



**Universidad Nacional Autónoma de México**



**Facultad de Medicina**

**Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”**

**Identificación de factores de riesgo metabólico relacionados al  
trastorno neurocognitivo mayor en pacientes geriátricos del  
Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.**

**Presenta la Tesis para obtener el  
Diploma de Especialista en Psiquiatría**

**Dra. Florencia Nolhui Ocampo Peralta**

**Dr. Andrés Roche Bergua  
Asesor teórico**

**Mtra en Psic. Janet Jiménez Genchi  
Asesor metodológico**

**Ciudad de México Junio 2017**



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.

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres, familia, amigos  
y maestros.

## ÍNDICE

I.	Introducción.....	1
	Historia de la unidad de psicogeriatría en el hospital psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”.....	3
II.	Marco Teórico.....	6
	1. Trastornos neurocognitivos.....	6
	2. Apolipoproteína E.....	10
	3. Enfermedades metabólicas .....	12
	Fisiopatología.....	15
	Evaluación.....	19
	Tratamiento.....	19
III.	Justificación.....	21
IV.	Metodología .....	22
	1. Planteamiento del problema.....	22
	2. Objetivos .....	23
	3. Hipótesis.....	24
	4. Variables.....	24
	5. Muestreo .....	25
	6. Participantes.....	25
	7. Criterios de selección .....	26
	8. Alcance del estudio .....	26
	9. Instrumentos de evaluación .....	27
	10. Procedimiento .....	27
	11. Consideraciones éticas .....	28
V.	Análisis y Resultados .....	29
VI.	Discusión.....	34
VII.	Conclusión .....	37
VIII.	Referencias bibliográficas .....	39
IX.	Anexos.....	49

1) Cédula de datos demográficos, padecimientos metabólicos y resultados del estudio genético

2) Carta de consentimiento informado

## ÍNDICE DE CUADROS Y GRÁFICAS

Cuadro 1. Características demográficas (sexo, edad y estado civil) de los 42 pacientes con trastorno neurocognitivo mayor y presencia de genotipo severo.....29

Gráfica 1. Nivel de escolaridad (en años de estudio) de los 42 pacientes con trastorno neurocognitivo mayor y presencia de genotipo severo.....30

Gráfica 2. Frecuencia de enfermedades metabólicas en una muestra de 42 pacientes con trastorno neurocognitivo mayor y presencia de genotipo severo.....31

Cuadro 2. Frecuencia de la combinación de alelos en la población de 42 participantes con diagnóstico de trastorno neurocognitivo mayor y presencia de genotipo severo.....32

Cuadro 3. Frecuencia de enfermedades metabólicas en la combinación de alelos  $\epsilon 3/\epsilon 4$  de la combinación de alelos de la población de 42 participantes con diagnóstico de trastorno neurocognitivo mayor.....32

Cuadro 4. Frecuencia de enfermedades metabólicas en la combinación de alelos  $\epsilon 4/\epsilon 4$  de la combinación de alelos de la población de 42 participantes con diagnóstico de trastorno neurocognitivo mayor.....33

## **LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS**

Apolipoproteína E (apoE)

Acetilcolina (Ach)

Acetilcolina transferasa (AchT)

EM Enfermedad Metabólica

PM Padecimiento Metabólico

DM2 Diabetes Mellitus 2

DC Deterioro Cognitivo

TN Trastorno Neurocognitivo

TNL Trastorno Neurocognitivo Leve

TNM Trastorno Neurocognitivo Mayor

EA Enfermedad de Alzheimer

DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed

DSM-V Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed

CIE-10 Clasificación Internacional de Enfermedades

IGF-1 Factor de crecimiento insulínico tipo 1

NIA National Institute of Aging

## **RESUMEN.**

*Introducción.* El trastorno neurocognitivo mayor (TNM) es adquirido, plurietiológico y está superpuesto en la mayoría de las veces a enfermedades metabólicas (EM) implican alteraciones estructurales del funcionamiento cerebral que ocasionan deterioros en diferentes áreas y comprometen la funcionalidad previa, disminuyen la autonomía y calidad de vida del individuo, ocasionando agotamiento en el cuidador primario, precipitar polifarmacia, hospitalización e incrementar los costos globales. No existe ningún tratamiento curativo, pero varios factores de riesgo asociados que es importante identificar de forma temprana para evitar el desarrollo o empeoramiento del trastorno neurocognitivo mayor.

*Objetivo.* Describir las enfermedades metabólicas en los pacientes con trastorno neurocognitivo mayor y presencia de genotipo severo en el servicio de psicogeriatría del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

*Material y métodos.* Estudio descriptivo, correlacional y transversal. Con 42 sujetos de 60 años de edad en adelante, con padecimientos metabólicos controlados que cubran los criterios diagnósticos de trastorno neurocognitivo mayor de acuerdo a los criterios de DSM V y CIE-10 del servicio de trastornos neurocognitivos de psicogeriatría, con la presencia de genotipo severo (alelo  $\epsilon 4$ ), a los que se identificarán enfermedades metabólicas como diabetes mellitus II, hipertensión arterial sistémica, sobrepeso, obesidad y dislipidemia.

*Resultados.* De la muestra total de 42 pacientes con diagnóstico de demencia y que contaron con un resultado con la presencia de genotipo severo, 32 sujetos presentaron algún padecimiento metabólico en orden de frecuencia ascendente son

*hipertensión arterial 54.8% (23), diabetes mellitus 2 31% (13), sobrepeso 31% (13), dislipidemia 28.6% (12), y obesidad 11.9% (5). (Ver cuadro 3.)*

*Conclusiones.*

*Existe una evidencia creciente de que ciertos factores de riesgo, geografía, grupos étnicos, enfermedad cardiovascular, alteraciones metabólicas y endocrinas influyen en la edad de inicio y en el curso clínico, especialmente en la enfermedad de Alzheimer de inicio senil.*

*Palabras Clave: Trastorno Neurocognitivo Mayor, Enfermedades metabólicas, Diabetes Mellitus 2, Hipertensión Arterial Sistémica, Enfermedad de Alzheimer.*

## **I. Introducción.**

El envejecimiento de la población mundial ha sido uno de los procesos de definición del siglo XX, con profundas consecuencias económicas, políticas y sociales. La transición demográfica mundial, manifiesta radicalmente en la segunda mitad del siglo XX, donde los estudios demuestran que se ha visto el incremento en términos absolutos y relativos del grupo de personas de edad mayor. El estudio del deterioro cognitivo y su conversión o no a un trastorno neurocognitivo (TN) ha ido en incremento en los últimos años. (1)(2)

Entre los TN de acuerdo al DSM-V se incluyen el delirium y los síndromes del trastorno neurocognitivo mayor (TNM) o anteriormente llamadas demencias, el trastorno neurocognitivo leve (TNL) y sus subtipos etiológicos. El nivel de deterioro distingue al TNM y TNL de los cambios leves en la memoria que ocurren durante el envejecimiento normal.

De entre los procesos neurodegenerativos de relevancia en el perfil epidemiológico de México, el TNM se propone como un problema de gran magnitud por: i) su frecuencia, debido a que afecta hasta a un 20% de los mayores de 80 años, y ii) su impacto, debido a que es la principal causa de discapacidad en el grupo de personas mayores de 60 años. (3)

El TNM, enfermedad crónica e incapacitante se encuentra subestimada en muchas regiones del mundo, particularmente en los países en desarrollo, aun cuando en éstos reside la mayor parte de personas afectadas por este padecimiento.

En 2001 existían aproximadamente 24 millones de personas con TNM, las revisiones recientes comentan que en 2010 hubo 35 millones, y que el número de casos en todo el mundo será de 65 millones para 2030 y 113 millones en 2050 (4). El TNM presenta un período preclínico prolongado durante el cual no hay un deterioro cognitivo evidente, pero es probable que estén teniendo lugar cambios neurovegetativos. (5)

Los TNM son adquiridos, plurietiológicos y están superpuestos en la mayoría de las veces a enfermedades metabólicas (EM) implican alteraciones estructurales del funcionamiento cerebral que ocasionan deterioros en memoria, el pensamiento abstracto o juicio, comprometen la funcionalidad previa, disminuyen la autonomía y calidad de vida del individuo, además que puede ocasionar agotamiento en el cuidador primario, precipitar polifarmacia, hospitalización e incrementar los costos globales. (2)

Lamentablemente no existe ningún tratamiento curativo, sin embargo existen varios factores de riesgo asociados que podrían ser tratados y/o hasta prevenidos, motivo por el cual, es esencial identificar de forma temprana a las personas con riesgo alto de desarrollarlas. La identificación temprana se puede lograr mediante el desarrollo de modelos de pronóstico o puntuaciones de riesgo.

Algunos autores comentan que un enfoque centrado en la mediana edad es especialmente relevante en el contexto del TNM por dos motivos: i) es un momento de la vida lo suficientemente temprano para garantizar una asociación de cara al futuro entre los factores de riesgo y el TN antes de que hayan comenzado la degeneración o los cambios cognitivos. ii) diversos estudios muestran que la

magnitud y la dirección de los factores de riesgo en relación con el trastorno neurocognitivo mayor varían durante la totalidad de la vida (6) (7) .

Las puntuaciones de riesgo se han utilizado con éxito en diversos campos de la medicina. El primer y mejor ejemplo conocido para riesgo cardiovascular es la puntuación de riesgo del estudio Framingham, (8) que se utiliza para dirigir la intervención y las estrategias de prevención para la enfermedad cardiovascular. En 2006, se diseñó una puntuación de riesgo de demencia para predecir el riesgo de la misma en 20 años en personas de mediana edad, y con esto se corroboró que los pacientes con el actual TNM en la tercera edad presentan más de un factor de riesgo que facilita el desarrollo del mismo (7).

### **Historia de la unidad de psicogeriatría en el hospital psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”.**

La unidad de psicogeriatría es un servicio de atención médica especializada para adultos mayores de 60 años de edad que presenten trastornos mentales, psicológicos y adaptativos, en el que se otorga un manejo integral de tipo biopsicosocial, respetando su dignidad e integridad como individuos, además de dar soporte y atención a sus familiares.

La “Operación Castañeda”, marca el fin del manicomio general fundado 1910 y la creación del hospital psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez” el 6 de mayo de 1967.

En 1987 se realizó un proceso de modernización y reestructuración de la atención psiquiátrica. En 1988 se inició el servicio para la atención del adulto mayor,

recibiendo el nombre “La unidad de atención integral a la tercera edad” por iniciativa del Dr. Claudio García Barriga. Con ubicación en la consulta externa.

En 1993 se cambia el nombre por “La unidad de psicogeriatría”. Con ubicación en sexto piso de la torre de hospitalización. En 1999 la unidad de psicogeriatría del hospital psiquiátrico fue remodelada, que consistió en la creación de 28 habitaciones individuales dividido en dos secciones hombres y mujeres, mismas que contaban con servicios como baño completo individual, closet, barandales y piso antiderrapante.

En el 2008 se reestructura las instalaciones del servicio de psicogeriatría, se permite la comunicación entre las secciones de hombres y mujeres, eliminando las puertas que anteriormente las separaban, así mismo se integra la jefatura de psicogeriatría dentro de la unidad, permitiendo establecer una comunicación estrecha entre familiares pacientes y jefes del servicio de atención psicogeriátrica. Con la intención de mejorar la sensación de encierro, se implementa el cambio que anteriormente estaba de puertas metálicas y se instala un acceso controlado.

El servicio de hospitalización, se compone por 28 camas censables, dos secciones una de hombres y otra de mujeres. Con una estancia promedio de 21 días. Con un reporte de 850 altas anuales. Con la finalidad de mejorar la atención médica, se creó un modelo interdisciplinario para el pase de visita a los usuarios, que se integraba por psicogeriatras, residentes de psiquiatría y geriatría, médicos de otras especialidades, servicio de psicología, trabajo social, supervisado por el jefe del servicio.

En el servicio de consulta externa de psicogeriatría, los reportes de padecimientos psiquiátricos más frecuentes, llevaron a englobar al desarrollo de clínicas

especializadas en el área, como la clínica de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos de adulto mayor, la clínica de trastornos afectivos, la clínica de demencia y de la memoria, además de un servicio de rehabilitación, cuatro grupos de psicoterapia para depresión, un grupo psicoeducativo, de contención y dos grupos para familiares. Actualmente se reporta un promedio de 4800 consultas anuales subsecuentes. La creación de un servicio de consulta externa dentro de la unidad de psicogeriatría, disminuyó el volumen de usuarios de consulta externa del hospital, buscando reducir el fenómeno de puerta giratoria.

Con el objetivo de mejorar el servicio, se implementó un programa de atención médica que consintió en reducir el tiempo de espera y el de hospitalización.

En lo académico se inició el curso de alta especialidad en psicogeriatría, en el que se estableció un calendario de actividades que incluyeran revisiones bibliográficas semanales, revisión de casos clínicos, curso de psicogeriatría a los alumnos de residentes de psiquiatría, y otro curso a los alumnos residentes de alta especialidad en psicogeriatría.

Actualmente se cambia el nombre de clínica de las demencias por clínica de trastornos neurocognitivos, además que el 29 de mayo del 2015 se funda el grupo de auto ayuda para familiar de pacientes con enfermedades demenciales. (9)

El presente trabajo tiene como principal idea la identificación de los factores de riesgo metabólico relacionados al trastorno neurocognitivo mayor dentro de la unidad de psicogeriatría del hospital psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez. Dichos

factores además de ser frecuentes en la población general, en muchos casos son responsables del deterioro funcional y cognitivo de los pacientes; como consecuencia, un importante deterioro de la calidad de vida de los mismos, sin embargo actualmente contamos con un amplio conocimiento y se sabe que esos factores de riesgo son potencialmente modificables.

## **II. Marco Teórico**

### **1. Trastornos neurocognitivos**

El trastorno neurocognitivo mayor corresponde a la afección llamada demencia en el DSM-IV. El diagnóstico de trastorno neurocognitivo leve corresponde al término antiguo deterioro cognitivo leve, aplicado a un trastorno que no se reconocía en el DSM-IV. El nuevo diagnóstico se introdujo en el DSM-V porque se hizo cada vez más claro que muchas personas con grados más leves de deterioro podían beneficiarse del diagnóstico al ser enviados a recibir tratamiento, así como a servicios de comunidad.

Además el deterioro cognitivo leve se había reconocido como un estado prodrómico que puede avanzar a demencia.

Aunque los dos síndromes se encuentran en un espectro de gravedad en términos de deterioro cognitivo y funcional, existen importantes distinciones entre los dos. El trastorno neurocognitivo mayor causa declinación cognitiva significativa y deterioro sustancial en el desempeño cognitivo; además, los déficit interfieren en la independencia para las actividades cotidianas. Con el trastorno neurocognitivo leve, la declinación cognitiva y el deterioro en el funcionamiento cognitivo son menores,

y los déficits no interfieren en la capacidad de independencia para las actividades cotidianas (10) .

De manera más específica el trastorno neurocognitivo leve es una condición cognitiva importante y de difícil definición, dificultad que se acentúa por la ausencia de un consenso clínico que sirva de criterio diagnóstico universal así como por la falta de marcadores biológicos validados que lo identifiquen. Algunos expertos consideran el TNL, como una fase temprana de la EA (11).

Sachdev y Lipnicki definen el TNL como un estado heterogéneo entre el envejecimiento normal y el patológico, que a veces es previo al inicio de un TNM, especialmente la enfermedad de Alzheimer (EA), (12) ya que se ha reconocido simula un estado prodrómico que puede avanzar a TNM en alrededor de 12% de tales personas cada año.

Sin embargo Brodaty y Heffernan sostienen que los déficits cognitivos que caracterizan este síndrome no siempre evolucionan hacia el desarrollo de un TNM, es decir, que los cambios cognitivos pueden mantenerse estables a lo largo del tiempo e incluso revertir a un estado cognitivo normal. (13)

Por tanto, debido a la implicación teórica y clínica del TNL en el campo del envejecimiento, es importante intentar definir de la forma más precisa posible este síndrome. Asimismo, y además, de estudiar su evolución a lo largo del tiempo, es necesario analizar los subtipos con los que puede presentarse.

La tasa de prevalencia del TNL fue 16% en población de edad mayor y siendo el amnésico el tipo más común. Con una prevalencia de 16.0% para cualquier tipo de TNL, siendo de 11,1% para TNL amnésico y 4.9% para TNL no amnésico. La

prevalencia del TNL es mayor en hombres así como en sujetos un genotipo de apolipoproteína (apo E) ε3 o ε4. La mayor prevalencia de TNL en los hombres puede sugerir esa transición de las mujeres de cognición normal directamente al TNM a una edad más avanzada, pero más abruptamente. (14) (15)

La prevalencia aumenta con la edad al igual que el TNM, de 5.9% en los años 60-64 a 31.3% en los mayores de 75-79 años y 44.1% hombres y mujeres 80 años. Se estima que la tasa de conversión anual de TNL al TNM es del 4.2% en la población general y 10% a 15% en muestras clínicas de alto riesgo. Aunque se han reportado tasas de incidencia para el TNL, pocos estudios fueron diseñados específicamente para medir la incidencia del TNL y sus subtipos mediante criterios publicados. (16) (17)

La incidencia de TNL fue 104.6 por 1000 años-persona, con mayor incidencia en los hombres. El TNL amnésico fue el subtipo más probable al progreso del TNM, sin embargo el diagnóstico de TNL en sí muestra inestabilidad considerable. (18)

En cuanto al trastorno neurocognitivo mayor, este se define como un trastorno que se caracteriza por un deterioro de la cognición, típicamente en relación con la memoria y al menos otro dominio cognitivo (idioma, visuoespacial, función ejecutiva). Estos deben representar un descenso desde el nivel previo de funcionamiento y ser lo suficientemente grave como para interferir con la función diaria y la independencia. (19) (20)

El curso ocasionalmente es irreversible, no sólo se acompaña de cambios en la personalidad sino que interfiere con las actividades cotidianas, laborales y sociales del individuo.

La enfermedad de Alzheimer actualmente ocurre del 60 al 80% de los casos de TNM. El inicio temprano de esta enfermedad se ha asociado a mutaciones en los cromosomas 1,14 y 21 y la de comienzo tardío con asociación en el cromosoma 19 los cuales codifican para la apoE, también los autores comentan que la herencia de apoE ( $\epsilon 4$ ) incrementa el riesgo de desarrollar EA, al igual que los factores de riesgo ambientales que tienen un papel muy importante en el desarrollo de estas patologías; tales como factores de riesgo cardiovascular y su posible evolución a enfermedades metabólicas, como son: niveles de lípidos e índice de masa muscular elevados, hipertensión, e intolerancia a los carbohidratos. (21) (22)

La edad sigue siendo el principal factor de riesgo para el TNM, en particular para la EA, duplicándose la incidencia aproximadamente cada 10 años después de la edad de 60 años. Se ha encontrado que la incidencia del TNM continúa aumentando con la edad después de 85 años. Estos aumentos acumulativos de las tasas de incidencia dan lugar a que la prevalencia del TNM se acerque o supere el 50 por ciento de las personas mayores de 90 años. (21)

La prevalencia aumenta con la edad y la incidencia es ligeramente mayor en las mujeres que los hombres, especialmente después de la edad de 80 años. La supervivencia después de la aparición del TNM es de aproximadamente 5 años (3) .

En México, según los datos disponibles en el estudio nacional de salud y envejecimiento en México 2013, las personas de 60 años y más, representan alrededor del 8.95% de la población total del país, con un incremento anual del 3.8%. Este incremento implica que en tan sólo 18.4 años la proporción de personas mayores podría duplicarse. Consecuente con este incremento poblacional y transformación demográfica, ha ocurrido una transformación epidemiológica caracterizada por un

decremento de los padecimientos infecto-contagiosos en relación a los procesos crónico-degenerativos, tales como los relacionados al proceso de envejecimiento: enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, cáncer y los relacionados con procesos neurodegenerativos. (23) (24) Una revisión publicada en el reporte anual de la Asociación Internacional de Alzheimer en 2014 estimó un incremento del 10% respecto a las estimaciones previas, de manera que para el año 2040 se estima casi 90 mil personas afectadas, es decir un caso nuevo de TNM por cada 7 segundos en el mundo. (25)

## **2. Apolipoproteína E**

La apolipoproteína E es una glicoproteína plasmática implicada en el transporte del colesterol y otros lípidos de los diferentes tejidos. Es la principal apolipoproteína del que se encuentran en el tejido cerebral, preferentemente en las células de la glía pero no en las neuronas, interviniendo en el crecimiento y regeneración del tejido nervioso durante su desarrollo así como en el metabolismo del B-amiloide cerebral.

El gen que codifica a apoE se localiza en el brazo largo del cromosoma 19 y codifica la síntesis de una proteína de 299 aminoácidos con tres variantes polimórficas ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 4$ ) las cuales son el producto de tres formas alélicas (e2, e3 y e4) del mismo gen. La más frecuente (constituye el 78% de los alelos presentes en población caucasiana) es la denominada E3, que contiene un aminoácido cisteína en la posición 112. El E4 es menos frecuente que el anterior (15% de alelos en población caucasiana) y se diferencia del anterior porque en la posición 112 se codifica para una

arginina mientras que el alelo menos frecuente denominado E2 (7%), contiene cisteína en las posiciones 112 y 158. (26)

Distintas combinaciones de los tres alelos dan lugar a seis genotipos diferentes, de los cuales el más común y normal es el ApoE3/E3 y los homocigotos E4/E4 tienen ocho veces más de riesgo de padecer la enfermedad que los que no tienen este alelo. Esto quiere decir que la presencia del alelo E4 no produce la enfermedad, sino que sólo predispone a padecerla. Se ha demostrado que el alelo E4 también se asocia a susceptibilidad a demencia de tipo vascular y otros trastornos neurodegenerativos. (27)(28)

Tanto los enfermos con una EA familiar de comienzo tardío como los casos esporádicos, presentan una frecuencia del alelo E4 del gen ApoE mucho más elevada que en los controles de una población normal. De esta forma, el ser portador de este alelo (en estado heterocigótico y homocigótico) es hasta el momento el principal factor de riesgo conocido para el desarrollo de una EA dando un soporte molecular al factor de riesgo familiar puesto en evidencia por las encuestas epidemiológicas. (29)

La asociación entre ApoE-E4 y EA se ha extendido a las formas de inicio precoz tanto en familiares (descartadas previamente mutaciones en el gen APP) como esporádicas, y es el único gen que presupone un riesgo claro en el desarrollo de la EA, tanto en la forma familiar senil como en la esporádica.

El mecanismo por el cual las diferentes isoformas de apoE confieren un riesgo diferencial para desarrollar una EA es desconocido. El alelo E4 está relacionado con un mayor depósito de amiloide en las placas seniles pero no con una mayor formación

de ovillos. Además de influir sobre el depósito de amiloide, el genotipo ApoE también influye sobre la tasa de degeneración neurofibrilar cuya presencia se adelanta en casi una década en los sujetos E4 en relación a los portadores de otros haplotipos.(30)

Los estudios funcionales también han puesto de manifiesto una reducción del metabolismo mayor y más difuso en pacientes con EA portadores de al menos un alelo E4 frente a los que no los portan.(31)(32)

### **3. Enfermedades metabólicas**

En la literatura médica los padecimientos metabólicos que presentan estrecha relación con el síndrome metabólico como hipertensión dislipidemia, diabetes y obesidad se definen como factores de riesgo cardiovascular que se sabe que predicen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y accidente vascular cerebral. (33)

Se describió por primera vez como Síndrome X, este término fue propuesto por Reaven en 1988 en un intento de proporcionar una explicación fisiopatológica unificadora para la tendencia de la glucosa elevada en ayunas, dislipidemia e hipertensión en individuos que estaban en mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2. (34) Debido a que la resistencia a la insulina se piensa que es la condición subyacente clave en el síndrome X, posteriormente, otros acuñaron el término "el síndrome de resistencia a la insulina". Este enfoque en las asociaciones entre la resistencia a la insulina y otros factores de riesgo cardiovascular llevó a la creación de definiciones del síndrome metabólico por la Organización mundial de la Salud, la Federación Internacional de Diabetes (FID), y Tercer Reporte

del Programa educativo Nacional del Colesterol (NCEP ATP III), con la presencia de 3 o más de los siguientes criterios: cintura abdominal  $> 102\text{cm}$  en hombres y  $>88\text{cm}$  en mujeres; triglicéridos  $\geq 150\text{mg/dL}$ ; HDL  $< 40\text{mg/dL}$  hombres y  $<50\text{mg/dL}$  mujeres; tensión arterial  $\geq 130/\geq 85$  mmHg o usar en la actualidad fármacos antihipertensivos y nivel de glucosa en ayunas  $\geq 110\text{mg/dL}$  o ser diagnosticado con diabetes mellitus 2. (35) (36)

Los padecimientos como, diabetes mellitus, hipertensión, obesidad, sobrepeso y dislipidemias que en otra literatura algunos de estos formaban parte del síndrome metabólico (SM) se han llamado una epidemia mundial por la OMS y se considera un problema importante de salud pública, con una afectación del 34% de los estadounidenses mayores de 20 años. Entre los adolescentes, el 9.4% se estima que padece síndrome metabólico y la prevalencia se eleva a 44,2% entre los que son obesos, por lo tanto; el SM es uno de los pocos síndromes clínicos que afectan a una gran parte de la población general que es potencialmente reversible con intervenciones establecidas. (37)

El Síndrome metabólico es un factor de riesgo conocido para presentar evento vascular cerebral, (38) y el aumento de infarto cerebral silente se ha observado en personas de mediana y de edad avanzada, otros reportes indican que existe un aumento de la prevalencia en la aparición de arteriosclerosis intracraneal, hiperintensidades en materia blanca periventricular y lesiones en la sustancia blanca subcortical. (39)

En conjunto los trastornos metabólicos periféricos pueden representar compromiso temprano en el cerebro ya sea en su metabolismo cerebral y/o reactividad cerebrovascular.

La mayoría de los estudios reportan que los Padecimiento Metabólicos (PM) tienen un impacto negativo sobre la cognición, se ha identificado que el riesgo es mayor en la mediana edad en lugar de la edad avanzada. Sin embargo, los resultados pueden variar según la patología y el sexo, en algunos reportes refieren que los hombres son los más afectados, en otros comentan que en las mujeres y algunos no reportan diferencias de sexo. (40) Este impacto en la cognición aumenta el riesgo de presentar un TNM.

La diabetes mellitus en la mediana edad y finales de la vida está asociada de manera consistente y fuertemente con el TNM, así como con el TNL, ya que se encontró que la diabetes se asocia con un aumento de 50 a 100 por ciento en el riesgo de EA y de TNM, y un aumento del riesgo de 100 a 150 por ciento del tipo vascular. (41) (42)

Los estudios demuestran que la hipertensión en la mediana edad está fuertemente asociado con la incidencia de TNM en la tercera edad, sin embargo al encontrarse en la tercera edad la hipertensión no se ha asociado de manera directa con la demencia. Hay informes contradictorios de las asociaciones de la masa corporal, grasa y el nivel de colesterol total con TNM incidente en los ancianos, sin embargo algunos investigadores han encontrado que entre los individuos con TNL con presencia de algún padecimiento metabólico aumentaba a 4 veces más la probabilidad de desarrollar TNM. (43) (44)

Los PM parecen aumentar la tasa de deterioro cognitivo, pero no se encontró asociación entre los individuos de 85 años o más. Varios estudios de control de casos y seccionales transversales han encontrado que el SM se asocia con TNM en general a mujeres y a la enfermedad de Alzheimer. Algunos estudios de cohorte prospectivos

han reportado la asociación del SM con un menor riesgo de presentar AD después de la edad de 75 años. (45)

Por lo tanto, múltiples dominios cognitivos como déficits en la memoria, habilidades visuoespaciales, funcionamiento ejecutivo, la velocidad de procesamiento, y funcionamiento intelectual en general se ven afectados, incluso después de controlar los factores médicos previos tales como enfermedades cardiovasculares, sin embargo los autores indican que se muestran reducciones significativas en el rendimiento cognitivo en pacientes con este tipo de padecimientos metabólicos. (46) (47)

### *Fisiopatología*

En la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de los padecimientos metabólicos y su impacto en las funciones cerebrales subyacentes, se explica a continuación las posibles intervenciones.

- Hipertensión Arterial Sistémica.

La asociación entre el TNM y la hipertensión pueden variar según la edad; y puede haber un retraso de la exposición a la manifestación clínica. También se sabe que aumenta el riesgo de padecer un TNM en parte, al aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular y TNM multi-infarto. (48) (49)

Se asocia fuertemente con el TNL en el contexto de accidente cerebrovascular incidente. De acuerdo a las investigaciones se mostró que la hipertensión diastólica cinco años antes de la realización de resonancia magnética en pacientes con

hipertensión no tratada se asocia con atrofia del hipocampo. Estos hallazgos sugieren que la enfermedad vascular puede contribuir a la atrofia de estructuras vinculadas con patología Alzheimer. (50)(51)

Sin embargo, otros mecanismos fisiopatológicos pueden jugar un papel; en un estudio longitudinal, se encontró que en la tomografía por emisión de positrones (PET) los individuos hipertensos demostraron cambios progresivos en el flujo sanguíneo cerebral regional en comparación con los controles sanos que se correlacionaron con la duración de la hipertensión, así como el engrosamiento, rigidez y cambios en la flexibilidad de los vasos que pueden también pueden tener un papel importante en esta patología. (52)

- Tabaquismo.

Varios estudios prospectivos han sugerido que el consumo de tabaco en las personas de mediana edad y de edad avanzada se asocia con un mayor riesgo de un TNM. Los resultados parecen asociar el tabaquismo en la actualidad con riesgo de padecer un TNM a través de lesiones de radicales libres y enfermedad microvascular y que los fumadores de edad avanzada tienen mayor riesgo de EA y en sí de cualquier TNM. (46) (53)

- Dislipidemias.

La alteración de los niveles de lípidos en sangre puede aumentar el riesgo de EA y TNM vascular. Algunos estudios indican que, al igual que con el índice de masa corporal, los niveles de colesterol sérico pueden disminuir en las primeras etapas del

TNM, lo que limita la capacidad de ver un efecto de la hipercolesterolemia en el riesgo de TNM cuando las mediciones se hacen más tarde en la vida. (54)

El efecto de la hipercolesterolemia puede ser modificado por el estado de la apoE. Es plausible una interacción ya que la apoE está implicada en la absorción de colesterol y el transporte en el cerebro. Algunos, pero no todos, los estudios sugieren que la asociación de colesterol y el TNM es más fuerte en aquellos con déficit en la producción apoE ya que eleva considerablemente la concentración de colesterol y triglicéridos séricos, y con el alelo épsilon 4 aumenta el riesgo de aterosclerosis. (55) (56)

- Obesidad.

Especialmente la obesidad cuerpo central, y el síndrome metabólico son importantes factores de riesgo para el desarrollo de la diabetes tipo 2.

En el estudio de Alhurani en 2016 se encontró que los hombres con el aumento de peso entre las edades de 30 y 45 años y las mujeres con un índice de masa corporal > 30 a las edades de 30, 40 y 45 años tenían una mayor incidencia de la EA. (57)

Los pacientes con EA tienen una circunferencia de cintura media significativamente más grande, más alta la concentración plasmática de triglicéridos y glucosa así como una menor concentración plasmática de las lipoproteínas de alta densidad. (58)

La leptina tiene un papel significativo en la regulación de la función cerebral y también podría estar involucrada, ya que presenta una señalización defectuosa en la ausencia de señalización perturbada de la insulina. (59)

- Diabetes mellitus.

Los niveles elevados de glucosa se han asociado con atrofia del hipocampo, un hallazgo más comúnmente asociada con la EA. También se han asociado con el riesgo de TNL y TNM en los individuos no diabéticos, que implican a resistencia a la insulina de manera más amplia. (60)

El mecanismo por el que la diabetes puede aumentar el riesgo de demencia durante muchos años ha sido incierto, sin embargo actualmente se han estudiado un conjunto de correlaciones entre EA y diabetes mellitus 2, a tal grado que la EA podría ser conocida como Diabetes tipo 3. (61)

El procesamiento anormal de insulina, los defectos del receptor de insulina o defectos postreceptor puede conducir a problemas del sistema nervioso central, incluyendo EA , la enfermedad de Parkinson entre otras (62) .

Las investigaciones recientes sugieren una posible relación entre glucosa sérica y acetilcolina (Ach), ya que la síntesis de Ach implica la enzima acetilcolina transferasa (AchT). La Ach se expresa en la insulina y en neuronas corticales positivas para el receptor de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1). La expresión de AchT aumenta con la estimulación de insulina / IGF-1; y en EA la AchT se encuentra reducida . Por lo tanto, los bajos niveles de insulina y resistencia a la insulina pueden contribuir a una disminución en los niveles de ACh, lo que representa un posible vínculo bioquímico entre la diabetes mellitus 2 y EA. (57)(63)

La deposición de amiloide en el cerebro y las células de los islotes pancreáticos representa una similitud patogénica entre EA y DM2, el amiloide pancreático es producido en las células B y liberado junto con la insulina. El

polipéptido amiloide y tau hiperfosforilada se encuentran en las células de los islotes pancreáticos de pacientes con DM2. Una gran cantidad ovillos neurofibrilares y placas de amiloide se han encontrado en el hipocampo en autopsias de pacientes con DM2. (64) (65)

Aún existen otras teorías en relación con DM2 y EA como del estrés oxidativo y mitocondrial y de la inflamación.

### *Evaluación*

Se cuenta con los criterios de del DSM-V, la CIE 10 y los usados en the National Institute of Aging (NIA), para la evaluación del diagnóstico del TNM.

### *Tratamiento*

Como se sabe no existe un tratamiento actual que pare el deterior cerebral, los fármacos existentes pueden disminuir la gravedad de los síntomas de 6 a 12 meses, pero solo son efectivos en la mitad de la población tratada; sin embargo lo que se puede modificar son los factores de riesgo causantes de los padecimientos metabólicos, con esto mejorar en la evolución y gravedad de los trastorno neurocognitivos.

Varios estudios epidemiológicos retrospectivos indican que la utilización de inhibidores de la 3 - hidroxil - 3- metilglutaril - CoA reductasa (HMGCR) llamadas estatinas, en la mediana edad de la vida pueden reducir el riesgo de desarrollar EA hasta en un 70 %. Por el contrario, la administración de estos inhibidores en sujetos

clínicamente diagnosticados con EA confiere pocos o ningún beneficio con el tiempo.(66) (67)

El tratamiento eficaz de la hipertensión arterial, debe guiarse de acuerdo a la evidencia actual de las nuevas medidas preventivas y terapéuticas aparecidas en los últimos años, de acuerdo a las nuevas guías americanas. JNC8 (68)

Si es que existe algún tipo de relación bioquímica entre DM2 y EA, entonces podría ser posible que un medicamento aprobado actualmente para la diabetes tipo 2 también podría ser útil para el tratamiento de la EA así como: metformina, insulina intranasal y agonistas de PPAR $\gamma$  (receptor de peroxisoma-proliferador- activado gamma). Así mismo prevenir los eventos de neuroglucopenia para evitar mayor daño cerebral. (69)

Actualmente existe un proyecto interinstitucional en donde se trabaja en un proyecto de detección genómica en individuos con trastorno neurocognitivo mayor y su relación con el gen apoE titulado “tamizaje del gen apoE y su asociación con demencia y psicosis en población mexicana con genotipo leve y moderado”. Siendo el primer programa en México que pretende dar a conocer el riesgo que confiere al ser portador del alelo  $\epsilon$ 4 del gen APOE para TNM o TNL; de donde se obtuvo la muestra para la realización de esta investigación.

### III. Justificación

La investigación en torno al diagnóstico de las enfermedades metabólicas ha ido en aumento en los últimos años. Se ha definido como la agrupación de factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, sobrepeso y dislipidemia, que se sabe predicen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y que es crucial para orientar las intervenciones preventivas en torno a los trastornos neurocognitivos mayores debidos a enfermedad de Alzheimer y alteraciones vasculares.

En la literatura médica (ver tabla 1) se demuestra que los datos de prevalencia en torno a la hipertensión arterial sistémica en población general es de 35-40%, de diabetes mellitus tipo 2 de 9%, dislipidemias de 56.9% siendo la disminución de HDL lo más frecuente y obesidad en un 13%, sin embargo el 39% de la población en general sufre de sobrepeso.

Prevalencia	Población general
Hipertensión	35 – 40%
Diabetes Mellitus 2	9%
Dislipidemias	56.9%
Obesidad	13%
Sobrepeso	39%

Tabla1. Prevalencia de enfermedades metabólicas en la población general, OMS 2014

El diagnóstico de los padecimientos metabólicos en pacientes con demencia son de gran importancia ya que estos exacerban las alteraciones cognitivas, ayudan a distinguir las diferentes formas de presentación de aquellas enfermedades que cursan con demencia, afectan la calidad de vida de pacientes y cuidadores, comprometen la funcionalidad y dependencia de los pacientes, aumenta el riesgo de polifarmacia, incrementan el costo de la atención y precipitan la hospitalización.

## **IV. Metodología**

### **1. Planteamiento del problema**

Identificar la enfermedad metabólica que presentan los pacientes geriátricos con trastorno neurocognitivo mayor y genotipo severo de apoE ( $\epsilon 3/\epsilon 4$  y  $\epsilon 4/\epsilon 4$ ) ya que es de gran importancia, porque de esto dependerá el pronóstico y tratamiento farmacológico, así como las medidas preventivas que pueden tomarse tras ser identificados. Hay reportes en nuestra población de la alta frecuencia de EM, apoE y de su relación con la severidad en el trastorno neurocognitivo mayor. Dada la alta prevalencia de las enfermedades metabólicas es conveniente contar con datos de validez en nuestra población.

## Preguntas de investigación

¿Es mayor la frecuencia de padecimientos metabólicos en sujetos con diagnóstico de trastorno neurocognitivo mayor y genotipo severo que acuden al servicio de psicogeriatría del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez?

## 2. Objetivos

### General

Describir la frecuencia de padecimientos metabólicos en los pacientes con trastorno neurocognitivo mayor y la presencia de genotipo severo en el servicio de Psicogeriatría del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

### Específicos

- Describir la frecuencia en cuanto a edad, sexo, educación, estado civil asociadas de los pacientes con trastorno neurocognitivo mayor y la presencia de genotipo severo del servicio de Psicogeriatría del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

- Identificar el padecimiento metabólico según el grado de deterioro cognitivo en los pacientes del servicio de Psicogeriatría del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

### 3. Hipótesis

Alternativa. Existe una alta frecuencia del PM en sujetos con trastorno neurocognitivo mayor y la presencia de genotipo severo.

Nula. Existe una baja frecuencia del PM en sujetos con trastorno neurocognitivo mayor y la presencia de genotipo severo.

### 4. Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo / Categoría
Sexo	Funciones comportamientos, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para las mujeres y hombres	Masculino y femenino	Nominal cualitativa
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento	En años desde el nacimiento	Escalar cuantitativa
Escolaridad	Período de tiempo que una persona acude a la escuela para estudiar y aprender	Número de años que acudió a la escuela	Escalar cuantitativa
Estado Civil	Situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio o del parentesco, que establece ciertos derechos y deberes	Casado Divorciado Soltero Unión Libre Separado	Nominal cualitativa
Enfermedad Metabólica	Término general por el que se designan todas las enfermedades relacionadas con una	La presencia o no de diabetes mellitus 2, hipertensión,	Nominal cualitativa

	perturbación del metabolismo, hereditarias o adquiridas, ser debidas a la interrupción de una cadena de síntesis por ausencia de una enzima, a una anomalía endocrina o alimentaria.	dislipidemia, obesidad y sobrepeso	
Genotipo Severo	Apolipoproteína ε4 principal factor genético de riesgo para padecer enfermedad de Alzheimer y se asocia a enfermedades metabólicas.	Presencia de alguna de estas combinaciones alélicas: ε3/ε4 ε4/ε4	Nominal cualitativa

## 5. Muestreo

No probabilística, intencional por cuota, ya que el procedimiento es informal, donde se trabajó con aquellos que cumplieron los criterios de inclusión, hasta cubrir un total 42 de pacientes.

## 6. Participantes

42 sujetos por conveniencia de 60 años de edad en adelante, físicamente sanos o con padecimientos metabólicos en control que cubran los criterios diagnósticos de trastorno neurocognitivo mayor de acuerdo a los criterios de DSM V y CIE-10 y la presencia de genotipo severo que se refieran al servicio de psicogeriatría del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

## **7. Criterios de selección**

Inclusión:

1. Pacientes de 60 años de edad en adelante
2. Sexo femenino y masculino
3. Pacientes con diagnóstico de trastorno neurocognitivo mayor
4. Que pertenezcan a la muestra del protocolo “Tamizaje del gen apoE y su asociación con demencia y psicosis en población mexicana con genotipo leve y moderado” con la presencia del gen severo.
5. Pacientes y/o familiares que hayan firmado consentimiento informado.

Exclusión:

1. Pacientes menores de 60 años.
2. Que no sean parte de la muestra del protocolo titulado “Tamizaje del gen apoE y su asociación con demencia y psicosis en población mexicana con genotipo leve y moderado”.

Eliminación:

1. Pacientes que aún no se cuente con los resultados de estudio genético

## **8. Alcance del estudio**

Descriptivo, correlacional y transversal

## **9. Instrumentos de evaluación**

Dado que son pacientes ya evaluados previamente en el protocolo “Tamizaje del gen apoE y su asociación con demencia y psicosis en población mexicana con genotipo leve y moderado” únicamente se utilizó una cedula de datos demográficos en la cual se describen datos demográficos, padecimientos metabólicos y los resultado del estudio genético. (ver anexo1).

## **10. Procedimiento**

1. Se presentó el protocolo ante los comités de ética e investigación.
2. Una vez aprobado se solicitó la aprobación por escrito del jefe del servicio.
3. Solamente se seleccionaron a los pacientes con la presencia de genotipo severo pertenecientes a la muestra del protocolo “Tamizaje del gen apoE y su asociación con demencia y psicosis en población mexicana con genotipo leve y moderado”.
4. Se inició mediante la firma del consentimiento informado (anexo 2), se recolectó la información de datos demográficos con una entrevista clínica diagnóstica al cuidador y paciente.
5. Se tomó somatometría de los participantes, que incluye: peso, talla para cálculo y análisis del índice de masa corporal, además de tensión arterial.
6. Se recolectaron del expediente clínico, los resultados de perfil lipídico, química sanguínea para el diagnóstico de dislipidemia y diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica en control o no.

7. Se realizó una base de datos en donde se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron o los criterios y consentimiento informado.
8. Se registraron los datos sociodemográficos y el resultado de los instrumentos de cribado.
9. Se realizó el análisis mediante SSPS.

## **11. Consideraciones éticas**

Con riesgo mínimo, se tomó somatometría y tensión arterial a los participantes en donde no se vieron afectados. De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, vigente en nuestro país, el trabajo a realizador se clasifica en categoría 1, con base en el título segundo, artículo 17, que lo clasifica como investigación con riesgo mínimo. Se realizó el presente trabajo de acuerdo a las recomendaciones de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, enmendada en la 52° Asamblea general Mundial Celebrada en Edimburgo, Escocia, del 2002, que guía a los médicos en las investigaciones médicas.

## V. Análisis y Resultados

De la muestra total de 105 del protocolo “Tamizaje del gen APOE y su asociación con demencia y psicosis en población mexicana con genotipo leve y moderado”, se evaluaron solo a un total de 42 pacientes con diagnóstico de demencia y que contaran con un resultado con la presencia de genotipo severo.

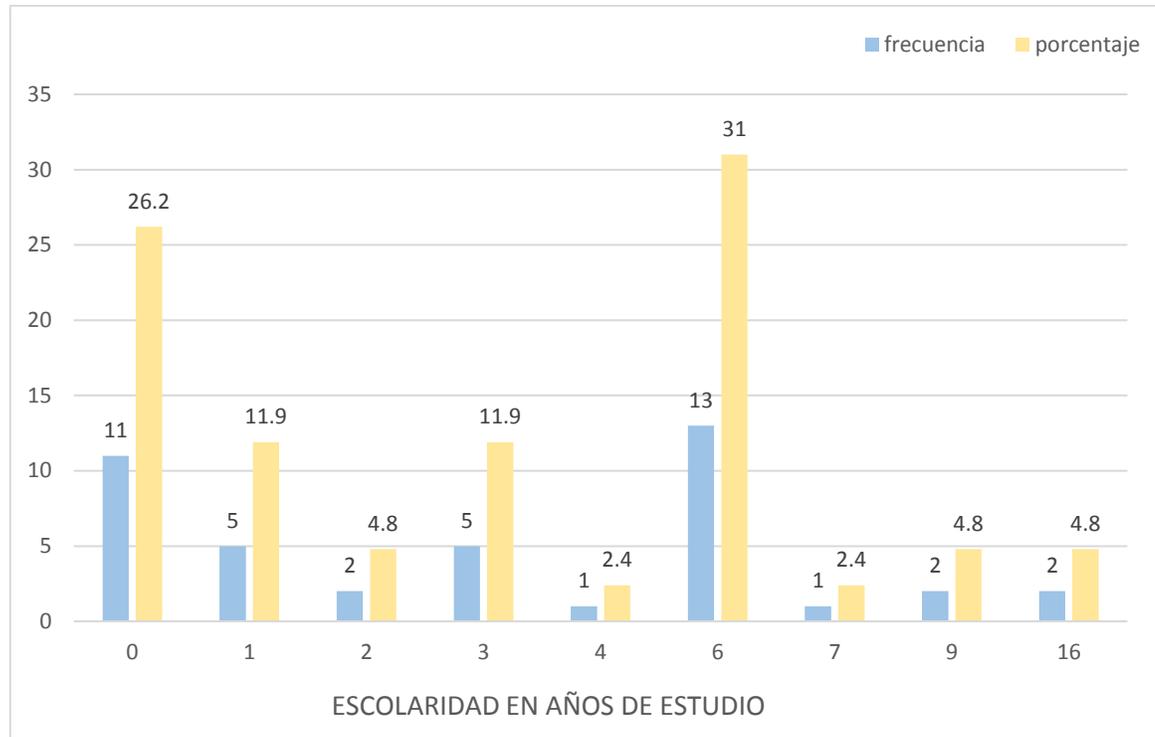
En relación a las características demográficas, se encontró que el 71.4% (30) son mujeres y el 28.6% (12) son hombres. La edad promedio fue de 76 años, en un rango de 60 a 93. En cuanto al estado civil, el 55 % (23) son viudos, 31% (13) casados, 4.8% (2) solteros, 4.8% (2) separados y 4.8% (2) divorciados. (Ver cuadro 1).

**Cuadro 1. Características demográficas (sexo, edad y estado civil) de los 42 pacientes con trastorno neurocognitivo mayor y presencia de genotipo severo.**

Variable		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Masculino	12	28.6%
	Femenino	30	71.4%
Estado Civil	Viudo	23	54.8%
	Casado	13	31%
	Divorciado	2	4.8%
	Soltero	2	4.8%
	Separado	2	4.8%
Edad	Promedio	76 años	

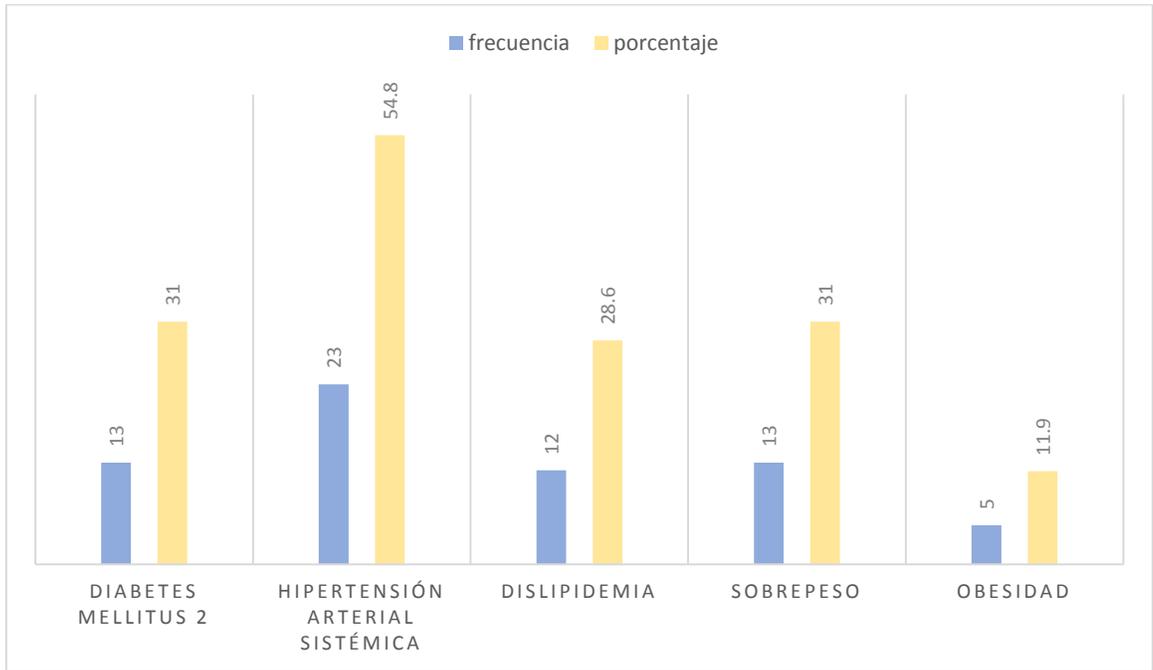
El 31% (13) de la población cuenta con escolaridad de 6 años de estudio, es decir primaria concluida, y el 26.2% (11) de la población es analfabeta. (Ver gráfica 1).

**Gráfica 1. Nivel de escolaridad (en años de estudio) de los 42 pacientes con trastorno neurocognitivo mayor y presencia de genotipo severo.**



De la muestra total, 32 paciente presentaron algún padecimiento metabólico en orden de frecuencia ascendente los que ocupan el primer lugar son hipertensión 54.8% (23), diabetes mellitus 31% (13), sobrepeso 31% (13), dislipidemia 28.6% (12), y obesidad 11.9% (5). (Ver gráfica 2.)

**Gráfica 2. Frecuencia de enfermedades metabólicas en una muestra de 42 pacientes con trastorno neurocognitivo mayor y presencia de genotipo severo.**



Dentro de la distribución de alelos y genotipos del gen APOE, solamente se usaron las combinaciones  $\epsilon 3/\epsilon 4$  y  $\epsilon 4/\epsilon 4$ , siendo la más frecuente  $\epsilon 3/\epsilon 4$  en un 76.2% en comparación al 23.8% del genotipo  $\epsilon 4/\epsilon 4$ . (Ver cuadro 2).

**Cuadro 2. Frecuencia de la combinación de alelos en la población de 42 participantes con diagnóstico de trastorno neurocognitivo mayor y presencia de genotipo severo.**

Genotipo	Frecuencia	Porcentaje
$\epsilon 3/\epsilon 4$	32	76.2%
$\epsilon 4/\epsilon 4$	10	23.8%

Se observó que según la combinación de alelos, en el caso de  $\epsilon 3/\epsilon 4$  el padecimiento metabólico más frecuente fue hipertensión arterial sistémica con 15 pacientes (46.9%), seguido de dislipidemia 9 pacientes (28.1%) ver cuadro 3.

**Cuadro 3. Frecuencia enfermedades metabólicas en la combinación de alelos  $\epsilon 3/\epsilon 4$  de la población de 42 participantes con diagnóstico de trastorno neurocognitivo mayor.**

Genotipo	Enfermedad metabólica	Frecuencia	Porcentaje
$\epsilon 3/\epsilon 4$	Diabetes mellitus	8	25%
	Hipertensión arterial sistémica	15	46.9%
	Dislipidemia	9	28.1%
	Obesidad	4	12.5%
	Sobrepeso	8	25%

Los resultados arrojados de los 10 pacientes obtenidos con combinación alélica  $\epsilon 4/\epsilon 4$  de los padecimientos metabólicos, se obtuvo con un 80% los que padecen hipertensión arterial y 50% con 5 pacientes cada uno, diabetes y sobrepeso. (Ver cuadro 4.)

**Cuadro 4. Frecuencia enfermedades metabólicas en la combinación de alelos  $\epsilon 4/\epsilon 4$  de la población de 42 participantes con diagnóstico de trastorno neurocognitivo mayor.**

Genotipo	Enfermedad metabólica	Frecuencia	Porcentaje
$\epsilon 4/\epsilon 4$	Diabetes mellitus	5	50%
	Hipertensión arterial sistémica	8	80%
	Dislipidemia	3	30%
	Obesidad	1	10%
	Sobrepeso	5	50%

## VI. Discusión

En esta investigación se observó que los pacientes con trastorno neurocognitivo mayor y portadores del alelo  $\epsilon 4$ , en dos combinaciones ( $\epsilon 3/\epsilon 4$  y  $\epsilon 4/\epsilon 4$ ) de apoE, presentan en su mayoría 32 de 42 pacientes alguna enfermedad metabólica, con esto se comprueba la hipótesis alterna de que si existe un alta frecuencia de padecimiento metabólicos en sujetos con diagnóstico de trastorno neurocognitivo mayor y la presencia de genotipo severo.

Así mismo se observaron algunas variantes según diferentes autores con respecto a los resultados sociodemográficos. En relación con la edad las evidencias apuntan que el riesgo atribuido por ser portador de uno o dos alelos E4 es máximo entre los 60 y 75 años para descender por encima de esa edad, actuando entonces otros factores genéticos o ambientales no identificados; (3)(21) sin embargo en esta investigación se observó una alta frecuencia en los rangos de edad entre 68 a 77 años y 83 a 88 años. ApoE podría actuar como un modificador de la edad de aparición de la enfermedad o como un factor independiente con un efecto más acusado sobre un determinado grupo de edad. Los estudios realizados en poblaciones mayores de 90 años refuerzan esta idea, poniendo de manifiesto que la fuerza de asociación EA /  $\epsilon 4$  va debilitándose con la edad. (67)

En relación al sexo, esta investigación demuestra una alta frecuencia en las mujeres con la presencia de un alelo  $\epsilon 4$  con trastorno neurocognitivo mayor y que atribuye un mayor riesgo que a los hombres, manifestándose esto en relación con un edad de inicio más precoz para las mujeres portadoras y con una historia familiar

positiva de la enfermedad, (26) sin embargo en otros estudios no se encuentran tales diferencias. (67)

Según los años de estudio de los sujetos dentro de este estudio, se observó que la mayoría presentaron el igual a seis años de estudio, traducido a educación primaria y se observó también una alta frecuencia en paciente analfabetas, lo que se podría relacionar a la pobre información y conocimiento acerca de los diferentes padecimiento médicos a lo largo de la vida, generando muy pocas revisiones periódicas médicas; así mismo el presentar un grado escolar bajo es directamente proporcional a un grado de estimulación menor, generando esto susceptibilidad de las funciones cognitivas y al momento de padecer un trastorno neurocognitivo, presentarse un deterior más notable. (24)

No se encontraron evidencias en cuanto al estado civil de conferir un riesgo para la aparición de trastorno neurocognitivo mayor, sin embargo en este estudio se observó una alta frecuencia en pacientes viudos; quizá esto se deba al proceso de envejecimiento normal, y a la alta mortalidad que presentan los hombres dentro de nuestra población.

Hay una evidencia creciente de que ciertos factores de riesgo, geografía, grupos étnicos, enfermedad cardiovascular, alteraciones metabólicas y endocrinas influyen en la edad de inicio y en el curso clínico, especialmente en la EA de inicio senil. Los factores de riesgo genéticos también juegan un importante papel en la patogénesis de la enfermedad. (31) Demostrando en esta investigación que solamente se utilizó una población portadora del alelo  $\epsilon 4$  en dos combinaciones:  $\epsilon 3/\epsilon 4$  y  $\epsilon 4/\epsilon 4$ ,

dentro de los cuales todos cursaban con un trastorno neurocognitivo mayor probablemente EA y observando una alta frecuencia en la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus<sup>2</sup>, dislipidemia y sobrepeso. Lo que nos orienta a que estos padecimientos son un factor de riesgo muy importante (28) para el desarrollo o empeoramiento de un trastorno neurocognitivo mayor, ya sea por su fisiopatología por el riesgo de conferir una enfermedad multi-infarto, esto se relaciona a que la primera asociación entre TNM y el alelo  $\epsilon 4$  del gen de apoE fue descrita en pacientes con demencia multi-infarto que presentaban una frecuencia mayor del alelo  $\epsilon 4$  comparado con los controles, (32) así mismo la disminución en el contenido de colesterol consumido en la dieta, puede llevar a pacientes con alelos  $\epsilon 4$  que presentan niveles altos de colesterol total, a decrementos sustanciales de estos niveles e incluso a niveles normales.

También se observó en los resultados que la frecuencia de enfermedades metabólicas es mayor en los pacientes con combinación de alelo  $\epsilon 4/\epsilon 4$ , en comparación con  $\epsilon 3/\epsilon 4$ , sin embargo no se encontraron estudios con este tipo de especificaciones en la combinación.

Por lo tanto se ha comprobado que la probabilidad de desarrollar la enfermedad de Alzheimer está aumentada en pacientes con ciertos genotipos apoE. El genotipo apoE  $\epsilon 4$  ( $\epsilon 3/\epsilon 4$  y  $\epsilon 4/\epsilon 4$ ) se ha visto asociado a mayor riesgo de aterosclerosis. Estos pacientes presentan una mayor predisposición de que sus niveles de colesterol-LDL aumenten exageradamente ante dietas ricas en grasas saturadas. Por otra parte, este genotipo ha sido asociado a un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad de Alzheimer de inicio tardío (a partir de los 65

años). También hay evidencias de que el efecto de este gen es “aditivo”, en el sentido de que una copia del gen  $\epsilon 4$  ( $\epsilon 2/\epsilon 4$  o  $\epsilon 3/\epsilon 4$ ) ya conlleva cierto riesgo, por ende si se asocian dos copias ( $\epsilon 4/\epsilon 4$ ) el riesgo es mayor todavía. En individuos que ya poseen diagnóstico clínico de EA, la probabilidad que éste sea correcto se incrementa hasta el 97% si el individuo presenta el genotipo  $\epsilon 4/\epsilon 4$ . (28) (29)

## VII. Conclusión

Los cambios en la función cognitiva desde la pérdida de memoria hasta la presencia de un trastorno neurocognitivo mayor, se ven influenciados por la asociación de factores de riesgo no modificables como edad avanzada, sexo femenino, el genotipo del gen apoE o historia familiar de demencia, sin embargo existen factores de riesgo modificables como las enfermedades metabólicas.

No obstante, paradójicamente, el deterioro cognitivo puede prevenirse. Esto significa que la probabilidad de desarrollarlo puede ser reducida si se toman ciertas medidas durante la etapa de adulto joven. Siendo menor la cantidad de personas que al llegar a los 65 años y que implementen medidas de prevención adecuadas, presenten menor riesgo de sufrir un trastorno neurocognitivo mayor.

El principal factor de riesgo para padecer déficit cognitivo, es la edad; este hecho es, inevitable. Pero, además de la edad existen una serie de condiciones tales como: la hipercolesterolemia, el ICTUS, el ataque cardíaco, la diabetes, o la hipertensión arterial (que sí pueden ser prevenidos) y cuya aparición aumenta las

probabilidades que un paciente tiene de padecerlo. Por último hay toda una serie de hábitos saludables que pueden ser puestos en práctica capaces de reducir la probabilidad de sufrirlo en la edad avanzada; tal es el caso del ejercicio físico, la actividad intelectual, y las actividades sociales.

La determinación del genotipo apoE e interpretación en contexto clínico adecuado (antecedentes de los pacientes y evaluación de factores de riesgo asociados, ambiente-prevenibles) brinda una herramienta bioquímica muy valiosa para la prevención primaria del evento cardiovascular y el TNM.

Por lo tanto el genotipo apoE debiera ser utilizado entonces; en el establecimiento del riesgo cardiovascular, como ayuda en la selección del tratamiento en pacientes con enfermedad cardiovascular y ayuda en el diagnóstico de la EA de presentación tardía en adultos sintomáticos.

De esta manera se podría mejorar la calidad de vida de los pacientes, quizá evitando el desarrollo de un trastorno neurocognitivo, reducir la polifarmacia, el riesgo de delirium, costos de múltiples hospitalizaciones y otras complicaciones en la población geriátrica.

## VIII. Referencias bibliográficas

1. Hampel H, Prvulovic D, Teipel S, Jessen F, Luckhaus C, Fr??lich L, et al. The future of Alzheimer's disease: The next 10 years. Vol. 95, *Progress in Neurobiology*. 2011. p. 718–28.
2. Maestre GE. Dementia in Latin America and the Caribbean: An overlooked epidemic. Vol. 31, *Neuroepidemiology*. 2008. p. 252–3.
3. Mejia-Arango S, Gutierrez LM. Prevalence and incidence rates of dementia and cognitive impairment no dementia in the Mexican population: data from the Mexican Health and Aging Study. *J Aging Health* [Internet]. 2011;23(7):1050–74. Available from: <http://jah.sagepub.com/content/23/7/1050.short>
4. Brodaty H, Breteler MMB, Dekosky ST, Dorenlot P, Fratiglioni L, Hock C, et al. The world of dementia beyond 2020. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(5):923–7.
5. Sosa AL, Albanese E, Stephan BCM, Dewey M, Acosta D, Ferri CP, et al. Prevalence, distribution, and impact of mild cognitive impairment in Latin America, China, and India: A 10/66 population-based study. *PLoS Med*. 2012;9(2).
6. Yaffe K, Vittinghoff E, Pletcher MJ, Hoang TD, Launer LJ, Whitmer R, et al. Early adult to midlife cardiovascular risk factors and cognitive function. *Circulation*. 2014;129(15):1560–7.
7. Exalto LG, Quesenberry CP, Barnes D, Kivipelto M, Biessels GJ, Whitmer RA. Midlife risk score for the prediction of dementia four decades later. *Alzheimer's*

- Dement. 2014;10(5):562–70.
8. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of dementia over three decades in the Framingham heart study. *N Engl J Med*. 2016;374:523–32.
  9. González CJC, Vera RF, González CC, Bergua AR, Estrada AB, Genchi JJ, et al. *Revista*. 2015;
  10. Panza F, Solfrizzi V, Frisardi V, Maggi S, Sancarolo D, Addante F, et al. Different models of frailty in predementia and dementia syndromes. *J Nutr Heal Aging*. 2011;15(8):711–9.
  11. Baiyewu O, Unverzagt FW, Ogunniyi A, Smith-Gamble V, Gureje O, Lane KA, et al. Behavioral symptoms in community-dwelling elderly Nigerians with dementia, mild cognitive impairment, and normal cognition. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27(9):931–9.
  12. Sachdev PS, Lipnicki DM, Crawford J, Reppermund S, Kochan NA, Trollor JN, et al. Risk profiles of subtypes of mild cognitive impairment: The sydney memory and ageing study. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(1):24–33.
  13. Brodaty H, Heffernan M, Kochan NA, Draper B, Trollor JN, Reppermund S, et al. Mild cognitive impairment in a community sample: The Sydney Memory and Ageing Study. *Alzheimer's Dement*. 2013;9(3).
  14. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, et al. The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: The Mayo Clinic study of

- aging. *Neurology*. 2012;78(5):342–51.
15. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*. 2010;75(10):889–97.
  16. Kiejna A, Frydecka D, Adamowski T, Bickel H, Reynish E, Prince M, et al. Epidemiological studies of cognitive impairment and dementia across Eastern and Middle European countries (Epidemiology of Dementia in Eastern and Middle European Countries). Vol. 26, *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2011. p. 111–7.
  17. Hilal S, Ikram MK, Saini M, Tan CS, Catindig JA, Dong YH, et al. Prevalence of cognitive impairment in Chinese: epidemiology of dementia in Singapore study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2013;84(6):686–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385846>
  18. Catindig JAS, Venketasubramanian N, Ikram MK, Chen C. Epidemiology of dementia in Asia: Insights on prevalence, trends and novel risk factors. Vol. 321, *Journal of the Neurological Sciences*. 2012. p. 11–6.
  19. Venketasubramanian N, Sahadevan S, Kua EH, Chen CPL, Ng TP. Interethnic differences in dementia epidemiology: Global and Asia-Pacific perspectives. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;30(6):492–8.
  20. Terry A V., Callahan PM, Hall B, Webster SJ. Alzheimer’s disease and age-related memory decline (preclinical). Vol. 99, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*.

2011. p. 190–210.

21. Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of Dementias and Alzheimer's Disease. Vol. 43, Archives of Medical Research. 2012. p. 600–8.
22. Mittal K, Katare DP. Shared links between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: A review. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]. 2016;1–6.  
Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402115300709>
23. Manrique Espinoza B, Salinas Rodríguez A, Moreno Tamayo KM, Acosta Castillo I, Sosa Ortiz AL, Gutiérrez Robledo LM, et al. Condiciones de salud y estado funcional de los adultos mayores en México. Salud Publica Mex. 2013;55(1):323–31.
24. Chande RH. Diagnóstico socio-demográfico del envejecimiento en México. La situación demográfica México 2011. 2011;
25. Pender R. World Alzheimer Report 2014 Dementia and Risk Reduction. 2014;
26. Hanson AJ. Apolipoprotein E Genotype and Sex Influence Glucose Tolerance in Older Adults : A Cross-Sectional Study. 2016;98104:78–89.
27. Minerva M, Stalin GE, Departamento HE, Molecular DB. DETERMINACIÓN DEL GENOTIPO DE LA APOLIPOPROTEÍNA E (APOE) EN POBLACIÓN MEXICANA PARA SU APLICACIÓN EN ALZHEIMER TARDÍO. 2007;5651.
28. Salameh TS, Rhea EM, Banks WA, Hanson AJ. Insulin resistance , dyslipidemia , and apolipoprotein E interactions as mechanisms in cognitive impairment and Alzheimer ' s disease. 2016;1:1676–83.

29. Wang R, Fratiglioni L, Laukka EJ, Lövdén M, Keller L, Graff C. Effects of vascular risk factors and APOE e 4 on white matter integrity and cognitive decline. 2015;
30. Mukerji SS, Locascio JJ, Misra V, Lorenz DR, Holman A, Dutta A, et al. Lipid Profiles and APOE4 Allele Impact Midlife Cognitive Decline in HIV-Infected Men on Antiretroviral Therapy. 2016;63.
31. Sapkota B, Subramanian A, Priamvada G, Finely H, Piers R, Aston CE, et al. HHS Public Access. 2016;29(8):1191–7.
32. Vasoreactivity CD. HHS Public Access. 2015;63(2):276–81.
33. Tyndall A V, Argourd L, Sajobi TT, Davenport MH, Forbes SC, Gill SJ, et al. Cardiometabolic risk factors predict cerebrovascular health in older adults: results from the Brain in Motion study. *Physiol Rep*. 2016;4(8).
34. Green AK, Jacques PF, Rogers G, Fox CS, Meigs JB, McKeown NM. Sugar-sweetened beverages and prevalence of the metabolically abnormal phenotype in the Framingham Heart Study. *Obesity*. 2014;22(5).
35. López-Suárez A, Bascuñana-Quirell A, Beltrán-Robles M, Elvira-González J, Fernández-Palacín F, Barroso-Casamitjana E, et al. Metabolic syndrome does not improve the prediction of 5-year cardiovascular disease and total mortality over standard risk markers. Prospective population based study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2014;93(27):e212. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25501079>
36. Bassi N, Karagodin I, Wang S, Vassallo P, Priyanath A, Massaro E, et al. Lifestyle

modification for metabolic syndrome: a systematic review. *Am J Med* [Internet]. 2014;127(12):1242.e1-10. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25004456>

37. Gennuso KP, Gangnon RE, Thraen-Borowski KM, Colbert LH. Dose-response relationships between sedentary behaviour and the metabolic syndrome and its components. *Diabetologia* [Internet]. 2015;58(3):485–92. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25476524>
38. Portegies MLP, De Bruijn RFAG, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA. Cerebral vasomotor reactivity and risk of mortality : the rotterdam study. *Stroke*. 2014;45(1):42–7.
39. Hoth KF, Gonzales MM, Tarumi T, Miles SC, Tanaka H, Haley AP. Functional MR imaging evidence of altered functional activation in metabolic syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2011;32(3):541–7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21183618>
40. Rao DP, Dai S, Lagace C, Krewski D. Metabolic syndrome and chronic disease. *Chronic Dis Inj Can* [Internet]. 2014;34(1):36–45. Available from:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medl&AN=24618380>
41. Yates KF, Sweat V, Yau PL, Turchiano MM, Convit A. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: A selected review of the literature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2012;32(9):2060–7. Available from:  
<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0->

84865519631&partnerID=40&md5=72531ed0dc0b873ad62648c2bd8d5098

42. Ng TP, Feng L, Nyunt MSZ, Feng L, Gao Q, Lim ML, et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia: Follow-up of the Singapore Longitudinal Ageing Study Cohort. *JAMA Neurol*. 2016;73(4):456–63.
43. Belanger M, Brunet J, de Bruijn RF, Heeringa J, Wolters FJ, Franco OH, et al. Association Between Atrial Fibrillation and Dementia in the General Population. *Heal Psychol*. 2015;72(11):1288–94.
44. Gottesman RF, Schneider ALC, Albert M, Alonso A, Bandeen-Roche K, Coker L, et al. Midlife Hypertension and 20-Year Cognitive Change. *JAMA Neurol* [Internet]. 2014;21287(10):1–10. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2014.1646>
45. Bhat NR. Linking cardiometabolic disorders to sporadic Alzheimer’s disease: A perspective on potential mechanisms and mediators (pages 551-562). Vol. 115, *Journal of Neurochemistry*. 2010. p. 551–62.
46. Watts AS, Loskutova N, Burns JM, Johnson DK. Metabolic syndrome and cognitive decline in early Alzheimer’s disease and healthy older adults. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2013;35(2):253–65. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3665401&tool=pmcentre&rendertype=abstract>
47. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. Alzheimer’s Disease International.

Dementia and risk reduction: an analysis of protective and modifiable factors.  
Alzheimer's Dis Int. 2014;1–104.

48. Lin F, Lo RY, Cole D, Ducharme S, Chen D-G, Mapstone M, et al. Longitudinal effects of metabolic syndrome on Alzheimer and vascular related brain pathology. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* [Internet]. 2014;4(2):184–94. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4187257&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
49. Kuller LH, Lopez OL, MacKey RH, Rosano C, Edmundowicz D, Becker JT, et al. Subclinical cardiovascular disease and death, dementia, and coronary heart disease in patients 80+ years. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(9):1013–22.
50. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PHM, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology* [Internet]. 2014;83(10):920–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4153851&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
51. Press D. The effect of ApoE e4 on blood pressure in patients with and without depression. 2016;1365–70.
52. Levine DA, Galecki AT, Langa KM, Unverzagt FW, Kabeto MU, Giordani B, et al. Trajectory of Cognitive Decline After Incident Stroke. *JAMA* [Internet]. 2015;314(1):41–51. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2382979>

53. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Guo JJ, Zhao Y. Smoking is associated with an increased risk of dementia: A meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers. *PLoS One*. 2015;10(3).
54. Rius-Pérez S, Tormos AM, Pérez S, Taléns-Visconti R. Vascular pathology: Cause or effect in Alzheimer disease? *Neurologia* [Internet]. 2015 [cited 2016 Jun 6]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.07.010>
55. Yogi-Morren D, Galioto R, Strandjord SE, Kennedy L, Manroa P, Kirwan JP, et al. Duration of type 2 diabetes and very low density lipoprotein levels are associated with cognitive dysfunction in metabolic syndrome. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2014;2014.
56. Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider ALC, Coresh J, Albert M, Couper D, et al. Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2014;161(11):785–93.
57. Akter K, Lanza EA, Martin SA, Myronyuk N, Rua M, Raffa RB. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: Shared pathology and treatment? *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(3):365–76.
58. Alhurani RE, Vassilaki M, Aakre JA, Mielke MM, Kremers WK, Machulda MM, et al. Decline in Weight and Incident Mild Cognitive Impairment: Mayo Clinic Study of Aging. *JAMA Neurol* [Internet]. 2016; Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2484548>
59. Albanese E, Davis B, Jonsson P V, Chang M, Aspelund T, Garcia M, et al.

Overweight and Obesity in Midlife and Brain Structure and Dementia 26 Years Later: The AGES-Reykjavik Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2015;181(9):672–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25810457>

60. Katon W, Pedersen HS, Ribe AR, Fenger-Grøn M, Davydow D, Waldorff FB, et al. Effect of Depression and Diabetes Mellitus on the Risk for Dementia: A National Population-Based Cohort Study. *JAMA psychiatry* [Internet]. 2015;98195:1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25875310>
61. Barbagallo M, Dominguez LJ. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer’s disease. *World J Diabetes* [Internet]. 2014;5(6):889–93. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4265876&tool=pmcentre&rendertype=abstract>
62. Avadhani R, Fowler K, Barbato C, Thomas S, Wong W, Paul C, et al. Glycemia and cognitive function in metabolic syndrome and coronary heart disease. *Am J Med* [Internet]. 2015;128(1):46–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220612>
63. Johnson LA, Torres ERS, Impey S, Stevens JF, Raber J. Apolipoprotein E4 and Insulin Resistance Interact to Impair Cognition and Alter the Epigenome and Metabolome. *Nat Publ Gr* [Internet]. Nature Publishing Group; 2017;(March):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep43701>
64. Miklossy J, Qing H, Radenovic A, Kis A, Vileno B, L??szl?? F, et al. Beta amyloid and hyperphosphorylated tau deposits in the pancreas in type 2 diabetes. *Neurobiol Aging*. 2010;31(9):1503–15.

65. Sridhar GR, Lakshmi G, Nagamani G. Emerging links between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *World J Diabetes* [Internet]. 2015;6(5):744–51. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4458503&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
66. Pressman P, Gottfried JA. Journal Club: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Vol. 79, Neurology*. 2012.
67. Leduc V, De Beaumont L, Theroux L, Dea D, Aisen P, Petersen RC, et al. HMGCR is a genetic modifier for risk, age of onset and MCI conversion to Alzheimer's disease in a three cohorts study. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2015 Jul 15 [cited 2016 Jun 6];20(7):867–73. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/mp.2014.81>
68. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* [Internet]. 2014;311(5):507–20. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1791497>  
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.284427>
69. Sato T, Hanyu H, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T. Efficacy of PPAR-?? agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*. 2011;32(9):1626–33.

## **IX. Anexos**



Anexo2.

Carta de Consentimiento informado.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL PROYECTO DE TESIS SOBRE IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO METABÓLICO RELACIONADOS AL TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MAYOR DENTRO DEL HOSPITAL PSIQUIÁTRICO FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ.**

**PROPÓSITO.** El presente proyecto tiene por objetivo, describir el síndrome metabólico en los pacientes con demencia en el servicio de Psicogeriatría del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

**PROCEDIMIENTOS A REALIZAR.** Se tomará la medición de talla, peso, tensión arterial y en caso necesario glucosa capilar periférica, así mismo se recolectará del expediente los resultados de laboratorio de colesterol y triglicéridos.

**EFFECTOS INDESEABLES Y RIESGOS.** No tiene ningún riesgo el participar en este estudio de investigación. Las mediciones se realizarán por personal capacitado.

**BENEFICIOS PARA LAS PERSONAS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO.** En caso de ser identificado con síndrome metabólico en descontrol (alteración de los valores medidos), se canalizará al servicio más adecuado, ya sea medicina interna o geriatría para un mejor control y calidad de vida.

**CONSIDERACIONES ECONÓMICAS.** Este estudio no representará ningún costo adicional para usted.

**CONFIDENCIALIDAD.** Si usted acepta participar en este estudio es necesario que sepa que su información es confidencial y nadie tiene acceso a la misma excepto las personas que desarrollaran el protocolo de investigación. A los pacientes que ingresen se les asignará un número con la finalidad de evitar su identificación por nombres. Nosotros no podremos proporcionar información de usted a terceras personas o instituciones.

**DERECHO A ABANDONAR EL ESTUDIO.** Su participación se considera completamente voluntaria y usted puede desistir de participar o continuar en el estudio en el momento que lo desee. Esta determinación no afectará de ninguna manera su relación con el hospital o el grupo médico. Si usted considera que cualquiera de los puntos antes mencionados no está claro o le surgen dudas nuevas, le suplicamos aclararlas con la investigadora responsable.

**AUTORIZACIÓN.** He leído el contenido de este escrito, y he decidido por voluntad propia participar en este estudio. Sus objetivos, los riesgos posibles e inconveniencias me han sido explicados y aclarados a satisfacción. Mi firma indica también que he recibido una copia de la presente autorización para participar.

Nombre y firma del paciente.

Fecha

Nombre y firma del testigo.

Fecha

Nombre y firma del Investigador

Fecha