



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado
Subdivisión de Especialidades Médicas

SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

TESIS:

"Cambios en la Reactividad Vascular Cerebral en Adultos Mayores Mexicanos con Deterioro Cognitivo Leve y Demencia"

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIZACIÓN EN GERIATRÍA

QUE PRESENTA:
BOLÍVAR VIVAR ABURTO

ASESOR DE TESIS:
DRA. SARA GLORIA AGUILAR NAVARRO

Ciudad de México, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de Enseñanza

INCMNSZ

**Tesis Belicár Vivar*

Dra. Sara Gloria Aguilar Navarro

Médico Adscrito de la Clínica de Geriatría

Profesor Titular de Geriatría

INCMNSZ

Dr. José Alberto Ávila Funes

Jefe de Geriatría

INCMNSZ

3. ÍNDICE

MARCO TEÓRICO	4
DEFINICIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
ANTECEDENTES	16
JUSTIFICACIÓN	17
HIPÓTESIS	19
OBJETIVOS	20
MATERIALES Y MÉTODO	20
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
ANEXOS	49

4. MARCO TEÓRICO:

Introducción

El aumento en la esperanza de vida ha tenido implicaciones importantes para los sistemas de salud a nivel global. Se espera que entre 1980 y 2015, la esperanza de vida para aquellos mayores de 65 años aumente hasta en 77%. Actualmente existe una transición demográfica y epidemiológica con disminución de las enfermedades infecciosas y aumento de crónicas degenerativas (1). Es así que enfermedades como diabetes, hipertensión, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebro vascular muestran se hallan fuertemente asociadas con el desarrollo de deterioro cognitivo en las personas con 65 años o más, ya que tiene un efecto directo e indirecto sobre la función y estructura cerebrales (2), esto toma especial relevancia si tenemos en cuenta que la enfermedad cerebro vascular es la segunda causa de deterioro cognitivo en esta población (3). Además, la atención médica de las personas con distintos grados de deterioro cognitivo, representa un gasto significativo para el sector salud de México (4).

Deterioro cognitivo leve

Desde el término “olvido senescente” propuesta por Kral y colaboradores (5) hasta la definición clínica establecida por Petersen y colaboradores (6) para caracterizar al estado de disfunción cognitiva que no constituye una demencia, las investigaciones sobre el deterioro cognitivo leve (DCL) inicialmente estuvieron enfocadas en la memoria, actualmente se le considera una entidad heterogénea en términos de presentación clínica, etiología, pronóstico y prevalencia, pues se ha demostrado que puede afectar otros dominios cognitivos e incluso más de uno solo (7).

Epidemiología

El deterioro cognitivo es un problema muy común en los adultos mayores y se encuentra asociado a la edad (8). Distintos estudios poblacionales cuya metodología fue comparable en cuanto a tamaño de muestra, reclutamiento de los pacientes y forma de establecer la presencia de DCL, estimaron una prevalencia del 16-20% (7), (9) y (10). En cuanto a incidencia, distintos estudios han reportado un rango amplio, el cual va desde 5.1 a 168 por cada 1000 años persona. Toman especial relevancia los factores de riesgo más comúnmente encontrados como son mayor edad, nivel bajo de escolaridad y la presencia del alelo APOE-ε4 (11).

Definición

El DCL identifica a el deterioro cognitivo que no cumple los criterios para demencia, como ya se ha mencionado previamente, actualmente se reconoce que el DCL tiene heterogeneidad en cuanto a su presentación clínica y que actualmente se reconoce que incluye otros dominios cognitivos además de la memoria, por lo que su uso se ha extendido en la detección de otros tipos de demencias además de la Enfermedad de Alzheimer (AD).

El primer criterio diagnóstico del DCL es la presencia de una queja cognitiva, típicamente es de memoria, pero puede ser relativa a otros dominios cognitivos. La queja puede ser mencionada por el paciente, algún familiar u otra persona cercana o sospechada por parte del personal de salud. Esto tiene el objetivo de evidenciar el hecho de que hay un cambio en el desempeño cognitivo diario, idealmente debe ser corroborado por alguien que conviva y conozca bien al paciente. El segundo criterio es establecer que el deterioro en el dominio cognitivo en cuestión no es normal para la edad, esto puede establecerse a través de pruebas neuropsicológicas, en la literatura se encuentra descrito que el punto de corte para establecerlo es un desempeño por debajo de 1.5 desviaciones estándar para la edad. Este criterio debe interpretarse en conjunto con el primero. Ya que la queja cognitiva

representa un cambio en la función normal de la persona, el segundo criterio corrobora dicho cambio al evaluar y confirmar el deterioro en el desempeño cognitivo.

El tercer criterio es relativo a la función intelectual global de la persona, es decir tratar de establecer si existe deterioro en otros dominios cognitivos como el lenguaje, función ejecutiva, habilidades visuoespaciales, memoria, etc. El desempeño en estos dominios puede evaluarse a través de pruebas neuropsicológicas. El cuarto criterio es que la funcionalidad, es decir la capacidad de llevar a cabo de manera independiente las actividades de la vida diaria, se encuentre esencialmente respetada, este criterio requiere que el deterioro funcional sea a consecuencia de las dificultades cognitivas y no secundario a otras causas como enfermedades concomitantes y discapacidad física. El quinto criterio es que el paciente no tenga evidencia de demencia, puede tener un grado leve de deterioro cognitivo, pero no de suficiente magnitud para poder establecer la presencia de demencia (12).

Si se cumplen los cinco criterios, se concluye que el paciente tiene DCL, posteriormente se caracteriza la naturaleza del DCL determinando si existe o no deterioro en el dominio de la memoria, de ser así el DCL se clasifica como amnésico, de lo contrario como no amnésico, para completar la caracterización se termina si existe o no deterioro en otros dominios cognitivos además de la memoria y se cataloga como de un solo dominio o de múltiples dominios (dos o más) dependiendo de la cantidad de dominios que se encuentre afectados. El DCL amnésico de un solo dominio es que se relaciona con mayor frecuencia con la AD, el DCL amnésico de múltiples dominios tiene correlación con el deterioro cognitivo vascular y la AD, el DCL no amnésico de un solo dominio tiene relación con la demencia fronto temporal, mientras que el DCL no amnésico de múltiples dominios puede tener relación con la demencia por cuerpos de Lewy y el deterioro cognitivo vascular (12).

Factores de riesgo para progresión del DCL

El DCL cobra especial relevancia si tomamos en cuenta que la probabilidad de progresión hacia cualquier forma de demencia es de 3 a 5 veces más alto que en aquellos con una cognición normal (13), además se estima que tiene un índice de progresión anual de 12% en la población general y de 20% en la población de alto riesgo (14). A grandes rasgos, los factores de riesgo para la progresión de DCL a demencia pueden ser clasificados en no modificables y modificables (15). Dentro de los factores de riesgo no modificables más importantes, establecidos y consistentes se encuentra la presencia del alelo APOE- ϵ 4, en particular para progresión hacia AD (16), que además se ha demostrado por medio de distintos meta análisis, uno de los cuales incluyó 35 estudios con mas de 6000 sujetos, encontrando que en aquellos con presencia de DCL, ser portador de cualquier alelo APOE- ϵ 4 duplicaba el riesgo de progresión hacia AD, siendo los homocigotos para este alelo los que tenían hasta 4 veces el riesgo de progresión comparados con aquellos que no eran portadores (17).

Otro de los factores con más peso es el subtipo de DCL en particular, las formas amnésicas se relacionan con mayor frecuencia con progresión hacia AD, mientras que las formas no amnésicas se relacionan con mayor frecuencia a la demencia frontotemporal y vascular (14). De manera agregada otros estudios como el de Zhou et al, han resaltado características demográficas, genéticas, de imagen y desempeño cognitivo como factores de riesgo para la progresión hacia demencia de tipo AD, determinando que los pacientes con un puntaje de ADAS 13 mayor a 15.67 y una clasificación clínica de la demencia (CDR) mayor a 1.5 tuvieron una incidencia de AD de 12.9% y de 92.7% a 12 y 48 meses respectivamente (18). En otro estudio realizado por Koepsell et al, se trató de identificar los predictores para la conversión de DCL a un estado cognitivo normal en una cohorte de 3000 personas mayores de 65 años de edad y con diagnóstico de DCL. Posterior a un seguimiento de 1 año, 5 factores fueron predictores de esta conversión: mayor puntaje en el Mini Mental de Folstein (MMSE), menor puntaje de CDR, menor grado de deterioro funcional, DCL no amnésico de un solo dominio y la ausencia del alelo APOE- ϵ 4 (19).

Además de los factores de riesgo genéticos y la edad, la presencia de síntomas neuropsiquiátricos tales como depresión, ansiedad, irritabilidad, agitación, desinhibición, trastornos del sueño y apatía han sido asociadas de manera consistente con un deterioro cognitivo más rápido y con incremento en el riesgo de demencia en individuos con DCL (20) (21). Estos síntomas podrían conferir un mayor riesgo de demencia incluso en individuos cognitivamente intactos (22), por lo que ahora los síntomas neuropsiquiátricos tienden a ser incorporados en cualquier examen físico comprensivo de individuos con DCL (23). Dentro de los factores de riesgo modificables se han evaluado de forma predominante la presencia de comorbilidades y enfermedades crónicas, tales como la presencia de Diabetes Mellitus (24), el no tratamiento de factores de riesgo vascular tales como hipertensión, enfermedad vascular cerebral y dislipidemia (25), encontrando que los factores de riesgo vasculares podrían incrementar de manera independiente el riesgo de progresión a demencia.

Evaluación

Todos los pacientes con sospecha de DCL deben ser evaluados a través de una historia clínica completa y un examen físico con especial atención en la función cognitiva, el estado funcional, medicamentos, anormalidades neurológicas o psiquiátricas y exámenes de laboratorio. Los principales objetivos son contar con la información y herramientas suficientes para poder distinguir con la mayor exactitud posible el DCL del envejecimiento cognitivo y la demencia, así como la identificación de las formas potencialmente reversibles del DCL (efectos de medicamentos, deficiencia de vitamina B12, depresión y enfermedad tiroidea), por lo que en todo momento se debe guiar el abordaje clínico en base a los criterios mencionados previamente.

Se debe contar siempre que sea posible con una historia de cambios cognitivos a través del tiempo, preferentemente verificados por un informante cercano si esto es posible, ya que es sumamente

importante para establecer la presencia del primer criterio diagnóstico (26). Se debe buscar establecer el inicio, trayectoria, curso y naturaleza de los síntomas cognitivos para poder formar una sospecha diagnóstica inicial, el DCL típicamente es insidioso y progresivo, el deterioro cognitivo que se da de semanas a meses es característico de otras entidades potencialmente letales (enfermedad por priones, neoplasia, enfermedades reumáticas o trastornos metabólicos).

Para poder establecer de manera objetiva la presencia de deterioro cognitivo no asociado a la edad, se cuenta con diferentes herramientas de tamizaje como son el MMSE y el Montreal cognitive assessment (MoCA), los cuales tienen una sensibilidad de 17% y 83% y especificidad de 100% y 50 % respectivamente para detectar la presencia de DCL (27), cumpliendo así el segundo criterio diagnóstico, en cuanto a la función global cognitiva se pueden usar pruebas neuropsicológicas para establecer la presencia del tercer criterio diagnóstico, tales como la valoración neuropsicológica breve (NEUROPSI) (28). La valoración del estado funcional determina si un paciente es independiente o si el deterioro cognitivo es lo suficientemente severo como para que la persona requiere ayuda constante con las actividades de la vida diaria. Existen distintas herramientas que pueden auxiliar a determinar este punto, tales como la escala de las actividades básicas de la vida diaria (29) o la escala de las actividades instrumentales de la vida diaria (30), sin embargo, otras escalas como el cuestionario de actividades funcionales pueden aportar información más detallada con respecto a la funcionalidad de la persona y tiene la ventaja de que dicha información puede ser obtenida a partir de un informante (31).

Es importante además hacer una revisión exhaustiva de los medicamentos utilizados por el paciente, ya que muchas clases de fármacos tales como anticolinérgicos, benzodiazepinas, opioides, digoxina, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos y anticomiciales se han relacionado con la presencia de deterioro cognitivo, la evidencia es más consistente y fuerte con respecto a los dos primeros (32).

Relevancia de la valoración hemodinámica por UDT

El envejecimiento y la demencia están asociados con cambios en la estructura y función cerebrovascular, los cuales contribuyen al deterioro funcional y cognitivo. Respecto a este último, el concepto de deterioro cognitivo leve (DCL) como una etapa de transitoria hacia la instauración de la demencia, se ha relacionado con las enfermedades vasculares como ictus, diabetes o insuficiencia cardíaca, sin embargo, no todos los estudios han sido consistentes en encontrar dicha asociación.

Inclusive a nivel tisular los cambios observados en el DCL se aprecian también en pacientes con demencia y en aquellos cognitivamente intactos, no obstante, los cambios en la estructura y función cerebrovascular contribuyen al deterioro cognitivo en el envejecimiento. Estos cambios pueden ser valorados por diferentes métodos, para categorizarlos de manera general los podemos dividir en invasivos y no invasivos, en cuanto a estos últimos el Doppler transcraneal (TCD) es usado para valorar las características hemodinámicas del cerebro como marcador de salud cerebrovascular.

Los diferentes parámetros determinados con ayuda del TCD nos permiten evaluar la contribución cerebrovascular al proceso de envejecimiento y al deterioro cognitivo, por lo cual son una herramienta para diferenciar entre estos dos. A través de diferentes índices el TCD evalúa el estado de salud cerebrovascular, de entre estos los más importantes son la reactividad vascular, la velocidad de flujo sanguíneo y el índice de pulsatilidad.

La reactividad vascular es la capacidad de los vasos sanguíneos cerebrales de adaptarse a diferentes tipos de estímulos con la finalidad de mantener la autoregulación cerebral. Esta reactividad es química, hemodinámica y metabólica.

Existen varias herramientas para evaluar este parámetro de la autorregulación cerebral, de entre los más importantes se encuentran: Estímulos hemodinámicos (valsalva, ortostatismo, respiración profunda, ejercicio ergométrico), estímulos químicos (inhalación de CO₂ o índice de apnea BHI) y estímulos medicamentosos (Acetazolamida). Existen fórmulas establecidas para calcular la reactividad al CO₂, el BHI, el índice de pulsatilidad (PI). Las diferentes presiones y velocidades de flujo para cada componente del árbol vascular intracraneal se encuentran disponibles en tablas ajustadas para el tipo de arteria y edad del paciente.

Esta idea al parecer es importada del uso del TCD como herramienta en los cuidados críticos, sin embargo bajo el concepto de que el daño vascular finalmente traduce alteraciones a nivel molecular en el cerebro, las cuales llevan al desarrollo de daño neuronal y deterioro cognitivo, ha sido recientemente un tema de interés el uso del TCD como herramienta de diagnóstico para establecer si los pacientes sanos tienen características cerebrales hemodinámicas distintas a los pacientes con DCL o demencia y si estas pueden ser usadas para distinguir entre ellos e incluso tratar de determinar si estos índices de salud cerebrovascular pueden tener un papel pronóstico en estas enfermedades.

El adecuado funcionamiento de la circulación cerebral depende de integración de múltiples sistemas, tales como el cardiovascular, respiratorio y nervioso. En condiciones normales, estos sistemas mantienen un aporte constante de oxígeno y nutrientes a través del flujo sanguíneo cerebral (FSC), el cual además de tener un componente cardíaco, depende de la habilidad de la red vascular cerebral para adaptarse y reaccionar ante los cambios químicos, hemodinámicos y metabólicos del cerebro, dichos mecanismos, interactúan de manera coordinada con las neuronas y las células de la glía, integrando así la unidad neurovascular (37).

Fisiología

El FSC depende de la presión arterial, la presión del sistema venoso y la resistencia vascular (RCV), por lo que los elementos cardiovasculares, de presión intracraneal y de componentes cerebrovasculares son reguladores importantes del FSC (34). La presión arterial depende principalmente de factores extra craneales, como son el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica, ya que el equilibrio entre estos dos factores determina el porcentaje del gasto cardíaco que llega al cerebro (35). La parte más distal de la microvasculatura es representada por la presión venosa cerebral, la cual proporciona una presión contraria al FSC, dicha presión se relaciona con la presión de las grandes venas cerebrales y la presión intracraneal (PIC). Cualquier incremento en la PIC puede disminuir el gradiente de perfusión cerebral y por lo tanto disminuir el FSC (36). A nivel vascular, el FSC puede ser influenciado por cambios en el diámetro de los vasos cerebrales, impactando de esta manera en la RCV, las arteriolas son el principal sitio donde ocurren estos cambios, ya que su capa de músculo liso les proporciona la facultad para dilatarse y contraerse, estos cambios son más notorios durante la activación cerebral, ya que un incremento en la actividad neuronal provoca un rápido y significativo aumento en el FSC a través de la dilatación de los vasos cerebrales (37). Estos cambios en el tono vascular son mediados por agentes constrictores y dilatadores, dentro de los cuales se encuentran, la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) (38), los derivados del ácido araquidónico (prostaglandinas), lactato, adenosina y óxido nítrico (39). Estas sustancias son producidas en las neuronas, astrocitos y las células del músculo liso vascular, tanto las neuronas como los astrocitos son componentes de la unidad neurovascular ya que se encuentran cercanos a las sinapsis neuronales de donde provienen las señales para inicial la regulación de la microvasculatura, el sitio de acción de todos estos mediadores neurovasculares es el músculo liso de los capilares cerebrales, lo que lleva a cambios en las concentraciones intracelulares de calcio y por lo tanto cambios en el grado de contracción muscular (40).

Para dimensionar la importancia de los mecanismos que controlan el FSC, hay que tomar en cuenta ciertos aspectos adicionales. El cerebro humano revive aproximadamente 20% del gasto cardíaco y

usa el 20% del oxígeno corporal en condiciones normales, el FSC es directamente proporcional a la presión de perfusión cerebral (PPC), la cual se define como la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la PIC, al mismo tiempo, el FSC es inversamente proporcional a la RCV, la cual es la suma de las resistencias vasculares al flujo sanguíneo, sobre todo nivel de los vasos más pequeños (41), además la contribución de cualquier vaso cerebral al FSC se ve influenciado a si mismo por el radio y longitud vascular, además de la viscosidad y presión sanguínea. Es importante mencionar que la circulación cerebral cuenta con varios mecanismos de protección, así pues, si hay una disminución en la presión arterial, los baroreceptores aórticos y carotídeos estimulan la actividad autonómica para incrementar la frecuencia cardíaca y por lo tanto amortiguar la caída en la presión arterial y el FSC, estos mecanismos protectores se conocen como sensibilidad baroreceptora y autoregulación cerebral (42).

Autoregulación cerebral

Es el proceso por el cual las arteriolas cerebrales mantienen un FSC constante a pesar de los cambios en la PPC, este fenómeno ocurre independientemente del metabolismo cerebral. Actualmente no existe un solo mecanismo que explique por sí mismo como ocurre el proceso de autoregulación, sin embargo, intervienen componentes endoteliales, nerviosos y del músculo liso arterial (43). El endotelio es el origen una multitud de moléculas vasoactivas y tiene propiedades mecanoreceptoras que le permiten contribuir a la autoregulación cerebral. Los principales mecanismo que han sido investigados son la presión transmural y la velocidad del flujo sanguíneo, este último ha demostrado inducir vasoconstricción independientemente de la presión transmural (44), existe además una respuesta al estiramiento vascular en lo que se ha llamado la hipótesis miogénica de la autoregulación cerebral, en donde esta se da como resultado de las propiedades mecanoreceptoras del músculo liso arterial, la cual se da gracias a la función mecanosensitiva de ciertos canales iónicos y sus propiedades eléctricas, que dependen del transporte calcio para llevar a cabo la contracción del músculo liso (45)

Reactividad vascular.-

La reactividad vascular es el cambio en el FSC en respuesta a un estímulo vasodilatador o vasoconstrictor, está establecido que la autoregulación cerebral garantiza que el FSC se mantenga en caso de cambios en la PPC, sin embargo, la vasculatura cerebral también puede responder a otro tipo de estímulos que no dependen de la PCC, tales como el dióxido de carbono (CO₂) y la hipoxia, con la finalidad de redistribuir el FSC (46), es por esto que la reactividad vascular se considera como un marcador de salud cerebrovascular y permite estimar la reserva neurovascular, esto quiere decir que una reactividad vascular alterada refleja pérdida de función microvascular y por lo tanto disfunción neurovascular. El CO₂ es producido por el endotelio durante la degradación enzimática del grupo Hemo, a través de la hemo oxigenasa (HO), así mismo, es un vasodilatador potente de las arteriolas cerebrales y contribuye al mecanismo de vasodilatación, de forma contraria, la hipocapnia causa vasoconstricción y disminución del FSC (47).

Para poder valorar la reactividad vascular, se hace uso del Doppler transcraneal, a través de la ventana transtemporal del cráneo se obtiene la velocidad de la arteria cerebral media, además se lleva a cabo la prueba de la apnea (BHI), con el paciente en decúbito supino, se le pide que realice una apnea de 30 segundos, durante la cual se obtiene el registro previo al periodo de apnea y a los 60 segundos posteriores a esta. La apnea provoca una disminución del pico sistólico, que debe volver a la normalidad al minuto posterior de haber hecho la apnea. Posteriormente se calcula el índice de apnea mediante la diferencia entre el pico sistólico pre apnea y post apnea. Esto es, $BHI = (VF_{apnea} - VF_{descanso} / VF_{descanso} * T_{apnea}) * 100$. Existen tablas ajustadas para edad que contienen los valores de normalidad, sin embargo, se ha estimado que el valor promedio del BHI es entre 1.2 ± 0.4 %/seg. Un índice < 0.5 %/segundo se considera patológico y un valor menor a 1 se considera normal.

5. DEFINICIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La reactividad cerebral es la habilidad de la vasculatura para responder ante estímulos vasoactivos, también es un parámetro que puede determinarse a través del uso de diferentes agentes vasoactivos como el CO₂ o la acetazolamida y de diferentes herramientas como el UDT y la resonancia magnética funcional dependiente de nivel sanguíneo de oxígeno, con la finalidad de evaluar la reserva vascular del cerebro y por lo tanto estimar la salud de la unidad neurovascular cerebral, lo que se expresa finalmente en el grado de deterioro cognitivo.

Existe poca información acerca del papel que juega la reactividad vascular en el deterioro cognitivo leve, ya que la mayor parte de las investigaciones se han enfocado a su relación con un mayor grado de deterioro cognitivo como la enfermedad de Alzheimer. A nivel nacional, el deterioro cognitivo leve es frecuente en los adultos mayores, está bien documentado que esta condición representa un mayor riesgo de padecer demencia. Además, el diagnóstico de estos pacientes puede llegar complicarse por diversos factores, tales como las presentaciones clínicas variadas.

El abordaje diagnóstico se complica aún más si tenemos en cuenta que existen relativamente pocos servicios de neuropsicología, además la minoría de pacientes tiene acceso a los medios económicos para poder pagar estudios de neuroimagen.

La reactividad vascular puede ser evaluada a través del UDT, el cual es una herramienta no invasiva, disponible y relativamente costeable que permite la evaluación en tiempo real y repetida de parámetros hemodinámicos que de manera consistente se han visto asociados al deterioro cognitivo, teniendo como meta diferenciar con mayor exactitud entre los diferentes grados de deterioro cognitivo y además, determinar cómo contribuyen los cambios en la unidad neurovascular a este proceso y al envejecimiento. Por lo que surgió la siguiente pregunta de investigación: ¿El grado de reactividad

vascular puede servir para diferenciar a los adultos mayores de 65 años con deterioro cognitivo leve de aquellos que tienen demencia?

6. ANTECEDENTES

Fromm y colaboradores realizaron un estudio en 10 pacientes reclutados de una clínica de memoria en Noruega donde fueron valorados por medio de pruebas neuropsicológicas, la reactividad vascular se evaluó por medio de acetazolamida y UDT transtemporal bilateral, además que se les realizó resonancia magnética de cráneo con el objetivo de detectar una alta carga de enfermedad vascular y cambios degenerativos en los pacientes con DCL, los autores reportaron que solo un paciente tuvo una vasoreactividad anormal (51)

Isordia y colaboradores incluyeron a 105 pacientes mayores de 60 años sin antecedentes de enfermedad neurológica y se les valoró clínicamente, por medio de pruebas neuropsicológicas y reactividad cerebral por UDT, con el objetivo de determinar la asociación de variable demográficas, clínicas y de laboratorio con el grado de alteración en la vasoreactividad cerebral en sujetos mayores de 60 años y su posible asociación con DLC, no encontrando una asociación estadísticamente significativa (52)

Anzola y colaboradores incluyeron 15 pacientes con DCL y 28 controles a los cuales se les hizo ultrasonido carotideo y TCD, determinando: velocidad media de flujo en la ACM de manera basal y después de inhalación de CO₂, durante el procedimiento se monitorizaron el CO₂ tidal, presión arterial media, frecuencia cardíaca, respiratoria y se calculó la reactividad cerebrovascular. No hubo diferencias entre los dos grupos en cuanto a la presión arterial media, CO₂ tidal, velocidad media de flujo o reactividad vascular. Sin embargo, la frecuencia cardíaca incremento en el grupo control después de ser sometidos a hipercapnia e hiperventilación, mientras que en el grupo de DCL la FC

incrementó de manera significativa en la hiperventilación, pero no en la hipercapnia (53).

Viticchi y colaboradores incluyeron en un estudio prospectivo de 117 pacientes referidos por un médico general a una clínica de memoria durante el periodo de 1 año, por sospecha de deterioro cognitivo. A todos los pacientes se les realizó ultrasonografía de arterias carotideas, índice de media/íntima de placa carotidea y valoración de reactividad vascular a hipercapnia por medio de prueba de apnea en arteria cerebral media, el objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre el estado de los vasos cerebrales y el riesgo de conversión de deterioro cognitivo hacia demencia. Tras el seguimiento a un año, las evaluaciones neuropsicológicas demostraron progresión a demencia en 21 pacientes. El riesgo de conversión fue significativamente más alto en los pacientes con valores patológicos de índice de apnea e índice de media/íntima, concluyendo que las alteraciones del estado funcional y estructural de los vasos cerebrales incrementan el riesgo de conversión de DCL hacia demencia (54)

7. JUSTIFICACIÓN.

El deterioro cognitivo leve es una entidad frecuente en el adulto mayor y está asociado a la edad (8), a pesar de que existen diferencias en su definición y método de diagnóstico, las más recientes revisiones sistemáticas que han incluido estudios comparables han estimado una prevalencia del 15-20% (10), así como una incidencia que va del 8-58 por cada mil personas/año, así mismo, las personas con DCL ya establecido progresan más rápida hacia una demencia que aquellas que no lo tienen (48).

En México, investigaciones como el Study on Aging and Dementia in Mexico (SADEM), el cual incluyó 2994 individuos de 60 años o más y cuya prevalencia de DCL fue basada en los criterios de la clínica Mayo (6), el estimado global de prevalencia de DCL en población mexicana fue de 6.45% (49). Otros estudios que se han realizado en nuestro país, como el Estudio Nacional sobre Salud y Envejecimiento

en México (ENASEM), han establecido una prevalencia del 7% y además 3.3% con deterioro cognitivo y dependencia funcional (4), esto significa que el deterioro cognitivo es un problema de salud pública, asociado con desenlaces adversos como discapacidad, dependencia y que tiene consecuencias económicas para el sector salud (50)

Poder diferenciar entre los diferentes estadios del deterioro cognitivo, más concretamente entre DCL y demencia puede representar un reto para el clínico, ya que continuamente los trastornos de la memoria se presentan cada vez menos con características clínicas y más comúnmente con manifestaciones mixtas o diversas. Esto ha llevado a que además de la presentación clínica variada se sumen otros aspectos que dificultan el diagnóstico, tales como la relativamente poca existencia de clínicas de memoria, falta de servicios de neuropsicología, carencia de geriatras y dificultad en el acceso a estudios de neuroimagen como la resonancia magnética para la población general.

Bajo la teoría del origen vascular del deterioro cognitivo, las anomalías estructurales y funcionales resultado de dicho proceso pueden reflejarse en la alteración de los parámetros hemodinámicos propios de la vasculatura cerebral, la cual puede ser valorada de manera práctica, continua y relativamente accesible por medio del UDT. Creemos que el grado de afectación de la reactividad vascular puede auxiliar a diferenciar con mayor exactitud las distintas etapas del deterioro cognitivo, hasta el momento es poca la información que existe acerca de la magnitud en la cual se encuentra deteriorada la reactividad vascular en el deterioro cognitivo compara con la demencia.

Debido a que el DCL es un problema de salud prevalente en la población mayor y esta es una de las poblaciones que actualmente representa una proporción importante de los gastos del sector salud, consideramos que demostrar una forma más accesible, práctica y válida para complementar el diagnóstico de DCL, es médica y socialmente relevante.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) cuenta con una clínica especializada en trastornos cognitivos, la cual es centro de referencia para los pacientes con

queja de memoria y cuenta con un equipo multidisciplinario integrado por geriatras, neurólogos y neuropsicólogos clínicos. Además, el INCMNSZ tiene acceso a un equipo de resonancia magnética dentro de las mismas instalaciones, el proyecto presentado es costeable gracias a que cuenta con el apoyo del CONACYT y los métodos para establecer el diagnóstico de las variables de interés son de fácil aplicación, se encuentran validados al español y serán realizadas por expertos.

Al haber establecido que existen diferencias en el grado de afectación de la reactividad cerebral entre los distintos estadios del deterioro cognitivo por medio de una herramienta como lo es el UDT, se obtiene la base para generar información de parámetros hemodinámicos cerebrales específicos para la población de adultos mayores de México. De manera agregada, fortalece y difunde el uso de UDT como herramienta complementaria para el diagnóstico de DCL, lo cual podría ayudar e incentivar la capacitación del personal de salud involucrado en el cuidado del adulto mayor, con la finalidad de que se haga extensivo y disponible el uso de una tecnología viable y válida en nuestro país.

8. HIPÓTESIS

Hipótesis nula: La reactividad vascular cerebral no es distinta en pacientes mayores de 65 años con deterioro cognitivo leve comparada con aquella encontrada en pacientes cognitivamente intactos o con demencia.

Hipótesis alterna: La reactividad vascular cerebral es distinta en pacientes mayores de 65 años con deterioro cognitivo leve, compara con aquella encontrada en pacientes cognitivamente intactos o con demencia.

9. OBJETIVOS

General

- Comparar la reactividad cerebral vascular en pacientes con deterioro cognitivo leve, demencia y un grupo control.

Específicos

- Caracterizar el perfil cognitivo de pacientes con deterioro cognitivo leve con alteración en la reactividad vascular cerebral
- Determinar las comorbilidades asociadas al deterioro cognitivo leve

10. MATERIALES Y MÉTODO

Diseño

Transversal y analítico

Universo de estudio

Pacientes adultos mayores ≥ 65 años seleccionados de la consulta externa de la clínica de memoria del servicio de geriatría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Unidad de observación

Sujetos con deterioro cognitivo leve, demencia y cognitivamente intactos.

Tamaño de la muestra

Se estimó la muestra a partir de comparación de proporciones con una diferencia 0.8 (potencia de la prueba), y una desviación típica. Se estimó un rango de presencia de alteración en el Doppler transcraneal en al menos 30% de los sujetos. Basándose en las siguientes diferencias de proporciones: $p=0.23$ y $p=0.04$ con margen de tolerancia 0.5 (D), donde $Z=1.96$ para $\alpha=0.05$, un tamaño de muestra de 100 sujetos podría identificar con un 80% de probabilidad de encontrar una diferencia estadísticamente significativa.

Grupos de estudio

Se estudiarán 3 grupos, el primero que será el grupo control integrado por adultos mayores con deterioro cognitivo leve, el segundo con demencia y el tercero estará compuesto por adultos mayores cognitivamente íntegros

Forma de selección o asignación de los sujetos de estudio a los grupos de estudio

Los pacientes incluidos en la muestra se obtendrán de los pacientes diagnosticados por primera vez con deterioro cognitivo leve o demencia de la clínica de memoria del servicio de Geriátrica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", a todos se les realizará una evaluación clínica extensiva, valoración hemodinámica cerebral por medio de ultrasonido Doppler para determinar la reactividad vascular en las arterias cerebrales medias y una batería de pruebas neuropsicológicas

Criterios de Selección

Inclusión

- Edad igual o mayor a 65 años
- Sujetos deterioro cognitivo leve

- Sujetos con demencia
- Ventana ósea transtemporal adecuada
- Firma del consentimiento informado

Exclusión

- Enfermedad de Parkinson
- Evento vascular cerebral agudo
- Tumores cerebrales
- Hidrocefalia Normotensa
- Depresión no controlada
- Analfabetismo
- Déficit sensorial severo (visual y auditivo)
- Ventana ósea transtemporal inadecuada

Variables

Variable	Definición conceptual	Dimensiones	Definición operacional	Tipo y escala	Indicador
Edad	Años cumplidos que tiene el sujeto desde la fecha de su nacimiento	Años	Edad indicada por el paciente	Cuantitativa Discreta	Media y desviación estándar
Sexo	Condición biológica que distingue a las personas en hombres y mujeres	Masculino Femenino	Sexo del sujeto	Cualitativa Nominal 0 Mujer 1 Hombre	Frecuencia y porcentaje
Escolaridad	Período de tiempo que una persona asiste a la escuela para estudiar y aprender	Años	Escolaridad indicada por el paciente	Numérica Continua	Frecuencia y porcentaje
Tabaquismo	Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo abusivo de tabaco.	Si/No	Autoreporte de consumo de	Nominal 0 No 1 Si	Frecuencia y porcentaje

			tabaco en los últimos 6 meses		
Diabetes Mellitus 2	Conjunto de trastornos metabólicos cuya característica común principal es la presencia de hiperglucemia de manera persistente o crónica, debido a una resistencia a la acción de la insulina.	Si/No	Diagnóstico o historial de Diabetes Mellitus 2 a la valoración clínica	Nominal 0 No 1 Si	Frecuencia y Porcentaje
Reactividad vascular	Cambio en el flujo sanguíneo cerebral en respuesta a un estímulo vasodilatador o vasoconstrictor	Porcentaje/segundo	Índice de resistencia Índice de Apnea	Numérica Continua Numérica Continua	Frecuencia y porcentaje
Velocidad de flujo	Velocidad a la cual se suministra sangre al cerebro en un momento dado.	Centímetros/segundo	Media de velocidad de flujo en reposo Media de velocidad de flujo post apnea	Numérica Continua Numérica Continua	Frecuencia y porcentaje Frecuencia y porcentaje

Descripción de procedimientos

Se reclutaron pacientes de la clínica de memoria del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” entre el 1 de enero del 2013 y el 1 enero del 2016. A todos los sujetos se les realizó una evaluación clínica extensiva, valoración hemodinámica cerebral por medio de UDT, estudios de neuroimagen y una batería de pruebas neuropsicológicas.

Tras la invitación a participar en el estudio y la firma de consentimiento informado, el paciente fue evaluado por el médico especialista en geriatría y/o neurología en la consulta externa de clínica de memoria donde se obtuvo información general y se realizó una valoración geriátrica cognitiva de escrutinio.

La evaluación clínica incluyó una exploración neurológica completa, listado de comorbilidades y uso de tabaco o alcohol, se aplicaron las pruebas de escala de depresión geriátrica (GDS-15) (55), Mini

mental de Folstein (MMSE)(56), clasificación clínica de la demencia (CDR) (57), así como los índices de Katz (58) y Lawton (59) para evaluar la funcionalidad en Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD) y Actividades Instrumentadas de la Vida Diaria (AIVD).

Posterior a la valoración clínica se realizó la evaluación neuropsicológica que consistió en 1 sesión de 45 minutos en donde se evaluó el desempeño cognitivo a través de la evaluación neuropsicológica breve en español (NEUROPSI) (28), la cual incluye medidas para evaluar dominios específicos que se ven alterados diferencialmente ante algún daño cerebral. Esta batería incluye procedimiento estandarizados tanto de administración como de la calificación de las sub pruebas. Cada una de éstas incluye reactivos que son relevantes para los individuos de habla hispana y pueden ser aplicadas a personas analfabetas y de baja escolaridad. Los dominios cognitivos que abarca el NEUROPSI son: orientación, atención y concentración, lenguaje, memoria, funciones ejecutivas, lectura, escritura y cálculo; cada una de estas áreas incluye varias sub pruebas.

La evaluación de cada área cubre diferentes aspectos de ese dominio cognoscitivo en particular. DE este modo, la valoración de la memoria comprende el recuerdo inmediato y demorado de información de tipo verbal y visual no verbal. La evocación se evalúa a través del recuerdo libre y por dos tipos de claves (agrupación semántica y reconocimiento). La evaluación del lenguaje abarca la valoración de varios parámetros importantes tales como la denominación, repetición, comprensión y fluidez. La evaluación de la atención abarca el nivel de alerta, capacidad de retención, eficacia de la vigilancia, concentración y atención selectiva. Las funciones ejecutivas incluyen la solución de problemas (categorización y abstracción) y tareas de programación motora. La administración de esta prueba toma aproximadamente 25-30 minutos y se obtienen 26 puntajes, el puntaje máximo total es 130.

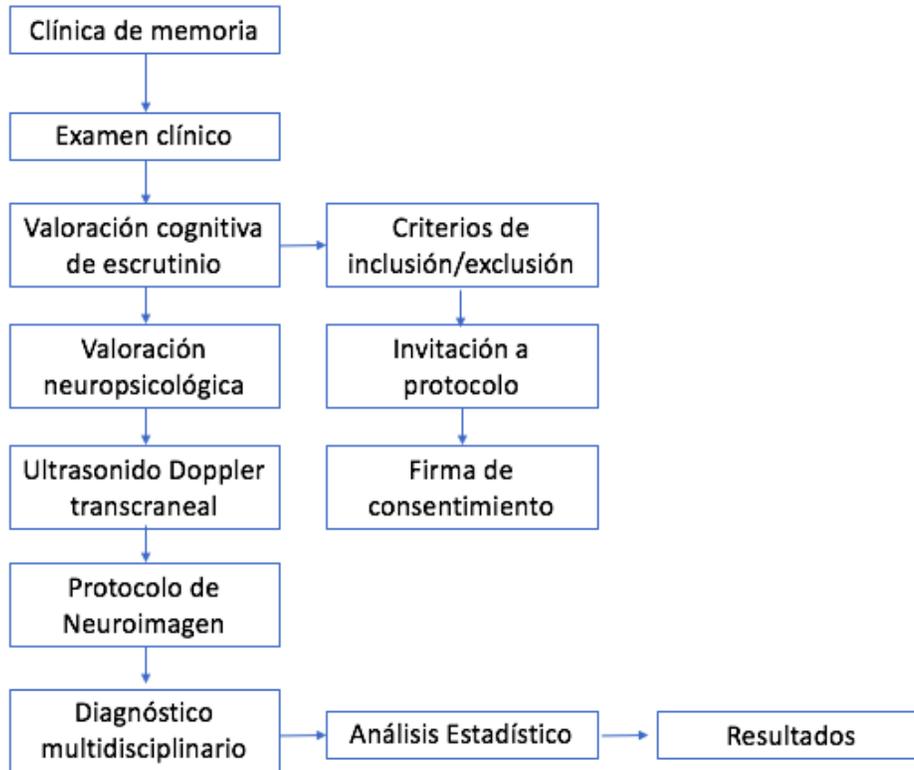
La confiabilidad test-retest es de 0.89 para el puntaje total. La confiabilidad para las sub pruebas va de 0.89 a 1.0. Los coeficientes de correlación entre observadores van de 0.93 a 1.0 y los índices de sensibilidad y especificada en demencial leve y moderada son de 83.63% y 82.07%. El NEUROPSI

distingue cuatro niveles de desempeño en cada rango de edad (16-30, 31-50, 51-65 y 66-85 años) y nivel de escolaridad (nula, 1-4, 5-9 y más de 10 años): normal (dentro de una desviación estándar), leve (entre una y dos desviaciones estándar), moderado (entre dos y tres desviaciones estándar) y severo (más de tres desviaciones estándar en relación a las medias en cada grupo de edad y de escolaridad).

Las interpretaciones de los resultados obtenidos son dos: 1) interpretación cuantitativa, a cada ítem se le asigna un valor numérico y de este modo puede ser comparado posteriormente con el desempeño de la población de referencia; 2) interpretación cualitativa, se pueden identificar y analizar diferentes patrones de errores. El NEUROPSI ha sido validado y utilizado en numerosas investigaciones que se han llevado a cabo con población de habla hispana. Ya que el NEUROPSI cuenta con normas para personas con baja escolaridad y analfabetas, ha sido utilizado para evaluar el impacto de variables como el nivel de escolaridad y la cultura en el perfil cognitivo de adultos neurológicamente intactos.

(60)

Posterior a la evaluación neuropsicológica, se realizó en un plazo no mayor a 3 días, el ultrasonido Doppler transcraneal, el cual incluyó la insonación bilateral de la arteria cerebral media (ACM) con un transductor de 2 MHz (marca DWL Doppler Box, DTC digital), a través de la ventana transtemporal. Se determinaron las velocidades de flujo sanguíneo cerebral: velocidad sistólica pico, velocidad al final de la diástoles y velocidad media, así mismo se determinó el índice de reactividad vascular (IR) por medio de la prueba de la apnea (PDA) y el índice de pulsatilidad (IP). Todas las determinaciones fueron realizadas por un mismo evaluador, se consideró anormal un IR menor a 0.5 Todos los participantes fueron sometidos a resonancia magnética cerebral de 1.5 Teslas (marca Siemens), incluyendo las secuencias T1, T2, eco gradiente, difusión pesada y FLAIR. A continuación, se muestra el flujograma del procedimiento



Análisis Estadístico

Para las comparaciones entre grupos se usaran las pruebas de Chi cuadrada y ANOVA. Se realizará análisis bivariado para identificar asociaciones entre las variables dependientes e independientes; aquellas con diferencias significativas serán incluidas en un análisis multivariado. Se considerará significancia estadística con una $p < 0.05$. Los datos serán procesados en el paquete estadístico SPSS software versión 22 de IBM.

Limitaciones

El método para realizar la valoración hemodinámica cerebral (UDT) no se podrá aplicar en la totalidad de todos los sujetos debido a las características de la ventana ósea

El UDT proporciona una medida indirecta de la reactividad cerebral, puede verse influida por factores como el tiempo de apnea, tasa metabólica y dimensiones pulmonares.

No se podrá establecer causalidad debido a la naturaleza del diseño del estudio.

La muestra se limita a pacientes provenientes de una clínica de memoria, los resultados deben ser interpretados con precaución en el contexto de la población general

Consideraciones Éticas

El presente protocolo será sometido a los comités de ética e investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

1. Se mantendrá en todo momento la confidencialidad de la información.
2. Se respetará el derecho a no participar en el estudio.
3. A cada participante se les explicarán los objetivos del este estudio, así como las mediciones a realizar.
4. Se solicitará que cada participante firme un consentimiento informado.

El presente trabajo se apega estrictamente a las normas estipuladas en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Dentro de las cuales las siguientes son mayormente relevantes:

Título segundo, capítulo I, Artículo 14, Sección V, en la cual se estipula que contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que dicho reglamento señala.

Título segundo, capítulo I, Artículo 14, Sección VI, deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación

Título segundo, capítulo I, Artículo 14, Sección VI, contará con el dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Ética y la de Bioseguridad, en su caso

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio

El nivel de riesgo de esta investigación, de acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en seres humanos, pertenece a la categoría II, que dice: “Investigación con riesgo mínimo: estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento”

Cronograma de Actividades

AÑO	ACTIVIDAD
2013	<ul style="list-style-type: none">• Revisión bibliográfica• Redacción de protocolo• Revisión comité de investigación y ética
2014	<ul style="list-style-type: none">• Inclusión de pacientes
2015	<ul style="list-style-type: none">• Recopilación de variables• Formulación de base de datos
2016	<ul style="list-style-type: none">• Resultados parciales
2017	<ul style="list-style-type: none">• Resultados Finales• Defensa de tesis

Recursos

a) Instituciones participantes:

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México

b) Recursos Humanos:

BOLÍVAR VIVAR ABURTO: Médico Cirujano y Partero, egresado de la Universidad de Guadalajara, Médico Internista egresado del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”, residente de la especialidad en Geriátría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Tesista: Se encargará de la planeación y el diseño del protocolo de la coordinación de las valoraciones, vaciado de información, de los análisis de las variables y su correlación con los resultados, finalmente la elaboración de conclusiones y difusión

SARA GLORIA AGUILAR NAVARRO: Médico Cirujano, egresada de la Universidad Autónoma de Guadalajara, especialista en Medicina Interna y Geriátría. Adscrita al Departamento de Geriátría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Profesora titular del posgrado en Geriátría en el mismo Instituto. Profesora adjunta del curso de Geriátría-Neurológica INCMNSZ-UNAM. Profesora titular de pregrado de Geriátría y Enfermería Geriátrica en la Escuela de Medicina de la Universidad Panamericana desde 2005-2010. Profesora titular de la Salud en el Anciano en la Facultad de Medicina de la UNAM desde 2005-2014. Profesora titular del curso anual de Geriátría del INCMNSZ 2005-2016. Representante de la Red Internacional para la prevención del maltrato al anciano. (INPEA 2007-2010). Miembro de la Asociación Latinoamericana del Adulto Mayor. Miembro de la Asociación de Médicos del INCMNSZ (2003), vicepresidenta de la Sociedad Mexicana de Geriátría A.C. Ex presidenta de la Sociedad de Geriatras de México A.C. Presidenta Fundadora del Colegio Nacional de Medicina Geriátrica 2012-2014. Maestría en Ciencias Médicas por la Universidad Anáhuac. Miembra del Sistema Nacional de Investigadores (SNI) categoría 1.

Director de tesis: se encargará de la planeación y el diseño del protocolo, de la coordinación de las valoraciones, de los análisis de las variables y su correlación con los resultados, además de la elaboración de conclusiones y difusión.

JOSE ALBERTO MIMENZA ALVARADO: Médico Cirujano por la Universidad Autónoma de Yucatán, especialista en Medicina Interna y Neurología, postgrado en neurofisiología clónica y enfermedad vascular cerebral. Médico adscrito al departamento de geriatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Profesor de Farmacología, Facultad de medicina, Universidad la Salle. Profesor titular del curso de alta especialidad de neurología geriátrica INCMNSZ-UNAM. Miembro de la Academia Mexicana de Neurología, miembro de la *American Stroke Association*, miembro de la

World Stroke Association, miembro del grupo de estudio de enfermedades de nervio y músculo, Academia Mexicana de Neurología

Neurólogo Experto: Formará parte del equipo multidisciplinario que integrará el diagnóstico una vez completados el examen clínico y las pruebas neuropsicológicas.

LIDIA GUITIERREZ GUTIERREZ: Licenciada en Psicología Clínica por la Universidad Nacional Autónoma de México. Maestría en psicología clínica por la UNAM. Diplomado en neuropsicología infantil por la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Máster en neurociencias, Universidad de Barcelona. Adscrita al departamento de Neurología y Psiquiatría, servicio de neuropsicología y clínica de memoria del servicio de Geriatria del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Neuropsicóloga experta: Encargada de aplicar el NEUROPSI, posterior a la valoración clínica de los pacientes, formará parte del equipo multidisciplinario integrador del diagnóstico.

CARLO GERARDO CANTÚ BRITO: Médico Cirujano por la Universidad Autónoma de Coahuila, especialista en medicina interna y neurología por la Universidad Nacional Autónoma de México. Maestría y doctorado en ciencias por la UNAM. Miembro del consejo mexicano de Neurología, editor en jefe de la revista mexicana de neurociencia. Miembro de la academia nacional de medicina, Investigador nivel III del Sistema Nacional de Investigadores Posgrado en enfermedades cerebrovasculares y hemodinámica cerebral en el centro Nacional Cardiovascular, Osaka, Japón.

Neurólogo experto: encargado de realizar las valoraciones y cálculos de parámetros hemodinámicos por medio de Doppler transcraneal incluidos en el estudio, formará parte del equipo multidisciplinario integrador del diagnóstico

Recursos Materiales:

El estudio fue financiado por CONACYT, Proyecto SALUD-2010-01-141589, Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social.

Desglose de gastos:

Herramientas y dispositivos para pruebas experimentales	\$225,000
Publicaciones, ediciones e impresiones	\$25,000
Publicaciones, ediciones e impresiones	\$2,500
Honorarios por servicios profesionales	\$30,000
Equipo	\$330,000
Equipo (cómputo, paquetes SPSS)	\$26,000
Otros (Viáticos para apoyo a pacientes)	\$3,000
Total, aprobado por CONACYT	\$641,500

El rubro de herramientas y dispositivos para pruebas experimentales correspondió a pago de estudios de resonancia magnética cerebral simple (sin contraste).

El pago de viáticos se proporcionó únicamente si la visita al hospital generaba un gasto adicional al participante y fue para uso con transporte público (autobús, metro).

No se ofrecieron incentivos por participar.

Actividades de difusión:

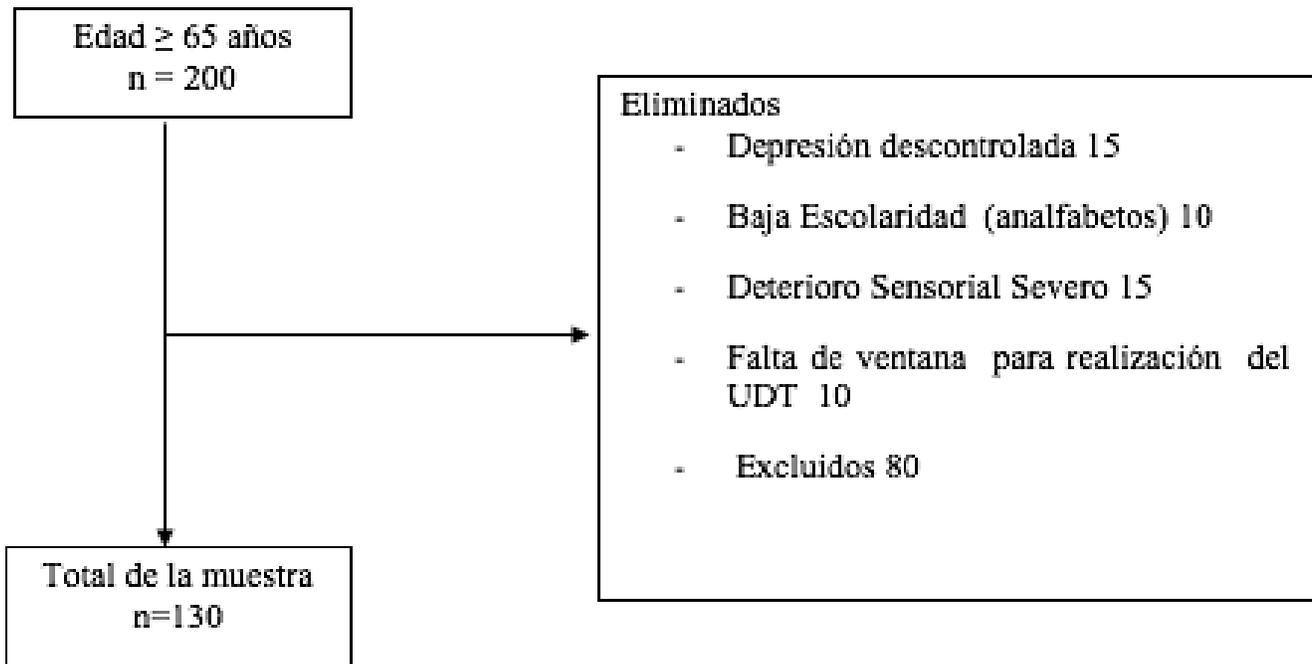
Como parte de las actividades de difusión de resultados de la presente investigación se tienen planeado la presentación de resultados en los siguientes eventos:

- LIX reunión de la Asociación de Médicos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, costo aproximado 500 \$ M.N
- XX Congreso Internacional Avances en Medicina Hospital Civil de Guadalajara 2018 a tomar lugar en Guadalajara, Jalisco, febrero 2018, costo aproximado 1200 \$ M.N
- Publicación de resultados en revista indexada, costo aproximado 500 \$ USD

Presupuesto total: 1700 \$ M.N, mas 500 \$ USD sujetos a cotización del dólar.

11. RESULTADOS

Se estudiaron 200 pacientes mayores de 65 años, se excluyeron 50 pacientes por cumplir criterios de exclusión (figura 1). El 68% de los participantes fueron mujeres. El promedio de edad fue de $74.6 \pm$ (DE 7.1) años, una diferencia estadística fue significativa en cuanto a las medias de edad entre los 3 grupos, siendo el grupo con demencia aquel con mayor edad ($p < 0.001$).



El promedio de escolaridad fue de 8.9 ± 6.5 años. Y fue el grupo con demencia quien presento menor nivel de escolaridad en comparación con aquellos con DCL y el grupo control (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas de los grupos de estudio

	No DCL n=55	DCL n= 65	Demencia n=30	<i>P</i>
Edad (DE)	68.4 (5.7)	75.5(5.2)	79.9(8.3)	.008
Género (femenino)	54%	46%	22(75)%	.006

Escolaridad en Años	12.69(4.3)	10.24(7.11)	3.79(3.8)	.007
MMSE	28.7(1.57)	28.09(1.8)	14(5.69)	.001
Independencia en AIVD	7.6(1.1)	6.9(1.3)	2.3(2.0)	.012
Independencia en ABVD	5.7(0.8)	5.8(0.3)	4.6(1.5)	.001
GDS-15	1.6(1.6)	3.0(2.8)	3.97(2.9)	.001
IMC	25.2(3.4)	25.7(3.6)	23.7(4.1)	.054
Antecedentes				
Tabaquismo %	31(55.4)	26(53.1)	6(20.7)	.006
Etilismo %	36	37	35.4	.656
Diabetes n %	5(8.9)	21(43.8)	10(34.5)	.001
Hipertensión n %	16(28.6)	29(60.4)	16(55.2)	.003
Dislipidemia n %	23(41.1)	30(63.8)	6(20.7)	.077
Localización de WMH en RM				
Periventriculares	0.85(0.6)	0.98(0.6)	1.93(0.8)	.001
Ganglios basales	0.08(0.3)	0.32(0.5)	1.0(0.8)	.001
Fazekas	0.85(0.6)	1.10(0.6)	1.86(.83)	.001

Abreviaciones: DCL deterioro cognitivo leve, AIVD índice Lawton, ABVD Índice Katz, GDS.15 escala de depresión geriátrica, IMC índice de masa corporal, WMH Hiperintensidades de sustancia blanca, RM resonancia magnética. Los valores se presentan como medias \pm desviación estándar o número (porcentaje). El análisis estadístico fue realizado usando análisis de covarianza y chi cuadrada, ajustado para edad y escolaridad.

En cuanto al desempeño cognitivo, el grupo con mayor afectación a través de todos los dominios cognitivos evaluados por el NEUROPSI fue el grupo con demencia ($p < 0.0001$) (Tabla 2).

Tabla 2. Desempeño cognitivo por NEUROPSI de acuerdo al grupo de estudio

Dominios cognitivos	Control n=55	DCL n=65	Demencia n=30	<i>p</i>
Orientación	6 (0) ^c	6 (0) ^c	4.57 (1.01)	0.001
Atención y concentración	20.75 (3.39) a, c	16.51 (3.86) ^d	12.5 (4.32)	0.001
Memoria	40.66 (3.74) a, c	34.13 (6.81) ^c	20.32 (3.03)	0.001
Lenguaje	23.20 (2.91) b, c	21.40 (1.99) ^c	18.5 (1.87)	0.001
Lecto-escritura	4.8 (0.50) ^c	4.74 (2.52) ^c	2 (1.56)	0.001
Funciones ejecutivas	15.81 (1.80) a, c	13.51 (2.66) ^c	8.78 (4.54)	0.001
Habilidades visoespaciales y visoconstructivas (copia)	12.27 (8.35)	10.66 (1.65)	7.89 (2.91)	0.052
Habilidades visoespaciales y visoconstructivas (evocación)	9.10 (1.94) ^{a, c}	7.02 (2.70) ^c	2.71 (2.14)	0.001

Los datos se presentan como media y desviaciones estándar. El análisis muestra diferencias entre grupos empleando la prueba ANOVA, en caso de encontrarse diferencia de varianzas se consideró el estadístico de Welch. Las diferencias específicas entre grupos se obtuvo con el análisis post hoc Scheffé. Se aplicó análisis de covarianza (ANCOVA) para variables confusoras. (a) diferencia significativa del grupo con DCL ($p \leq 0.001$), (b) diferencia significativa del grupo del grupo con DCL ($p \leq 0.05$), (c) diferencia significativa del grupo con demencia ($p \leq 0.001$), (d) diferencia significativa del grupo demencia ($p \leq 0.05$)

Respecto a los parámetros hemodinámicos, las velocidades de la ACM tanto derecha como izquierda fue menor en el grupo con DCL con respecto al grupo con demencia pero mayor con respecto al grupo control. Tanto el índice de apnea como el IP mostraron este mismo comportamiento (Tabla 3), traduciendo en que el grupo con demencia presentó el menor grado de reactividad vascular y mayores índices de resistencia vascular.

Tabla 3. Velocidad de flujo arterial por grupo

TCD variables	Cognitivo Normal	DCL	Demencia Alzheimer	<i>P</i>
---------------	---------------------	-----	-----------------------	----------

	n 55	n 65	n 30	
MFVr	47.5 (11.3)	40.8 (11.4)	39.8 (14)	.022
MFVpa	54.28 (16)	46.0 (14)	44.6 (17.5)	.025
Índice de Apnea	0.50 (0.76)	0.42 (0.61)	0.38 (0.47)	.050
Índice de Pulsatilidad	0.83 (0.19)	0.94 (0.23)	0.95 (0.28)	.036

Abreviaturas: MFVr media de velocidad de flujo en reposo, MFVPA media de velocidad de flujo post apnea, BHI índice de apnea, PI índice de pulsatilidad. Valores de referencia MFV BHI PI

El análisis de regresión multivariada mostró que la reactividad vascular cerebral alterada en sujetos con DCL- se asocia a mayor edad (OR 1.10, IC95% 1.02-1.18, $p=0.017$), tabaquismo (OR 3.28, IC95% 1.02-10.59, $p=.047$), diabetes (OR 3.45 IC95% 1.27-9.41 $p=.015$) y funciones ejecutivas motoras alteradas (OR 4.85 IC95% 1.63-14.38, $p=.004$). (Tabla 4).

Tabla 4. Regresión uni y multivariada ajustada por sexo, edad, escolaridad y comorbilidades en sujetos con DCL vascular y reactividad vascular alterada.

	Modelo de logística univariado			Modelo de regresión logística multivariado		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad (año)	1.09	1.019-1.16	.012	1.10	1.02-1.18	.017
Escolaridad (año)	1.10	1.02-1.19	.011	1.06	0.97-1.16	.173
Tabaquismo	2.93	1.15-7.48	.024	3.28	1.02-10.59	.047

Diabetes	2.64	1.14-6.12	.024	3.45	1.27-9.41	.015
----------	------	-----------	------	------	-----------	------

En conclusión, los resultados de este estudio muestran que por medio de UDT y la prueba de la apnea (BHI) se demostró que pacientes con DCL y demencia tienen reducción de la vasoreactividad cerebral al CO₂ y aumento en la resistencia de la microvasculatura cerebral comparados individuos cognitivamente sanos. Estos cambios son marcadores significativos de daño vascular estructural y funcional, el cual contribuye al proceso neurodegenerativo que ocurre a lo largo del proceso de deterioro cognitivo.

12. DISCUSIÓN

Este es un estudio de parámetros hemodinámicos cerebrales (BHI) determinados por TCD en pacientes con DCL, demencia y cognitivamente intactos.

Los principales hallazgos de este estudio fueron: primero, los pacientes con demencia tuvieron menor MFVr, mayor PI e IR y menor BHI que el grupo control. Además, los tres primeros parámetros mencionados correlacionaron con la edad, mientras que el BHI y el PI lo hicieron con el desempeño cognitivo, independientemente de la edad y la presencia de factores de riesgo vasculares. Segundo, encontramos una reducción significativa en las MFV, con un PI incrementado en pacientes con DCL y demencia comparados con el grupo control.

La mayor parte de estudios que han usado TCD para determinar parámetros hemodinámicos en pacientes con demencia, han reportado MFV menores, así como mayor PI en dichos pacientes (61). Contrario a los resultados de nuestro estudio, investigaciones previas que han incluido pacientes con DCL, este mismo patrón en la MFV y el PI, aunque hubo tendencia, no fue diferente con respecto a

grupos control, comparado con los resultados de nuestro estudio, esto probablemente obedezca a que la muestra del estudio de Anzola et al pudo haber sido insuficiente (62)

Además de los parámetros hemodinámicos anteriormente mencionados que se enfocan a probar la capacidad de auto regulación cerebral, se ha investigado sobre el aspecto de la reactividad vascular usando variedad de estímulos vasoactivos, el que se ha usado de manera más consistente es la reactividad vascular hacia el dióxido de carbono (CO₂) (63).

El BHI ha sido usado de manera consistente en varios estudios para valorar la reactividad vascular por medio de TCD (63), estas investigaciones reportan que el BHI se encuentra disminuido en los pacientes con demencia en comparación con los controles. Este hallazgo cobra especial relevancia si tenemos en cuenta que incluso en pacientes sin demencia que muestran una menor reactividad vascular al CO₂ por BHI, se ha encontrado una asociación con deterioro cognitivo que precede a la demencia, así mismo los pacientes con demencia establecida que tienen una menor reactividad vascular muestran progresión más acelerada del deterioro cognitivo (64).

En un trabajo previo realizado en población mexicana la disminución en la reactividad vascular por BHI no estuvo asociada a DCL (65), sin embargo, la muestra incluida fue relativamente pequeña, ya que, a diferencia de sus resultados, nuestro estudio si mostró una fuerte asociación entre los parámetros hemodinámicos por TCD incluyendo la reactividad vascular por BHI en pacientes con DCL comparado con el grupo control. De manera agregada nuestro estudio incluyó a pacientes con diagnóstico establecido de demencia, no contemplados en el estudio previamente mencionado.

El daño vascular consecuencia de la angiopatía amiloide, aterosclerosis y disfunción endotelial se traducen al final en la alteración de los parámetros hemodinámicos del árbol vascular cerebral (66),

los cuales pueden ser detectados por TCD y que fueron estadísticamente significativos en nuestro estudio. Esto es que la alteración en el flujo cerebral disminuye la MFV e incrementa el IP, relacionándose con el daño microvascular que ultimadamente lleva a la disfunción y apoptosis neuronal.

Lo que se ha sido llamado como la teoría vasculogénica del deterioro cognitivo incluye a los procesos predisponentes como resultado del envejecimiento neurovascular y a los diversos factores que precipitan el deterioro cognitivo, así pues las arterias intracraneales demuestran una reducción significativa de su lumen debido a daño vascular aterosclerótico, la deposición de péptidos fibrilares de β -amiloide y la calcificación de la pared arterial, lo cual conduce a la rigidez arterial y al incremento de la resistencia capilar, arterial y arteriolar del cerebro. A su vez, estas alteraciones afectan la permeabilidad de la barrera hemato encefálica, la contractilidad e integridad vasculares, resultando en incremento de la hipoperfusión cerebral y por lo tanto del daño neuronal (67).

Los resultados de nuestro trabajo concuerdan con la evidencia disponible de que deterioro de la reactividad vascular en los pacientes con deterioro cognitivo refleja la incapacidad de la microvasculatura cerebral para adaptarse a los cambios en las demandas metabólicas y cambios en la presión arterial del cerebro (68).

Es importante señalar que en nuestro estudio utilizamos TCD para demostrar la alteración de reactividad cerebral en pacientes con DCL y demencia, aunque este sea un método indirecto para estimar dicho parámetro, nuestros resultados están en concordancia con otros en los cuales se han usado otras modalidades como la resonancia magnética funcional dependiente de nivel sanguíneo de oxígeno para demostrar la alteración en la reactividad vascular en pacientes con distintos grados de DCL y demencia (69). El desenlace final de la alteración en la reactividad vascular es la hipoperfusión sostenida, la cual tiene graves repercusiones para el metabolismo cerebral y la sobrevivencia neuronal,

llegándose a demostrar que la hipoperfusión contribuye al proceso amiloidogénico, ya que promueve la secreción de el factor inducible por hipoxia 1- α y la unión del promotor de escisión de la enzima β -secretasa 1, resultando en el incremento de la producción de β amiloide (70).

De manera adicional, independientemente de la edad el BHI fue menor en los pacientes con demencia y DCL comparados con el grupo control, lo cual apoya que existen vías fisiopatológicas en común que afectan la microvasculatura cerebral, incrementando la resistencia vascular a dicho nivel, por lo que ambos cambios se presentan incluso en etapas tempranas del deterioro cognitivo (71) y pudieran tener utilidad para monitorear su progresión (72).

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) González CA, Ham-Chande R. Funcionalidad y salud: una tipología del envejecimiento en México. *Salud Pública de México* 2007; 49 suppl 4:s448-458. 27
- (2) Whitmer RA, Sydney S, Selby J, Claiborne-Johnston S, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia en late life. *Neurology* 2005; 64:277-281.
- (3) Chui CH, Victorio JL, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the state of California Alzheimer's Disease diagnostic an treatment Centers. *Neurology* 1992;42:473-80.
- (4) Mejía-Arango S, Miguel-Jaimes A, Villa A, Ruiz-Arregui L, Gutiérrez-Robledo LM; Deterioro cognoscitivo y factores asociados en adultos mayores en México. *Salud Pública de México*; 2007; 49 suppl 4:s475-s481
- (5) Kral V.A. Senescent forgetfulness: bening and malignant. *Can Med Assoc J.* 1962; 86(6): 257-260
- (6) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999; 56(3):303-308

- (7) Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004; 256(3):183-194
- (8) Sosa AL, Albanese E, Stephan BC et al. Prevalence, distribution and impact of mild cognitive impairment in Latin America, China, and India: a 10/66 population-based study. *PLoS medicine.* 2012; 9:e1001170
- (9) Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International working group on mild cognitive impairment. *J Intern Med.* 2004 Sep; 256(3):240-6
- (10) Petersen RC. Does the source of subjects matter?: absolutely!. *Neurology.* 2010;74:1754-5
- (11) Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med.* 2013 Nov; 29(4):753-72
- (12) Petersen RC. Mild cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2016 Apr; 22(2 Dementia):404-18
- (13) Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Temporal trends in the long term risk of progression of mild cognitive impairment: a pooled analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79 (12):1486-91
- (14) Yaffe K, Petersen RC, Lindquist K et al. Subtype of mild cognitive impairment and progression to dementia and death. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006; 22(4):312-9
- (15) Campbell NL, Unverzagt F, LaMantia MA, Khan BA, Boustani MA. Risk factors for the progression of mild cognitive impairment to dementia. *Clin Geriatr Med.* 2013 Nov; 29(4):873-93
- (16) Tschanz JT, Welsh-Bohmer KA, Lyketsos CG et al. Conversion to dementia from mild cognitive disorder: the Cache County study. *Neurology.* 2006; 67 (2): 229-34
- (17) Elias-Sonnenschein LS, Viechtbauer W, Ramakers IH et al. Predictive value of APOE-epsilon 4 allele for progression from MCI to AD type dementia: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011; 82(10):1149-56.

- (18) Zhou B, Nakatani E, Teramukai S et al. Alzheimer's disease neuroimaging I. Risk classification in mild cognitive impairment patients for developing Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2012; 30(2):367-75
- (19) Koepsell TD, Monsell SE. REversion from cognitive impairment to normal or near normal cognition: risk factors and prognosis. *Neurology.* 2012; 79(15):1591-8
- (20) Rosengberg PB, Mielke MM, Appleby B, Oh E et al. Neuropsychiatric symptoms in MCI subtypes: the importance of executive dysfunction. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001; 26:364-72
- (21) Di Iulio, Palmer K, Blundo C, Casini AR et al. Occurrence of neurpsychiatric symptoms and psychiatric disorders in mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment subtypes. *Int. Psychogeriatr.* 2010; 22: 629-40
- (22) Taragano FE, Allegri RF, Krupitzki H, Sarasola et al. Mild behavioral impairment and risk of dementia: a prospective cohort study of 358 patients. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:584-92
- (23) Forlenza OV, Diniz BS, Stella F, Texeira AL, Gattaz WF. Mild cognitive impairment. Part 1: clinical characteristics and predictors of dementia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013 apr-Jun; 35(2):178-85
- (24) Xu W, Caracciolo B, Wang HX et al. Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes. *Diabetes.* 2010; 59 (11):2928-35
- (25) Lo J, Wang YJ, Zhang et al. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology,* 2001; 76 (17):1485-91
- (26) McCarten JR. Clinical evaluation of early cognitive symptoms. *Clin Geriatr Med.* 2013 Nov; 29(4):791-807
- (27) Lin, JS.; O'Connor, E.; Rossom, R.; Perdue, LA.; Burda, BU.; Thompson, M.; Eckstrom, E. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the US Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013. Evidence Report No. 107. AHRQ Publication No. 14-05198-EF-1

- (28) Ostrosky-Solís, Ardila A, Roselli M. NEUROPSI: a brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *J Int Neuropsychol Soc.* 1999 Jul; 5(5):413-33
- (29) Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA et al. Studies of illness in the aged. The index of ADL: A standardized measure of biological and psychological function. *JAMA.* 1963 Sep 21;185:914-9
- (30) Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969 Autumn;9(3):179-86
- (31) Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA.* 2014 Dec 17; 312(23):2555-61
- (32) Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: “There's got to be a happy medium”. *JAMA.* 2010; 304(14):1592–1601.
- (33) Donnelly J, Budohoski KP, Smielewski P, Czosnyka M. Regulation of the cerebral circulation: bedside assessment and clinical implications. *Crit Care.* 2016 May 5; 20 (1): 129.
- (34) Ursino M, Lodi CA. A simple mathematical model of the interaction between pressure and cerebral hemodynamics. *J Appl Physiol.* 1997; 82:1256-69
- (35) Roy CS, Sherrington CS. On the regulation of the blood-supply of the brain. *J Physiol.* 1890;11:85-158
- (36) Piechnik SK, Czosnyka M, Richards HK, Whitfield PC, Pickard D. Cerebral venous blood outflow: a theoretical model based on laboratory simulation. *Neurosurgery.* 2001; 49:1214-22
- (37) Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83:1140-4
- (38) Ainslie PN, Duffin J. Integration of cerebrovascular CO₂ reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement and interpretation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296:R1473-95

- (39) Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, Macvicar BA, Newman EA. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*.2010;468-232-43
- (40) Phillips AA, Chan FHN, Mu M, Zheng Z, Krassioukov AV, Ainslie PN. Neurovascular coupling in humans: physiology, methodological advances and clinical implications. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Apr;36(4):647-64
- (41) Bor Sheng Shu E, Kita WS, Fiueriedo EG, Paiva WS, Fonoff ET, Teixeira MJ, Parenai RB. Cerebral Hemodynamics: concepts of clinical importance. *Arq Neuropsiquiatr*.2012 May; 70(5):352-6
- (42) Lanfranchi PA, Somers VK. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*.2002; 283:R815-26
- (43) Peterson EC, Wang Z, Britz G. Regulation of cerebral blood flow. *Int J Vasc Med*. 2011;2011:823525
- (44) L. Edvinsson, E. MacKenzie, and J. McCulloch, *Cerebral Blood Flow and Metabolism*, Raven Press, New York, NY, USA, 1993.
- (45) M. J. Davis, J. A. Donovan, and J. D. Hood, "Stretch-activated single-channel and whole cell currents in vascular smooth muscle cells," *American Journal of Physiology*, vol. 262, no. 4, pp. C1083–C1088, 1992
- (46) Lucas SJ, Tzeng YC, Galvin SD, Thomas KN, Ogoh S, Ainslie PN. Influence of changes in blood pressure on cerebral perfusion and oxygenation. *Hypertension*. 2010 Mar; 55(3):698-705
- (47) Borgstrom L, Johansson H, Siesjo BK. The influence of acute normovolemic anemia on cerebral blood flow and oxygen consumption of anesthetized rats. *Acta Physiol Scand* 1975; 93:505-514
- (48) Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Caselli RJ, et al. Current

epidemiology of mild cognitive impairment and other predementia syndromes. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 633-44

- (49) Juárez- Cedillo T, Sánchez Arenas, Sánchez-Arenas R, Sánchez-García S, García- Peña C, Hsiung GY, Beattie BL, Jacova C. Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes in the Mexican population. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;34(5-6):271-81
- (50) Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani M-A, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4: 752-9.
- (51) Fromm A, Lundervold AJ, Moen G, Skulstad S, Thomassen L. A vascular approach to mild amnesic cognitive impairment: a pilot study. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2013;(196):73-6
- (52) Isordia-Martínez J, Góngora-Rivera F, Villareal-Garza E, Soto-Álvarez A, Espinosa-Ortega M. Asociación entre el deterioro cognitivo leve y la vasoreactividad cerebral por ultrasonido Doppler transcraneal en adultos mayores de 60 años. *Rev Mex Neuroci*. Enero-Febrero;2014;15(1):23-30
- (53) Anzola GP, Galluzzi S, Mazzucco S, Frisoni GB. Autonomic dysfunction in mild cognitive impairment: a transcranial Doppler study. *Acta Neurol Scand*: 2011: 124: 403–409.
- (54) Viticchi G, Falsetti L, Vernieri F, Altamura C et al. Vascular predictor of cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging* 33 (2012) 1127.e1-1127.e9
- (55) Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O et al. Development and validation of a geriatric depression scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982; 17(1):37-49
- (56) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res*. 1975 Nov; 12(3):189-98
- (57) Morris JC. The clinical dementia rating (CDR):current version and scoring rules. *Neurology*. 1993 Nov; 43(11):2412-2

- (58) Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA et al. Studies of illness in the aged. The index of ADL: A standardized measure of biological and psychological function. JAMA. 1963 Sep 21;185:914-9
- (59) Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist. 1969 Autumn;9(3):179-86
- (60) Feggy Ostrosky (2017) *Guia para el diagnóstico neuropsicológico*, disponible en: http://feggylab.mex.tl/972159_libros.html (Acceso: 3 Julio 2017).
- (61) Sabayan B, Jansen S, Oleksik AM, van Osch MJ. Cerebrovascular hemodynamics in Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis of transcranial Doppler studies. Ageing Res Rev. 2012 Apr; 11(2):271-7
- (62) Anzola GP, Galluzi S, Mazzucco S, Frisoni B. Autonomic dysfunction on mild cognitive impairment: a transcranial doppler study. Acta Neurol Scand.2011 Dec;126(6):403-9
- (63) Fierstra J, Sobczyk O, Battisti-Channonney A, Mandell DM. Measuring cerebrovascular reactivity: what stimulus to use?. J Physiol. 2013 Dec 1;591(23):5809-21
- (64) Ruitenbergh A, den Heijer T, Bakker SL, van Swieten JC, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. Ann Neurol. 2005;57(6):789-94.
- (65) Isordia M, Góngora F, Villareal E, Soto A, Espinoza M. Asociación entre el deterioro cognitivo leve y la vasorreactividad cerebral por ultrasonido doppler transcraneal en adultos mayores de 60 años. Rev Mex Neuroci 2014; 15(1):23-30
- (66) Raz L, Knoefel J, Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of demencia. J Cereb Blood Flow Metab.2016 Jan; 36(1):172-86
- (67) Purkayastha S, Farzaneh S. Cerebral hemodynamics and the aging brain. IJCNMH 2014; 1(Suppl. 1):S07
- (68) Novak V. Cognition and Hemodynamics. Curr Cardiovasc Risk Rep. 2012 Oct; 6(5):380-

- (69) Richiardi J, Monsch AU, Haas T, Barkhof F et al. Altered cerebrovascular reactivity velocity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2015 Jan; 36(1):33-41
- (70) Zhang X, Zhou K, Wang R, Cui J et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1alpha)-mediated hypoxia increases BACE1 expression and beta-amyloid generation. *J Biol Chem*. 2007 Apr 13; 282(15):10873-80
- (71) Kidwell CS, el-Saden S, Livshits Z, Martin NA, Glenn TC, Saber JL. Transcranial doppler pulsatility indices as a measure of diffuse small-vessel disease. *J Neuroimaging*. 2001 Jul; 11(3):229-35
- (72) Hays CC, Zlatar ZZ, Wierenga CE. The utility of cerebral blood flow as a biomarker of preclinical Alzheimer's disease. *Cell Mol Neurobiol*. 2016 Mar; 36(2):167-79

12. ANEXOS

ANEXO 1: Hoja de informe para participar en proyecto de investigación

HOJA DE INFORME PARA PARTICIPAR EN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

México DF. _____ de _____ del _____

Usted padece Deterioro Cognoscitivo Leve, que es un padecimiento caracterizado por alteración/pérdida de la memoria. Por ello, se le ha invitado a participar en el estudio "**Cambios en la Reactividad Vascular Cerebral en Adultos Mayores Mexicanos con Deterioro Cognitivo Leve y**

Demencia". El objetivo del estudio es obtener una prueba que pueda servir como una herramienta en el diagnóstico del problema de memoria que usted Presenta.

No representa ningún riesgo para Usted, es un estudio no invasivo, no tiene efectos secundarios, y consiste en realizar un ultrasonido de las arterias de su cerebro, y que se realiza mediante la colocación de un transductor por arriba de su oído; no produce dolor y tiene una duración aproximada de veinte minutos. Durante el estudio, se le solicitara que detenga la respiración durante 20 a 30 segundos, para obtener el registro de las arterias de ambos lados de su cabeza. Se realizará un ultrasonido de manera inicial y otro a los doce meses.

También comprende, la realización de una evaluación neuropsicológica, de manera inicial y una segunda evaluación a los doce meses. Esta evaluación consiste en pruebas simples de memoria, las cuales se realizan por una neuropsicóloga, y que tienen una duración de aproximadamente sesenta minutos y no tiene ningún efecto adverso para usted.

Usted tiene la libertad de realizar cualquier pregunta con respecto al estudio, así como recibir una respuesta que aclare cualquier duda que exista respecto al estudio. Los investigadores nos comprometemos a mantener de manera confidencial los resultados de esta investigación. Así mismo, Usted tiene la libertad de participar o declinar su participación, y en el caso de participar, retirarse en cualquier momento del estudio, sin perder sus beneficios como paciente del Instituto o ser penalizado.

También le informamos, que el estudio podría terminar, sí se cumple el número de pacientes o sí se obtienen los resultados esperados en un menor tiempo. Su participación en el estudio no tendrá ningún costo para Usted.

La Dra. Sara Gloria Aguilar Navarro, Investigador a cargo del proyecto, puede responder cualquier pregunta o duda respecto a la investigación al Teléfono 54870900 ext. 2258 (Departamento de Geriátría).

ANEXO 2: Carta de consentimiento informado

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México D.F. _____ de _____ del _____

Yo, _____ estoy enterado del proyecto "**Cambios en la Reactividad Vascular Cerebral en Adultos Mayores Mexicanos con Deterioro Cognitivo Leve y Demencia**". Notifico que he recibido información clara y por escrito del proyecto, que me han sido aclaradas todas mis dudas, y que conozco los riesgos y beneficios de mi participación en el estudio, por lo cual acepto participar de manera voluntaria. Así mismo, he recibido información sobre la confidencialidad de la investigación, que puedo retirarme de la misma sin perder mis beneficios como paciente del Instituto.

Nombre y firma del participante o su representante legal

Nombre y firma de testigo

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del Investigador

Fecha del Consentimiento

Fecha en la que se obtuvo el consentimiento informado
