proceso de sustracción de cantidades y éstas probablemente no están en una serie automatizada (como lo estaría la serie del 1 al 10), y además

requiere de la retención del resultado de esta operación aritmética. En el Trail Making Test es necesario, entre otras cosas, el proceso de atención dividida, flexibilidad cognitiva para alternar las secuencias y la memoria de trabajo. Esto implica un control semejante al requerido en la prueba de series sucesivas. Y en la prueba Stroop, el control de respuesta es esencial para no cometer errores de interferencia. Las 3 tareas requieren la compleja articulación de 3 procesos, esencialmente: atención, memoria de trabajo y control cognitivo.

4. Discusión

La prueba de diferencias arrojó resultados significativos favoreciendo a las personas sin EPOC, principalmente en cuanto al número de errores cometidos en las tareas y en el tiempo de ejecución de algunas de ellas. La atención, vista como una variable del estado mental o como una característica de las funciones cognitivas (Lezak, 2012), podría ser un punto convergente en los hallazgos de este trabajo, y podría éste el déficit primario en los pacientes con EPOC. Asimismo, la memoria de trabajo, la capacidad de inhibición de respuesta, la visomotricidad y la alternancia de estímulos son procesos en los que pueden confluir los resultados de las pruebas Trail Making Test, Series Sucesivas y Stroop. Esto coincide con las alteraciones reportadas en diversos estudios que han indagado sobre la relación entre la EPOC y el deterioro cognitivo (Kozora, 2005 y 2011; Emery, 2003; Liesker, 2003; Crews, 2001; Borson, 2008).

La tarea de series sucesivas implica memoria de trabajo que, a su vez, conlleva un mecanismo de control ejecutivo que es necesario para focalizar la atención y controlar la interferencia. Los procesos mentales que operan en esta tarea son secuenciación y sustracción, para lo cual se requiere evocación y selección activa de la información que llevan a cabo las áreas prefrontales, particularmente el lado izquierdo (Flores-Lázaro, 2006). Asimismo, el surco intraparietal juega un

rol en la disposición espacial de las cantidades para poder realizar la operación aritmética (Núñez, Cooperrider & Wassman; 2012). Se ha visto que el número de errores incrementa con la edad en esta prueba (Lezak; 2012), y aunque en el análisis de este estudio se controló esta variable, es interesante que los pacientes con EPOC presentan mayor número de errores.

En la Batería Delis Kaplan de Funciones Ejecutivas, la versión de la prueba Stroop cuenta con una condición adicional a la versión original. Ésta implica 2 reglas: la condición de interferencia color-palabra y una regla añadida en la que se enmarcan algunas palabras y la persona debe leer la palabra en lugar de decir el color en el que está escrita. El enlentecimiento en la condición de interferencia color-palabra se debe a un conflicto de respuesta, a la falla en la inhibición y falla en la atención selectiva, así como en la dificultad de concentración y de sortear distracciones (Lezak, 2012). Este paradigma requiere el procesamiento selectivo de una sola característica visual mientras se está continuamente bloqueando las demás, por lo que se requiere un mecanismo de control inhibitorio. Los hallazgos de este trabajo abarcan errores en la condición de interferencia color-palabra y en el tiempo de ejecución. Nuevamente, esto coincide con un déficit encontrado en el envejecimiento: hay enlentecimiento general que, entre otras cosas, aumenta el tiempo de ejecución en esta prueba (Treitz, Heydes, Daum, 2007). Podría entonces decirse que quizá los déficits en el desempeño de los pacientes con EPOC es un efecto conjunto tanto de la enfermedad como de la edad.

La prueba de Trail Making Test del Sistema de Funciones Ejecutivas Delis Kaplan es una versión modificada de la versión original. Comprende 5 diferentes condiciones: en la primera se deben buscar y cancelar los números 3 en un plano donde se encuentran diferentes dígitos y letras; las condiciones dos y tres implican secuenciar números y letras, respectivamente; la cuarta condición es igual a la de alternancia de secuencias de la versión original y en la quinta, la persona debe unir círculos vacíos unidos por líneas punteadas en un patrón similar a las condiciones anteriores. Para

desempeñarse exitosamente en toda la prueba es necesario un adecuado escaneo visual complejo, rastreo visomotor, atención dividida, velocidad y agilidad de la mano y flexibilidad cognitiva. Sin embargo, la condición número uno permite observar la habilidad de escaneo visual sin que la secuenciación intervenga; asimismo, la quinta condición concede la oportunidad al evaluador de eliminar la variable de velocidad psicomotriz y determinar qué tan ágilmente la persona puede cambiar de una secuencia a otra (Delis, Kaplan Y Kramer, 2001). Cabe mencionar que estudios de lesión y estudios de resonancia magnética funcional (Zakzanis, Mraz y Graham, 2005) han sugerido que la corteza prefrontal lateral izquierda juega un papel muy importante en esta condición. Los tiempos de rendimiento aumentan significativamente con cada década de edad sucesiva; más tiempo para completar una tarea de conmutación mental son indicativos de dificultades con el control mental sostenido. En sujetos sanos la edad tiene un gran efecto en los componentes de búsqueda visual, secuenciación y velocidad motora, no así en la capacidad de conmutación. Asimismo, la escolaridad también juega un papel muy importante en el desempeño de la condición de alternancia de las secuencias. En personas mayores, se ha encontrado correlación de la parte B con problemas de desempeño en actividades de la vida cotidiana (Lezak, 2012).

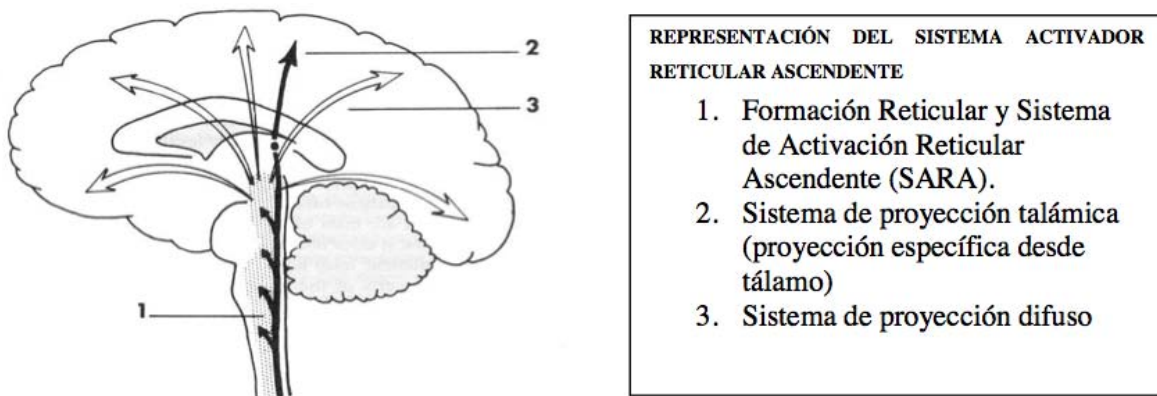
En este trabajo se esperaba encontrar un mayor tiempo de ejecución en las personas con EPOC en comparación del grupo control. Si bien hubo una tendencia en el tiempo, ésta no fue estadísticamente significativa. En cambio, el número de omisiones en la condición de escaneo visual y de errores en la condición de alternancia de secuencias sí fueron significativamente diferentes, esto último incluso controlando la variable de hipoxemia. De acuerdo a Crowe (1998), en esta parte de la prueba existe un importante componente de la memoria de trabajo y flexibilidad. Al ser una prueba que implica velocidad motora y atención es altamente vulnerable al daño

neuronal y los procesos de demencia. Dado lo encontrado en este estudio, se sugiere que la diferencia en el número de errores se debe al daño por hipoxemia de las estructuras que regulan el nivel de alerta, por un lado, y por otro, al daño que de los circuitos frontales que participan en el control ejecutivo; siendo un daño poco focalizado que se manifiesta de esta forma.

Lo anterior coincide con lo reportado con Bratek et al. (2015) quienes encontraron una correlación entre severidad de la enfermedad, establecida por la presencia de marcadores inflamatorios, y el desempeño en la prueba de Trail Making Test. Se concluyó que a medida de que progresa la enfermedad, el grado de obstrucción correlaciona con el desempeño neuropsicológico.

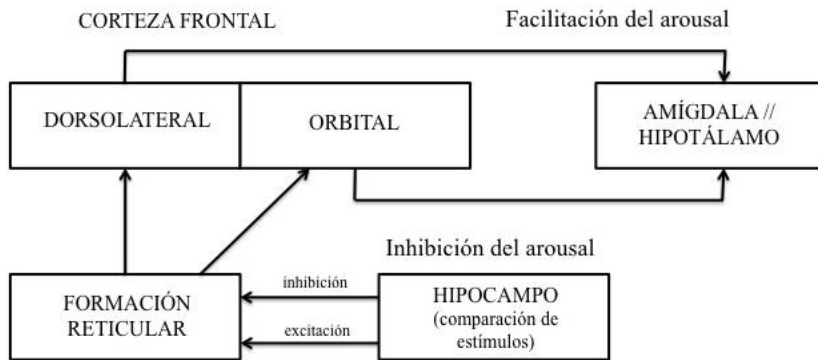
En general, estos resultados tienen sentido a la luz de los modelos funcionales que toman en cuenta las proyecciones del sistema de activación reticular ascendente (SARA), que pasan por el tálamo y se proyectan hacia la corteza del lóbulo frontal (ver figuras 3 y 4). Desde la parte más caudal que es el bulbo raquídeo hasta el tallo cerebral, el SARA está involucrado en el control del estado de vigilia, la atención, la emoción y la conciencia y también participa en un número considerable de funciones de orden superior (Damasio, 1999). Las vías aferentes se conectan con el tálamo, que es un punto de retransmisión de la información de la corteza. Participa en diferentes funciones cognitivas, entre ellas la memoria. A su vez, el hipotálamo también funciona como interfase entre tallo cerebral y bulbo raquídeo y centros corticales superiores, por lo que también tiene gran influencia sobre la conducta y el estado fisiológico interno.

Figura 4. Proyecciones ascendentes del sistema reticular activador ascendente. (Rabadán-Pardo, Román-Lapuente, Sánchez-López, 2010)



A la corteza llegan las proyecciones provenientes de estas estructuras subcorticales, que a su vez se interconectan con otros centros corticales (Rains, 2004). La corteza frontal se comunica a través de diversos circuitos con otras áreas de la corteza que funcionan sincronizadamente para llevar a cabo el control ejecutivo de las funciones (Shallice y Burgess, 1991).

Figura 5. Modelo funcional del eje reticular- hipotalámico-frontal. (Rabadán-Pardo, Román-Lapuente, Sánchez-López, 2010).



El modelo de control ejecutivo (Treitz et al., 2007) previamente descrita propone que el primer paso es la focalización de la atención en información relevante e inhibición de la información irrelevante. En el envejecimiento normal hay un deterioro diferencial en la capacidad para focalizar la atención, así como en la alternancia de éstas que dificulta la gestión de tareas mentales. Siendo el Trail Making Test una buena forma de medir la efectividad de la atención focalizada, es de esperarse que a mayor edad, más deficiente el desempeño en ella. El grupo de participantes con EPOC y el grupo de participantes control fueron pareados por edad, y aun controlando la variable con ANCOVA, existen significativamente más errores en la condición de alternancia. Por lo tanto, independientemente de que el rango de la edad de los participantes sea amplio y que en la mayoría de ellos se esperaría que presenten efectos del envejecimiento normal, la EPOC impacta en ciertos componentes del control ejecutivo; particularmente en el control de la atención y la administración de dos secuencias distintas.

El envejecimiento afecta casi todos los subcomponentes del control ejecutivo; declinan las habilidades de administración de tareas y de inhibición, más allá del enlentecimiento general (Treitz et al., 2007). La hipótesis a la que se apunta, es que en la EPOC, estos mismos subcomponentes podrían verse igualmente afectados pero prematuramente.

Este trabajo coincide con las investigaciones que plantean que el deterioro cognitivo en este padecimiento difiere al que se ve en la Enfermedad de Alzheimer (Kozora, et al., 1999). En este padecimiento usualmente existe un deterioro de la memoria mucho más marcado; se caracteriza por olvido de nombres frecuentes y el uso de palabras de uso común, desorientación espacial y cambios del estado de ánimo pronunciados. En el proceso de envejecimiento normal, se observa más bien enlentecimiento general y un progresivo pero lento decaimiento del control ejecutivo (Ardila y Ostrosky, 2012; Treitz et al., 2007).

Los resultados de este trabajo coinciden mayormente con los estudios que proponen que el deterioro cognitivo en la EPOC es similar al que ocurre en el envejecimiento normal por declive fisiológico (Dodd, Getov y Jones, 2010). Otros estudios que han comparado sujetos con EPOC y sujetos sanos también han demostrado que a mayor severidad de la enfermedad, mayor deterioro cognitivo, y que difiere semiológicamente de los trastornos neurocognitivos (Stuss, Peterkin, Guzman, Guzman y Troyer, 1997; Crews et al., 2011; De Carolis et al., 2011; Kozora, 2011; Lebowitz, 2011).

Todo lo anterior da la pauta para proponer que en condiciones de obstrucción crónica de las vías aéreas, el deterioro cognitivo no es muy diferente del envejecimiento normal, y que no se presenta con las mismas características ni con la misma severidad que un trastorno neurocognitivo, pero sí se presenta en edad más temprana.

Respecto a los efectos del tratamiento farmacológico y del uso de oxígeno suplementario sobre la funcionamiento neuropsicológico, es posible que exista algún beneficio más no revierte el daño del todo. (Emery, Green y Suh, 2008; Dal Negro, Bonadinam, Bricolo, Tognella, Turco, 2015). Todos los participantes de este estudio se encontraban bajo tratamiento en la Clínica de EPOC del INER, sin embargo, algunos presentaban hipoxemia al momento de la evaluación. Por lo tanto, lo encontrado puede atribuirse más a la cronicidad de la hipoxemia, que a la falta de oxígeno al momento de la evaluación.

Es importante tomar en cuenta que existen otros factores que pueden estar asociados al daño cognitivo en estos pacientes. El principal de ellos es el tabaquismo. Se ha postulado que las partículas de metales pesados que contienen los cigarros y que se inhalan en el humo son un factor de riesgo para trastornos neurocognitivos por sus efectos neurotóxicos (Swan, G.E., y Lessov-Schlaggar, C.N., 2007). Además la exposición crónica a monóxido de carbono contribuye a la hipoxemia cerebral, no sólo por la disminución en el aporte de oxígeno, sino también en cuanto a la síntesis de neurotransmisores que requieren de enzimas oxigenodependientes (como la acetilcolina, por ejemplo). (Dodd, Getov y Jones, 2010).

Futuras aplicaciones de los hallazgos: rehabilitación neuropsicológica en la EPOC.

Es importante dar sentido a los hallazgos encontrados y proponer un modelo de intervención neuropsicológica para los pacientes con EPOC. Existen muy pocos programas de rehabilitación neuropsicológica reportados para este padecimiento. Es posible que se deba a que no se ha alcanzado a comprender del todo la naturaleza del deterioro cognitivo en este padecimiento, o que no suele ser un campo en el que tradicionalmente ingrese la neuropsicología. Sin embargo, con la creciente evidencia de que sí hay deterioro cognitivo de forma temprana, pueden plantearse

programas que retrasen la aparición del déficit y que ayuden a restablecer, hasta cierto punto, algunas de las alteraciones.

Existen publicados algunos programas de rehabilitación neuropsicológica, que si bien no se ocupan de la misma problemática, tratan aspectos que se comparten con en la EPOC (Choi y Twamley, 2013.). Algunos de estos aspectos son las dificultades para desempeñarse en la vida cotidiana, cambios en el estado de ánimo y problemas para integrarse en su comunidad (Hill, Geist, Goldstein y Lacasse, 2008.). Por ejemplo, Bands, Bouwens, Wolters Gregorio, Stapert y van Heugten (2013) llevaron a cabo un programa de intervención para pacientes con daño cerebral adquirido, cuyos objetivos eran ayudar a las personas a compensar las habilidades perdidas, incrementar su autoeficacia y facilitar el ajuste emocional ante una nueva condición.

En la EPOC, muchos de los pacientes resienten la limitación en su capacidad de movilidad. El tanque de oxígeno no es fácilmente transportable porque necesitan conectarse a la corriente eléctrica; algunos son portátiles ya que tienen una batería de 3 horas, sin embargo aun así deben planificar sus salidas de casa en función del oxígeno. La capacidad para realizar actividad física también disminuye conforme avanza la enfermedad. La disnea incrementa e impide caminar por largo tiempo, subir escaleras, pendientes etc. Algunas personas presentan tos continuamente que limita la comunicación y esto puede llegar restringirlos para participar en una conversación. Este conjunto de situaciones merma su sentimiento de autoeficacia y promueve alteraciones del estado de ánimo como ansiedad y depresión (Jones, Brusselle, Dal Negro, Ferrer, Kardos, Levy, Pérez, Soler-Cataluña, van der Molen, Adamek y Banik, 2011). Conforme mayor es la sintomatología y mayor es la necesidad de utilizar oxígeno suplementario las personas se aíslan y dejan de realizar actividades. Esto a su vez, lleva a las personas con EPOC a socializar poco y tener menos variedad en sus actividades. Ya se ha descrito que la estimulación social beneficia en el curso del deterioro

cognitivo (Verhaeghen, Martin & Sędek, 2012) y no tenerla puede propiciar que éste avance con mayor velocidad.

Una revisión sobre los programas que existen para Enfermedad de Alzheimer de Ruthirakuhan, Luedke, Tam, Goel, Kurji, y García (2012) menciona que en gran medida el objetivo de las intervenciones consiste en retrasar la aparición del declive cognitivo. Tres son los ejes que suelen ocuparse en estos programas: actividad física, estimulación cognitiva e interacción social. Estos mismos ejes podrían funcionar al proponer un programa de intervención neuropsicológica en la EPOC, dado que el interés está en retrasar las manifestaciones de deterioro y mantener a la persona funcional dentro de su entorno. Se reporta que la estimulación cognitiva puede ser pasiva o activa, y examinar su efectividad una vez obtenido el diagnóstico. Desafortunadamente, no todos los resultados de estos estudios muestran información concluyente. El estudio de Sitzer, Twamley y Jeste (2006) que utiliza estimulación cognitiva activa sí muestra mejoras en calidad de vida, comunicación, funcionamiento global, ansiedad y depresión.

La socialización se incluye en las intervenciones neuropsicológicas cuando se trata de trastornos neurocognitivos. Cuidar las interacciones de los pacientes con su entorno social promueve una mejor conducta alimentaria y mayor actividad física, lo que es importante para que no haya deterioro físico. Además de que promueve un sentido positivo de sí mismo aun teniendo una enfermedad (McRae, 2011). Incluir este aspecto en una propuesta de intervención en pacientes con EPOC es muy importante dado que en esta población está reportada una prevalencia de depresión de entre el 10 y el 79% (Dodd, Getov y Jones, 2010) y de ansiedad del 13.3% (Divo, Cote, Torres, Casanova, Marin, Pinto-Plata, Zulueta, Cabrera, Zagaceta, Hunninghake y Celli B; Bratek et al., 2015). Estas alteraciones del estado de ánimo están asociadas a la percepción de que el paciente ya no es tan independiente como antes y sus actividades se han visto reducidas.

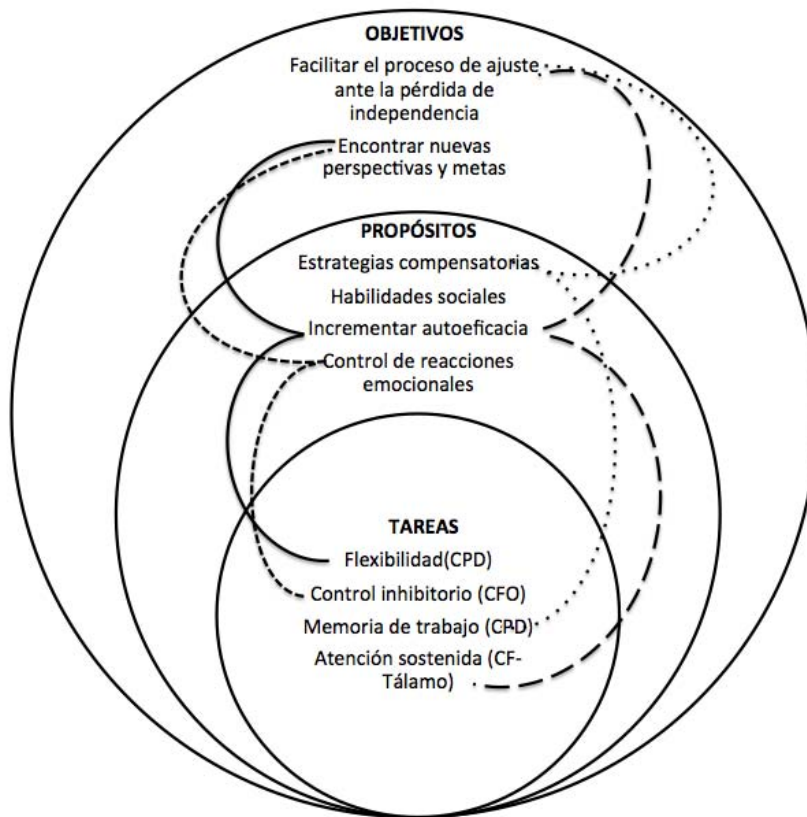
Existen estudios que reportan que después de un programa de rehabilitación pulmonar mejoran aspectos psicológicos como la percepción de bienestar los síntomas de ansiedad y la percepción de calidad de vida, además de los síntomas pulmonares (Zoeckler, Kenn, Kuehl, Stenzel, Rief y 2014). Sin embargo, es posible que un programa de intervención neuropsicológica arroje mejores resultados al ser una atención especializada.

Los hallazgos de este estudio que se suman a varios publicados en los últimos 10 años que revelan problemas en atención, memoria de trabajo, aprendizaje y funcionamiento ejecutivo. Para ello se propone un programa de intervención cuyos cimientos radicarían en lo siguiente: 1) Incremento del tiempo para la atención sostenida, 2) Incremento en el volumen de información para memoria de trabajo, 3) Mayor control inhibitorio, sobre todo en respuesta emocional y 4) Aumento en la flexibilidad cognitiva.

La propuesta concreta para un programa de rehabilitación neuropsicológica en EPOC constaría de los siguientes objetivos: 1) facilitar el proceso de ajuste emocional ante la pérdida de independencia y movilidad y 2) apoyar a los pacientes para encontrar nuevas perspectivas y metas considerando los cambios funcionales.

El programa sería orientado a los procesos. Se trabajaría en estrategias compensatorias, mejoramiento de habilidades sociales, ejercicio del control sobre las reacciones emocionales e incremento de la auto-eficacia. El programa tendría que ser a la medida del paciente de acuerdo a la etapa actual del padecimiento y a la evolución del proceso de ajuste y aceptación (Figura 5).

Figura 6. Modelo de intervención neuropsicológica para pacientes con EPOC.



Los programas de intervención publicados están dirigidos hacia el mejoramiento de procesos cognitivos, sin embargo, no se extienden a otros propósitos (Antonelli-Incalzi Corsonello, Trojano, Pedone, Acanfora, Spada, Izzo y Rengo, 2008). Vale la pena intentar un programa que le dé sentido al entrenamiento cognitivo e inserte las habilidades trabajadas en las actividades cotidianas. La evidencia deja claro que no sólo es necesario, sino urgente implementar programas que mejoren

la calidad de vida de las personas de estas personas.

5. Conclusiones

El grupo de pacientes con EPOC, obtuvo un desempeño con mayor deficiencia que el grupo control en algunas de las pruebas aplicadas. Estos resultados convergen en 3 procesos: atención, memoria de trabajo y control ejecutivo. Esto corresponde parcialmente con la hipótesis alterna que se planteó. Al controlar la variable de saturación de oxígeno al momento de la evaluación las diferencias entre los grupos se mantuvieron significativas. Esto refuerza 2 puntos: 1) la obstrucción y el daño crónico de las vías aéreas tienen una repercusión en el estado cognitivo, aun cuando a la persona tenga una saturación de oxígeno normal al momento de la ejecución de las pruebas neuropsicológicas 2) la terapia de oxígeno suplementario y el tratamiento con broncodilatadores probablemente no alcancen a revertir el daño neuronal.

Tomando en cuenta todo lo anterior, el presente estudio sugiere que en EPOC sin condiciones de hipoxemia, existen alteraciones neuropsicológicas en algunos dominios; probablemente ocasionadas por la inflamación crónica y los episodios intermitentes de hipoxemia. Esto es relevante, no solo porque pudiera ser un marcador de la severidad de la enfermedad o un predictor de hospitalizaciones y mortalidad, sino que en el contexto de la persona genera alteraciones en su vida cotidiana. Si existen alteraciones neuropsicológicas como fallas atencionales que derivan en errores u olvidos, enlentecimiento, dificultad para encontrar soluciones un problema, etc. esto incide en la sensación de bienestar del usuario. Es posible que las personas con EPOC perciban estos cambios pero no alcancen a dilucidar qué es exactamente lo que merma su funcionamiento, lo que les genera angustia y una disminución de la autoestima.

De acuerdo a la literatura, el tabaquismo envejece aceleradamente a edades tempranas a nivel sistémico. No solamente afecta a nivel pulmonar, sino también genera daño neuronal que se refleja en el desempeño cognitivo. La pregunta a partir de este y otros trabajos que concluyen lo mismo sería ¿cuál es el mayor indicador de este deterioro cognitivo temprano?

6. Consideraciones finales y limitaciones

No todos los participantes se encontraban hipoxémicos al momento de la evaluación. De haber tenido participantes suficientes para formar un grupo de personas con EPOC con hipoxemia y uno sin hipoxemia, habría sido posible determinar los efectos de la desaturación de oxígeno al momento de la ejecución de las pruebas. De igual manera, habría sido interesante no sólo tener dentro de las muestras mayor variabilidad en la saturación de oxígeno, sino también en diferentes estadios de la EPOC. Este trabajo no puede describir qué sucede neuropsicológicamente en las personas con mayor gravedad de la enfermedad.

Otras variables médicas no fueron controladas; pese a que no se incluyeron personas con trastornos neurológicos o psiquiátricos no se controlaron otras enfermedades que también causan daño neuronal y tienen impacto en la funcionalidad cerebral.

Para futuros estudios podría incluirse una evaluación de actividades de la vida cotidiana. Se ha visto que esto, además del deterioro cognitivo, resulta predictor de hospitalizaciones y mortalidad.

Se propone entonces que en este tipo de padecimientos se realice una valoración neuropsicológica con cierta periodicidad, estableciendo un correlato con la funcionalidad en la vida cotidiana. De esta forma, se pueden constituir una serie de acciones dentro del marco de tratamiento en miras de compensar aquellos procesos en los que la enfermedad esté interfiriendo.

7. Referencias

- Abdo, F.W. & Heunks L.M.A. (2012) Oxygen-induced hipercapnia in COPD: myths and facts [punto de vista]. *Critical Care*, 16, 323. doi:10.1186/cc11475
- Alagiakrishnan, K., Zhao, N., Mereu, L., Senior, P. & Senthilselvan, A. (2013). Montreal Cognitive Assessment Is Superior to Standardized Mini-Mental Status Exam in Detecting Mild Cognitive Impairment in the Middle-Aged and Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *BioMed Research International*. Recuperado de <http://dx.doi.org/10.1155/2013/186106>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostical and statistical manual of mental disorders (5ta ed.)* Arlington, VA: American Psychiatric Publishing
- Androu, G., Vlachos, T. & Makanikas, K. (2014). Effects of chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea on cognitive functions: evidence for a common nature. *Sleep Disorders*. Recuperado de <http://dx.doi.org/10.1155/2014/768210>
- Antonelli-Incalzi R., Corsonello A., Pedone C., Trojano L., Acanfora D., Spada A., Izzo O. & Rengo F. (2006). Drawing Impairment Predicts Mortality in Severe COPD. *Chest*, 130 (6), 1687-1694.
- Antonelli-Incalzi R., Gemma A., Marra C., Muzzolon R., Capparella O. & Carbonin P. (1993). Chronic obstructive pulmonary disease. An original model of cognitive decline. *American Review of Respiratory Disease*. 148(2): 418-424. doi: 10.1164/ajrccm/148.2.418.
- Antonelli-Incalzi R., Marra C., Salvigni, B.L., Petrone A., Gemma, A., Selvaggio, D. & Mormile F. (2004). Does cognitive dysfunction conform to a distinctive pattern in obstructive sleep apnea syndrome? *Journal of Sleep Research*, 13, 79–86. doi:10.1111/j.1365-2869.2004.00389.x

- Areza-Fegyveres R., Kairalla R, Carvalho C & Nitrini R. (2010). Cognition and chronic hypoxia in pulmonary diseases. *Dementia e Neuropsychologia*, 4(1), 14-22
- Armengol, C. (2000). Acute oxygen deprivation: neuropsychological profiles and implications for rehabilitation. *Brain Injury*, 14(3), 237- 250.
- Ardila A. & Ostrosky F. (2012). *Guía para el diagnóstico neuropsicológico*. Recuperado de http://www.ineuro.cucba.udg.mx/libros/bv_guia_para_el_diagnostico_neuropsicologico.pdf
- Asociación Latinoamericana de Tórax. (2011). *Recomendaciones para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)*. Recuperado de <https://www.alatorax.org/guia-epoc-%E2%80%93alat/recomendaciones-para-el-diagnostico-y-tratamiento-de-la-enfermedad-pulmonar-obstructiva-cronica-epoc-abril-2011>.
- Bentwich J., Dobronevsky E., Aichenbaum, S., Shorer R., Peretz R., Khaigrekht M., Gandelman Marton R. & Rabey J. (2011). Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of study. *Journal of Neural Transmission*, 118, 463-471. doi. 10.1007/s00702-010-0578-1
- Bratek, A., Zawada, K., Beil-Gawęłczyk, J., Beil, S., Sozańska, E., Krysta, K., Barczyk, A., Krupka-Matuszczyk, I. & Pierzchała, W. (2015). Depressiveness, symptoms of anxiety and cognitive dysfunctions in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): possible associations with inflammation markers: a pilot study. *Psychiatry and Preclinical Psychiatric Studies*, 122(1), 83-91. doi: 10.1007/s00702-014-1171-9

- Brown E.S., Vera E., Frol A.B., Woolston D.J. & Johnson B. (2007). Effects of chronic prednisone therapy on mood and memory. *Journal of Affective Disorders*, 99, 279–283. doi: 10.1016/j.jad.2006.09.004
- Brown, E.S., (2009) Effects of glucocorticoids on mood, memory, and the hippocampus. Treatment and preventive therapy. *Annals of New York Academy of Sciences*, 1179, 41–55. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04981.x
- Cai, X.H., Zhou Y.H., Zhang C.X., Hu L.G., Fan X.F., Li C.C., Zheng G.Q. & Gong Y.S. (2010). Chronic intermittent hypoxia exposure induces memory impairment in growing rats. *Acta Neurobiologia e Experimentalis (Wars)*, 70(3), 279-87.
- Celli, B.R. & MacNee, W. (2004). Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *European Respiratory Journal*, 23, 932-946. doi: 10.1183/09031936.04.00014304
- Chrousos, G.P. (2000). Stress, chronic inflammation, and emotional and physical well-being: Concurrent effects and chronic sequelae. *Journal of allergy and clinical immunology*. 106(5), S275-S291. Neuropsychology. 16(7), 643–652. doi:10.1067/mai.2000.110163
- Clark, D., Boutros, N. & Mendez, M. (2010). El cerebro y la conducta: neuroanatomía para psicólogos. México: Manual Moderno.
- Crews, W., Jefferson, A., Bolduc, T., Elliott, J., Ferro, N., Brosheke, D., Barth, J. & Robbins, M. (2001). Neuropsychological dysfunction in patients suffering from end stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 16(7), 643–652. doi:10.1016/S0887-6177(00)00075-5

Dal Negro, R.W., Bonadinam, L., Bricolo, F.P., Tognella, S. & Turco, P. (2015). Cognitive dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with or without Long-Term Oxygen Therapy (LTOT). *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 10, 17. doi: 10.1186/s40248-015-0013-4

Damasio, A. (1999). *The feeling of what happens*. Nueva York: Harcourt.

Dantzer, R., O'Connor, J.C., Freund, G.G., Johnson, R.W. & Kelley, K.W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Neuroscience*, 9, 46-56

De Carolis A, Giubilei F, Caselli G, Casolla B, Cavallari M, Vanacore N, Leonori R, Scrocchia I, Fersini A, Quercia A. & Orzi F. (2011). COPD is associated with altered neuropsychological performance in young adults. *Dementia Geriatric Cognitive Disorders*, 1, 402–408. doi: 10.1159/000333079

Delis, D.C., Kaplan, E., Kramer, J.H. (2001). *Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS)*. Pearson.

Del Río, P. Y Álvarez, A. (1994). Ulises vuelve a casa: Retornando al espacio del problema en el estudio del desarrollo. *Infancia y aprendizaje*, 66, 21-45.

Dodd J, Getov S., & Jones P. (2010). Cognitive function in COPD. *European Respiratory Journal*, 35(4), 913–922. doi: 10.1183/09031936.00125109

Divo, M., Cote, Torres J.P., Casanova C., Marin J.M., Pinto-Plata V., Zulueta J., Cabrera C., Zagaceta J., Hunninghake G., & Celli B. (2012). Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186, 155-161. doi: 10.1164/rccm.201201-0034OC

- Durán, D. & Vargas, O. La EPOC: concepto de los usuarios y médicos tratantes respecto al manejo y plan de atención. (2008). *Revista Ciencias de la Salud*, 6(1), 16-25.
- Eagan, T.M.L., Ueland T., Wagner, P.D., Hardie J.A., Mollnes T.E., Damas J.K., Aukrust, P. & Bakke, P.S. (2010). Systemic inflammatory markers in COPD: results from the Bergen COPD Cohort Study. *European Respiratory Journal*, 35: 540–548. doi: 10.1183/09031936.00088209
- Emery, C., Shermer, R., Hauck, E., Hsiao E. & MacIntyre, E. (2003). Cognitive and Psychological outcomes of exercise in a 1-year follow up study of patients with COPD. *Health Psychology*, 22(6), 598-604. doi.org/10.1037/0278-6133.22.6.598
- Emery, C.F., Green, M.R., & Suh, S. (2008). Neuropsychiatric Function in Chronic Lung Disease: the Role of Pulmonary Rehabilitation. *Respiratory Care Journal*, 53, 9.
- Etchepareborda, M.C. & Abad- Mas, L. (2001). Sustrato biológico y evaluación de la atención. *Revista de Neurología*, 2(1), 113-114.
- Etnier J., Johnston R., Dagenbach D., Pollard J., Rejeski J. & Berry M. (1999). The relationship among pulmonary function, aerobic fitness, and cognitive functioning in older COPD. *Chest*, 116(4), 953-960. doi 10.1378/chest.116.4.953
- Falfán-Valencia, R., Pérez-Rubio, G., Fernández-López, J., Ramírez-Venegas, A., Sansores R.H., Morales-Mandujano, F., Camarena, A.E., Silva-Zolezzi, I. (2013). Genetic markers associated with COPD in Mexican Population. A replication study. *American Thoracic Society. International Conference. Abstract Issue. B50 Lung Transplantation*, A2931.
- Fernando M., Simpson J.E., Matthews F., Brayne C., Lewis C.E., Barber R., Kalaria O'Brien, J.T. (2006). White Matter Lesions in an Unselected Cohort of the Elderly. *Molecular Pathology Suggests*

Origin From Chronic Hypoperfusion Injury. *Stroke*, 37, 1391-1398. doi: 10.1161/01.STR.0000221308.94473.14

Ferrari, M. & Quaresima, V. (2012). A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *Neuroimage*, 63, 921-935. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.03.049

Flores-Lázaro, J.C. (2006). *Neuropsicología de los Lóbulos Frontales*. Villahermosa: Colección Juan Manzur Ocaña Vida y Salud Social.

Grant I., Heaton R.K., McSweeney A.J., Adams K.M., & Timms R.M. (1980). Brain Dysfunction in COPD. *Chest*, 77(2), S308-S309.

Hernández-Sampieri, R., Fernández-Collado, C., Baptista-Lucio, M.P., (2010) *Metodología de la investigación*. Quinta edición. México: Mc Graw Hill.

Hopkins, R.O. & Bigler, E.D. (2008). Hypoxic and anoxic conditions of the CNS. En Morgan J. & Ricker J. (Eds.), *Textbook of Clinical Neuropsychology*, 521-535. Nueva York: Taylor and Francis.

Iniciativa global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. (2015). *Guía para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la EPOC. Guía para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la EPOC*.

Inouye, S., Peduzzi, P., Robison, J., Hughes, J., Horwitz, R. & Concato, J. (1998). Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalized patients. *JAMA*. 279 (15), 1187-1193.

- Junemann, A. & Legarreta, G. (2007). Inhalación de humo de leña: una causa relevante pero poco reconocida de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. *Revista Argentina de Medicina Respiratoria*, 2, 51-57
- Kendall-Tackett, K. (2009). *The psychoneuroimmunology of chronic disease*. Washington: American Psychological Association.
- Klein, M., Gauggel, S., Sachs, G. & Pohl, W. (2010). Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on attention functions. *Respiratory Medicine*, 104, 52-60, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.08.008>
- Kozora, E., Filley, C., Julian L.J. & Cullum, CM. (1999). Cognitive Functioning in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Mild Hypoxemia Compared with Patients with Mild Alzheimer Disease and Normal Controls. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*. 12(3), 178-183.
- Kozora, E. (2005). Improved Neurobehavioral Functioning in Emphysema Patients Following Lung Volume Reduction Surgery Compared With Medical Therapy. *Chest*, 128: 2653–2663. doi:10.1378/chest.128.4.2653
- Kozora, E. (2011). Sequential Cognitive Skills in Emphysema Patients Following Lung Volume Reduction Surgery. A 2-year longitudinal study. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 31, 386-391. doi: 10.1097/HCR.0b013e3182343bc8
- Kozora, E. & Hoth, K. (2010). COPD. En Kreutzer J., DeLuca J. & Caplan, B. (Eds.), *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* (PP. 5757-570). Springer.

- Krishnadas R, Cavanagh J (2012) Depression: an inflammatory illness? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 83:495–502. doi:10.1136/jnnp-2011-301779
- Lakens, D. (2013). Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Frontiers in Psychology*, 4, 1-12. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00863
- Laurin, D., Verreault, R., Lindsay, J., MacPherson, K. & Rockwood, K. (2001). Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Archives of Neurology*, 58, 498-504. doi:10.1001/archneur.58.3.498.
- Lebowitz R. (2011). Quality of Life Concerns of Patients with Cardiac and Pulmonary Disorders. Effects of humor and laughter on psychological functioning, quality of life, health status, and pulmonary functioning among patients with chronic obstructive pulmonary disease: A preliminary investigation. *Heart & lung*, 40, 310-319.
- Lezak, M. (5ta ed.) (2012). *Neuropsychological Assessment*. Nueva York: Oxford University Press.
- Li, J. & Fei, G. (2013). The unique alterations of hippocampus and cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*. Vol. 140. Recuperado de <http://respiratory-research.com/content/14/1/140>.
- Liesker, J., Postma, D., Beukema, R., Ten Hacken, N., Van der Molen, T., Riemersma, R., Zomeren, E. & Kerstjens, H. (2004). Cognitive performance in patients with COPD. *Respiratory Medicine Journal*, 98, 351–356. doi:10.1016/j.rmed.2003.11.004
- Manly, J.J., Touradji, P., Tang, M.X. & Stern, Y. (2003). Literacy and Memory Decline Among Ethnically Diverse Elders. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25 (5), 680-690.

- Maurer, J., Rebbapragada, V., Borson, S., Goldstein, R., Kunik, M.E., Yohannes, A.M. et al. (2008). Anxiety and Depression in COPD. Current Understanding, Unanswered Questions, and Research Needs. *Chest [Suplemento]* 134(4), 43S-56S. doi: 10.1378/chest.08-0342
- Maes, M. (1999) Major depression and activation of the inflammatory response system. *Advances in Experimental Medicine and Biology Journal*, 461, 25–46.
- Meek, P., Laureau, S. & Anderson, D. (2001). Memory for symptoms in COPD patients: how accurate are their reports. *European Respiratory Journal*, 18, 474-481.
- Mendoza, J.E. & Foundas, A.L. (2008). The Vascular System. En *Clinical Neuroanatomy: A Neurobehavioral Approach* (501-543). Nueva York: Springer.
- Menezes, A.M.B. & Hallal, P.C. (2006). Prevalencia de EPOC en Asociación Latino Americana de Tórax (ALAT) *Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO)*, 45-51.
- Miller, A.H., Maletic, V. & Rison C.L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry*, 65,732–741. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029
- Nunomura, A., Tamaoki, T., Motohashi, N. Zhu, X. et al. (2012). The Earliest Stage of Cognitive Impairment in Vulnerable Neurons. *Journal Neuropathology and Experimental Neurology*, 71(3), 233–241. doi: 10.1097/NEN.0b013e318248e614
- Núñez, R., Cooperrider, K., & Wassman, J. (2012). Number Concepts without Number Lines in an Indigenous Group of Papua New Guinea. *Plos one*. 7 (4), e35662. doi: 10.1371/journal.pone.0035662

- O'Donnell, C. (2007). Metabolic consequences of intermittent hypoxia. En Roach, R, Wagner, P & Hackett, P. *Hypoxia and the circulation. Advances in experimental medicine and biology*. Nueva York: Springer, 618, 41-49.
- Ogawa, S., Lee, T.M., Kay A.R. & Tank, D.W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Biophysics*, 87, 9868-9872.
- Órgano Oficial de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax. (2007). *Neumología y Cirugía de Tórax*, 66(S2), 26-29.
- Ortapamuk, H. & Naldoken, S. (2006). Brain perfusion abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease: comparison with cognitive impairment. *Annals of Nuclear Medicine*, 20(2), 99-106.
- Ortega, J. (2004). Neuropsychological Functioning Associated with High-Altitude Exposure. *Neuropsychology Review*, 14(4), 197-224. DOI: 10.1007/s11065-004-8159-4
- Ostrosky-Solis, F., Gómez-Pérez, E., Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A. & Pineda, D.A. (2003). *Batería NEUROPSI, Atención y Memoria 6-85 años*. Manual Moderno.
- Otero, J. & Scheitler, L. (2003). Las fronteras entre el envejecimiento cognitivo normal y la enfermedad de Alzheimer. El concepto de deterioro cognitivo leve. *Revista Médica de Uruguay*. 19, 4-13.
- Pérez, M.V. (2005). El deterioro cognitivo: una mirada previsor. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 21, 1-2.
- Petersen R. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256, 183–194. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x

- Philipson, E.A. & Sullivan C.E. (1978). Arousal: The Forgotten Response to Respiratory Stimuli. *American Review of Respiratory Disease*, 118(5), 807-809.
- Portas, C.M., Rees, G., Howseman A.M., Josephs O., Turner, R. & Frith C.D. (1998). A Specific Role for the Thalamus in Mediating the Interaction of Attention and Arousal in Humans. *Journal of neuroscience*, 18(21), 8979-8989.
- Portellano, J. (2005). *Introducción a la Neuropsicología*. Madrid: Mc Graw Hill.
- Rains, D. (2004). *Principios de Neuropsicología Humana*. Ciudad de México: Mc Graw Hill Interamericana Editores.
- Raison, C.L., Capuron, L., Miller, A.H. (2006) Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunology*, 27, 24–31. doi: 10.1016/j.it.2005.11.006
- Raman, L., Tkac I., Ennis, K., Georgieff, M.K., Gruetter, R. & Rao, R. (2005). In vivo effect of chronic hypoxia on the neurochemical profile of the developing rat hippocampus. *Developmental Brain Research*, 156, 202–209. doi:10.1016/j.devbrainres.2005.02.013
- Richards, M., Strachan, D., Hardy, R., Kuh, D. & Wadsworth, M. (2005). Lung Function and Cognitive Ability in a Longitudinal Birth Cohort Study. *Psychosomatic Medicine*, 67, 602–608.
- Robbins, T.W. (2000). Chemical neuromodulation of frontal- executive functions in humans and other animals. *Experimental Brain Research*, 133, 130–138.
- Rodríguez-Álvarez, M. & Sánchez-Rodríguez, J.L. (2004). *Anales de Psicología*, 20(2), 175-186.
- Romero, A. (2009). Factores asociados con la mortalidad de ancianos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad. *Medicina Interna de México*. 25(5), 344-5.

- Row, B. (2007). Intermittent hypoxia and cognitive functioning implications from chronic animal models. En Roach, R., Wagner, P. & Hackett, P. *Hypoxia and the circulation. Advances in experimental medicine and biology*. Nueva York: Springer, 618, 41-49.
- Ruiz-Contreras, A. & Cansino, S. (2005). Neurofisiología de la interacción entre la atención y la memoria episódica: revisión de estudios en modalidad visual. *Revista de Neurología*. 41 (12): 733-743
- Salik, Y., Ozalevli, S. & Cimrin A.H. (2007). Cognitive function and its effects on the quality of life status in the patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Archives of Gerontology Geriatrics*, 45, 273–280. doi:10.1016/j.archger.2006.12.002
- Sansores, R. & Ramírez-Venegas, A. (2002). Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la celebración de su primer Día Mundial. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México*, 15(4), 199-200.
- Sansores, R.H., Ramírez-Venegas, A., Hernández-Zenteno R., Mayar-Maya, M.E., Pérez-Bautista, O., Velázquez-Uncal, M. (2012). Prevalence and diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among smokers at risk. A comparative study of case- finding vs screening strategies. *Respiratory Medicine*, 107, 580-586.
- Saetta, M., Kinkelstein, R., Cosio, M.G. (1994). Morphological and cellular basis for airflow limitation in smokers. *European Respiratory Journal*, 7, 1505–1515 doi: 10.1183/09031936.94.07081505
- Schermer, J.R.J., Smelee, I.J.M., Thoonen, B.D.A., Lucas, A.E.M., Grootens, J.G., van Boxem T.J., Heijdra, Y.F. et al. (2008). Current clinical guideline definitions of airflow obstruction and COPD overdiagnosis in primary care. *European Respiratory Journal*, 32(4), 945-952. doi: 10.1183/09031936.00170307

- Semenza, G. (2001) Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology. *Trends in molecular medicine*, 7(8), 345 – 350. doi:10.1016/S1471-4914(01)02090-1
- Shallice, T. & Burgess, P. (1991) Higher-order impairments and frontal lobe lesions in man. En Levin, H.S, Eisenberg, H.M. & Benton, A.L. (Eds.) *Frontal lobe function and dysfunction*. Nueva York: Oxford University Press.
- Shukitt-Hale, B., Banderet, L.E. & Lieberman, H.R. (1998). Elevation-dependent symptom, mood, and performance changes produced by exposure to hypobaric hypoxia. *International Journal of Aviation Psychology*. 8(4), 319-34.
- Spencer, R.J., Wendell, C.R. & P.P. Giggey. (2013). Psychometric limitations of the mini-mental state examination among nondemented older adults: an evaluation of neurocognitive and magnetic resonance imaging correlates. *Experimental Aging Research*, 39, 382–397. doi: 10.1080/0361073X.2013.808109
- Stern, Y. (2003). The Concept of Cognitive Reserve: A Catalyst for Research. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 25(5), 589–593.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47, 2015–2028
- Stoller, J., Panos, R., Krachman, S., Doherty, D. & Make, B. (2010). Oxygen Therapy for patients with COPD. Current evidence and the Long-Term Oxygen Treatment Trial. *Chest*, 138(1), 179-187. doi: 10.1378/chest.09-2555
- Stuss, D.T., Peterkin, I. D. Guzman, D.A. C. Guzman, C. & Troyer A.K. (1997). Chronic obstructive pulmonary disease: Effects of hypoxia on neurological and neuropsychological measures. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(4), 515-524.

- Swan, G.E. & Lessov-Schlaggar, C.N. (2007). The Effects of Tobacco Smoke and Nicotine on Cognition and the Brain. *Neuropsychology Review*, 17(3), 259-273.
- Tae S.S., Jung HL, Seong YK, Tae-Hwan L, Sun JK, Dong SK et al. (2001). Cerebral Metabolic Abnormalities in COPD Detected by Localized Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Patients. *Chest*, 120: 1506-1513.
- Treitz, F.H., Heydes, K., & Daum, I. (2007). Differential Course of Executive Control Changes During Normal Aging. *Aging, Neuropsychology, and Cognition: A Journal on Normal and Dysfunctional Development*, 14(4), 370-393.
- Valdizán, J.R. (2008). Funciones cognitivas y redes neuronales del cerebro social. *Revista de Neurología*, 46 (S1), S65-S68.
- Vohs, K.D. & Baumeister, R.F. (2011) *Handbook of Self-Regulation. Research, Theory and Applications*. Nueva York: The Guilford Press, 16, 300- 321.
- Vos, P.J.E., Folgering, H.T.M. & van Herwaarden C.L.A. (1995). Predictors for nocturnal hypoxaemia (mean SaO₂ < 90%) in normoxic and mildly hypoxic patients with COPD. *European Respiratory Journal*, 8, 74-77.
- Wilson, M.H., Newman, S. & Imray C.H. (2009). The cerebral effects of ascent to high altitude. *The Lancet Neurology*, 8, 175-191. · doi: 10.1016/S1474-4422(09)70014-6 · S
- Wouters, E., Creutzberg, E. & Schols, A. (2002) Systemic Effects in COPD. *Chest [Suplemento]*, 121(5), 127s-130s.

Anexo 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del protocolo	ANÁLISIS NEUROPSICOLÓGICO DE FUNCIONES EJECUTIVAS, ATENCIÓN Y MEMORIA EN PACIENTES CON EPOC
Patrocinador	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” (INER).
Sitio de Investigación	Departamento de Investigación en Tabaquismo. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER).
Investigador	Dr. Raúl H. Sansores Martínez. INER Dra. Alejandra Ramírez Venegas Psic. Leonor Alejandra García Gómez Departamento de Investigación en Tabaquismo. INER Calzada de Tlalpan #4502, Col. Sección XVI CP 14080, México DF. Tel. 54-87-17-00 exts. 5166, 5331

INTRODUCCIÓN

Se le está invitando a participar en este estudio de investigación porque usted actualmente es un paciente a quien se le ha hecho diagnóstico de EPOC y está interesado en recibir tratamiento para su padecimiento. Antes de que pueda decidir si toma o no, parte en este estudio, nos gustaría explicarle el propósito del mismo. Asimismo, le explicaremos los riesgos potenciales que tiene para usted este estudio, lo que se espera de usted y la forma en cómo puede ayudar a otros.

SU PARTICIPACIÓN ES VOLUNTARIA

Esta forma de consentimiento le proporciona información sobre el estudio que se discutirá con usted. Una vez que haya comprendido el estudio, y si está de acuerdo en formar parte de él, se le pedirá que firme este consentimiento y se le dará una copia para usted.

Es importante que sepa lo siguiente y le quede claro:

- Su participación es totalmente voluntaria;
- Puede salir de este estudio en cualquier momento, sin perder los beneficios de su atención médica regular.

Este estudio está autorizado por el Comité de Ciencia y Bioética en Investigación del INER. El INER es una institución gubernamental cuya misión, entre otras, es hacer investigación y dar asistencia médica de excelencia. El INER está ubicado en la Calzada de Tlalpan 4502, Col. Sección XVI, Del Tlalpan, CP: 14080, México, D. F

Persona de contacto en la Clínica de Tabaquismo para cualquier duda o aclaración: Dr. Raúl Sansores. Teléfono: 5487-1700 exts. 5166 y 5331.

¿POR QUÉ SE ESTÁ HACIENDO EL ESTUDIO?

Este estudio se está realizando para determinar si las funciones cognitivas (ejecutivas, atención y memoria) se ven afectadas debido a la EPOC y conocer los cambios positivos que existen sobre las mismas tras algún tipo de tratamiento. Este conocimiento lo obtendremos aplicándole pruebas que son como cuestionarios o encuestas.

¿CUÁNTO TIEMPO ESTARÁ USTED EN EL ESTUDIO?

La aplicación de la pruebas puede ser en 1 sesión de 3 horas o 2 sesiones con duración de hora y media cada una. Si decide realizar la valoración en 2 sesiones usted se compromete a acudir a la segunda evaluación.

¿ME TOMARAN MUESTRAS DE SANGRE?

No. El estudio requiere conocer su saturación de oxígeno y para ello solo colocaremos un oxímetro de pulso en su dedo índice derecho por unos minutos. Este procedimiento no será doloroso para usted.

¿EN QUE CONSISTE LO QUE TENGO QUE HACER?

Su participación consistirá en permitir que se le hagan pruebas neuropsicológicas cuestionarios. Éstas son tipo encuesta y ejercicios de atención, memoria, lenguaje, etc. que serán conducida por una psicóloga.

¿CUÁL SERÁ LA DINÁMICA DEL ESTUDIO?

Se le aplicará una prueba neuropsicológica con duración aproximada de una hora con treinta minutos. Tomará un descanso y después regresará y se le realizará la segunda parte de la evaluación, también de hora y treinta minutos de aplicación. Posteriormente se le aplicarán 3 cuestionarios sobre síntomas de EPOC y de estado de ánimo. Finalmente se le colocará el oxímetro en su dedo para conocer su saturación de oxígeno.

Al firmar este consentimiento también nos autoriza a obtener información de su registro médico relacionada a este estudio.

¿CUÁLES SON LOS RIESGOS O MOLESTIAS DE ESTE ESTUDIO?

Las pruebas neuropsicológicas no son invasivas en lo absoluto. En caso de que se sienta fatigado/a o incómodo/a puede suspender su participación. Su participación no agrega ningún costo a su atención médica; el costo de la atención médica habitual no está cubierto por el estudio. Sin embargo, todos los gastos que se requieran en esta investigación serán cubiertos por el INER.

¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS DE ESTE ESTUDIO?

Estos estudios, sin costo para usted, permitirán tener una evaluación más completa para determinar el impacto de la EPOC sobre las funciones cognitivas (ejecutivas, atención y memoria).

Usted como paciente no obtendrá beneficio económico (remuneración) alguna y su colaboración es totalmente voluntaria. Sin embargo, junto con otros casos que estudiemos podremos entender mejor el funcionamiento cognoscitivo en pacientes con EPOC y posiblemente desarrollar programas de intervención.

¿QUÉ SUCEDE SI USTED NO QUIERE ESTAR EN EL ESTUDIO O CAMBIA DE OPINIÓN MÁS ADELANTE?

Si decide que no quiere participar en el estudio, todos los procedimientos de diagnóstico y tratamiento habituales se le ofrecerán sin ninguna restricción. Su atención médica no depende de entrar en el estudio. Si usted decide participar, también puede retirarse en cualquier momento. Retirarse de este estudio no afectará su atención médica.

¿CÓMO SE ENCUENTRA PROTEGIDA SU PRIVACIDAD?

Los investigadores llevarán a cabo todas las medidas razonables para proteger la privacidad de su información y para evitar el uso indebido de esta. No será identificado por nombre o por cualquier otra manera en ninguna publicación sobre este estudio. Será identificado sólo por un código y su información personal no se publicará sin su permiso por escrito.

Se harán todos los esfuerzos para mantener la confidencialidad de su información personal. Sin embargo, su información personal podría ser revelada si la ley lo exige por algún motivo.

El Comité de Ciencia y Bioética en Investigación del INER ha revisado y aprobado esta carta de consentimiento. Sus expedientes médicos y de investigación pueden ser revisados por el comité de ética del INER. Además, el personal de investigación del Departamento de Investigación en Tabaquismo y la Clínica de EPOC del INER de donde usted egresó, se asegurará de que personas no relacionadas con este estudio no tengan acceso a sus registros médicos mientras se recopilan datos personales sobre usted. Conservarán sus archivos en un gabinete cerrado en un lugar seguro y manejará su información personal con sumo cuidado. Esto también ayudará a proteger su privacidad.

¿QUÉ SUCEDE SI TIENE ALGUN PROBLEMA DEBIDO AL ESTUDIO?

Si sufriera algún daño por participar en este estudio, en el INER, le brindarán ayuda inmediata. Si el daño no es debido a los procedimientos del estudio, el costo de este tratamiento se le cargará a usted o su compañía de seguros. El estudio no puede darle una compensación o pagar por cualquier atención que derive de lesiones no relacionadas con los procedimientos del estudio.

¿QUÉ SUCEDE SI USTED TIENE PROBLEMAS O PREGUNTAS?

Si alguna vez tiene preguntas acerca de este estudio, en caso de una complicación relacionada con la investigación o de dudas sobre derechos favor de comunicarse el Comité de Ciencia y Bioética en Investigación del INER, teléfono 54 87 17 00 ext. 5254 y 5110.

FIRMA DE CONSENTIMIENTO

Tengo el documento de la forma de consentimiento informado. Me han explicado los métodos y procedimientos que me realizarán en este estudio. He hablado directamente con _____ quien ha respondido a mi satisfacción todas mis preguntas respecto a este estudio. Todas mis dudas han sido aclaradas.

Doy mi consentimiento de participación en esta investigación y sé bien que puedo cancelarla o retirarme en cualquier momento que yo lo quisiera. Sé que esto no tendría repercusiones en mí

atención médica como paciente de este Instituto. Recibo una copia firmada y fechada de este consentimiento. Al firmar este consentimiento, no he renunciado a alguno de los derechos legales a los que tendría como paciente en un estudio de investigación.

Nombre, dirección y firma del paciente **Fecha**

Nombre y firma	Dirección	Fecha
<u>Testigo 1</u>	Relación con el paciente:	
<u>Testigo 2</u>	Relación con el paciente:	

Nombre y firma del Investigador: _____

Teléfono de contacto: _____

