



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE ADULTOS MAYORES CON TRASTORNO
NEUROCOGNITIVO QUE CUENTAN CON DETERMINACIÓN DEL GENOTIPO DE
LA APOLIPOPROTEÍNA E (APO E)**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN GERIATRIA**

P R E S E N T A :

CITLALLI ARACELI RAMIREZ VILLAGRÁN

ASESOR DE TESIS

DRA. LEONOR ELIA ZAPATA ALTAMIRANO
MEDICA ADSCRITA AL SERVICIO DE GERIATRIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

Ciudad de México, Julio de 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.

Tabla de Contenido

| | |
|---|------------------------------|
| INDICE DE TABLAS | 2 |
| INDICE DE FIGURAS | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| INDICE DE GRAFICAS | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| AGRADECIMIENTOS | 3 |
| RESUMEN ESTRUCTURADO | 4 |
| 1. ANTECEDENTES | 5 |
| TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MAYOR..... | 8 |
| TRASTORNO NEUROCOGNITIVO LEVE..... | 14 |
| FACTORES DE RIESGO..... | 17 |
| APOPROLIPOPROTEÍNA E..... | 22 |
| 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 24 |
| 3. PREGUNTA DE INVESTIGACION | 24 |
| 4. JUSTIFICACIÓN | 25 |
| 6. METODOLOGÍA | 25 |
| 6.1. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO..... | 25 |
| 6.2. POBLACIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA..... | 25 |
| 6.3. DEFINICIÓN DE LOS LAS VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS | 26 |
| 6.4. PROCEDIMIENTO..... | 27 |
| 6.5. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES..... | 28 |
| 6.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... | 28 |
| 6.7. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD..... | 28 |
| 6.8. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS..... | 28 |
| 6.9. RECURSOS DISPONIBLES..... | 28 |
| 7. RESULTADOS | 29 |
| 8. DISCUSIÓN | 38 |
| CONCLUSIONES | 41 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA | 42 |

INDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| TABLA 1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL DSM-5 TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MAYOR | 9 |
| TABLA 2 CLASIFICACIÓN DEL DSM-5 DEL TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MAYOR | 13 |
| TABLA 3 CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL DSM-5 TRASTORNO NEUROCOGNITIVO LEVE | 15 |
| TABLA 4 CLASIFICACIÓN8 DSM-5 DEL TRASTORNO NEUROCOGNITIVO LEVE | 16 |
| TABLA 5 DEFINICION DE VARIABLES | 26 |
| TABLA 6 CARACTERIZACION GENERAL DE PACIENTES | 29 |
| TABLA 7 CARACTERIZACION DE PACIENTES POR GENOTIPO DE APOLIPOPROTEINA E | 30 |
| TABLA 8 GRADO DE DETERIORO COGNITIVO AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO | 30 |
| TABLA 9 CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON RESPECTO A PRUEBAS DE RENDIMIENTO COGNITIVO | 31 |
| TABLA 10 PACIENTES CON EFERMEDADES CRONICO-DEGENERATIVAS | 31 |
| TABLA 11 COMPARACION DE CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS Y CLINICAS POR RENDIMIENTO COGNITIVO | 34 |
| TABLA 12 COMPARACIN DE GENOTIPO DE APO E CON RENDIMIENTO COGNITIVO | 35 |
| TABLA 13 CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES DE ACUERDO AL GENOTIPO DE APO E | 37 |

INDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| FIGURA 1 MODELO DE LA ESTRUCTURA DE APOE 3 Y APO E4..... | 23 |
| FIGURA 2 MODELO DE DAÑO NEURONAL INDUCIDO POR UN AUMENTO DE LA EXPRESION DE APO E4..... | 23 |

INDICE DE GRAFICAS

| | |
|--|---|
| GRÁFICA 1 POBLACIÓN MEXICANA POR GRUPO DE EDAD 1950-2050 | 6 |
| GRÁFICA 2 PREVALENCIAS AJUSTADAS PARA LA DEMENCIA EN MÉXICO | 7 |
| GRÁFICA 3 PREVALENCIAS DE DETERIORO COGNOSCITIVO NO DEMENCIA Y DEMENCIA EN MÉXICO | 7 |
| GRÁFICA 4 PROYECCIÓN DEL NÚMERO DE PERSONAS AFECTADOS POR DEMENCIA EN MÉXICO, 2010-2050. . | 8 |

AGRADECIMIENTOS

Me complace utilizar estas líneas para expresar todo el agradecimiento al culminar esta etapa, específicamente a Dios, por hacer posible la conclusión de este proyecto y por sus bendiciones.

A mis padres por su apoyo implícito en cada día, consejos y todo el amor que se manifiesta y expresa en sus acciones y palabras.

A mis hermanas por estar conmigo, y formar parte de mi soporte en situaciones difíciles, por representar la fortaleza de la familia.

A mis sobrinos, por recordarme la alegría como algo perenne indispensable en el disfrute de la vida, la simplicidad de una sonrisa, y la fuerza y el coraje con el que es necesario vivir.

A la dra. Leonor Elia Zapata Altamirano, asesora de este proyecto, gran maestra durante mi formación en la geriatría, y amiga, gracias por su apoyo, invaluable enseñanzas en el campo de la geriatría y en cuestiones de la vida, muchas gracias por su paciencia y por compartir todo lo aprendido.

A todos mis maestros, la dra Lucina Blanco, Laura Gutiérrez, Carmen Candelas, al Dr. Ciro Domingo, y dr Lorenzo García, cada uno participo en diferente manera y de modo muy particular en mi formación como Geriatra, gracias por todas sus enseñanzas, con las cuales forman y formaran siempre parte de mi trayecto no solo como médico especialista, sino también como persona.

A la dra Leticia Lino Pérez, por transmitirme su fuerza y por su gran apoyo durante mi formación, magnífico ejemplo de mujer y de valor, no solo en la medicina, agradecimiento infinito.

A mis compañeros y en especial a mis amigos, gratitud y cariño por ofrecerme su apoyo.

Y a todas las personas y los pacientes sobre todo, que formaron parte de estos años de preparación y me ayudaron a alcanzar esta meta académica.

RESUMEN ESTRUCTURADO

- **Planteamiento del problema**

La transición demográfica y el envejecimiento poblacional involucran un aumento de la incidencia y prevalencia de enfermedades crónicas, incluyendo las enfermedades neurodegenerativas, que destacan por afectar el entorno social del paciente, y sus familiares por el daño moral, físico y económico sobre el núcleo familiar, considerando su repercusión sobre la funcionalidad y la calidad de vida del paciente, ya que se acompañan de cambios en la personalidad y la conducta, llegando en etapas avanzadas a causar dependencia total, propiciando la presentación de sobrecarga del cuidador, con aumento del uso de los servicios sanitarios y necesidades de cuidado a largo plazo; por lo que se ha llegado a considerar a los trastornos neurocognitivos como una enfermedad de la sociedad, siendo reconocida desde el 2008 por la OMS como una prioridad de la salud pública.

Se considera que las demencias degenerativas surgen de la interacción de varios factores genéticos asociados y otros ambientales. Actualmente se considera un fuerte riesgo genético: el ser portador de uno o dos alelos $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E (Apo E), sin embargo, los factores ambientales pueden tener influencia sobre el momento de la expresión clínica de los síntomas, aunque no influyan sobre la presencia o ausencia global de la patología, puesto que contribuyen a la reserva cerebral, o cognitiva. Hay pocos estudios en población mexicana en los que se ha determinado la frecuencia del genotipo $\epsilon 4$ de la Apo E y su asociación con el trastorno neurocognitivo, por lo que no contamos con información suficiente para conocer la influencia genética como factor de riesgo para el desarrollo de trastornos neurocognitivos en población mexicana

A nivel internacional se han reportado estudios en los que se establece el alelo $\epsilon 4$ de la Apo E como factor de riesgo para el trastorno neurocognitivo mayor debido a la Enfermedad de Alzheimer, y en menor grado también para otro tipo de etiologías, como es la enfermedad vascular cerebral y por cuerpos de Lewy, asociándose también a un aumento de mortalidad; sin embargo el ser portador del alelo no es condición suficiente ni necesario para presentar demencia, en una persona no se tiene por que cumplir lo que ocurre en una población en particular. En el Hospital General de México a pesar de que se atienden cada vez más adultos mayores con trastorno neurocognitivo, conocemos poco acerca de las características clínicas y de la prevalencia del genotipo E4 de la Apo E.

Objetivos: Conocer las características clínicas de los adultos mayores con trastorno neurocognitivo que cuentan con determinación del genotipo de Apo E.

Metodología: Estudio observacional, retrospectivo, en el que se revisarán expedientes de pacientes que acudieron a valoración del estado mental al servicio de Geriatria y que cuentan con determinación del genotipo de la Apo E, que formaron parte del proyecto titulado "Correlación del grado de deterioro cognoscitivo de origen vascular con la latencia de los potenciales evocados auditivos P300 en adultos mayores", con número de registro DI/12/110/04/061.

Estrategia estadística: Para las variables cuantitativas, se utilizarán medidas de tendencia central y dispersión. Para las variables cualitativas, se utilizarán frecuencias y proporciones. Se realizarán las pruebas de T de student y Chi cuadrada para determinar las diferencias.

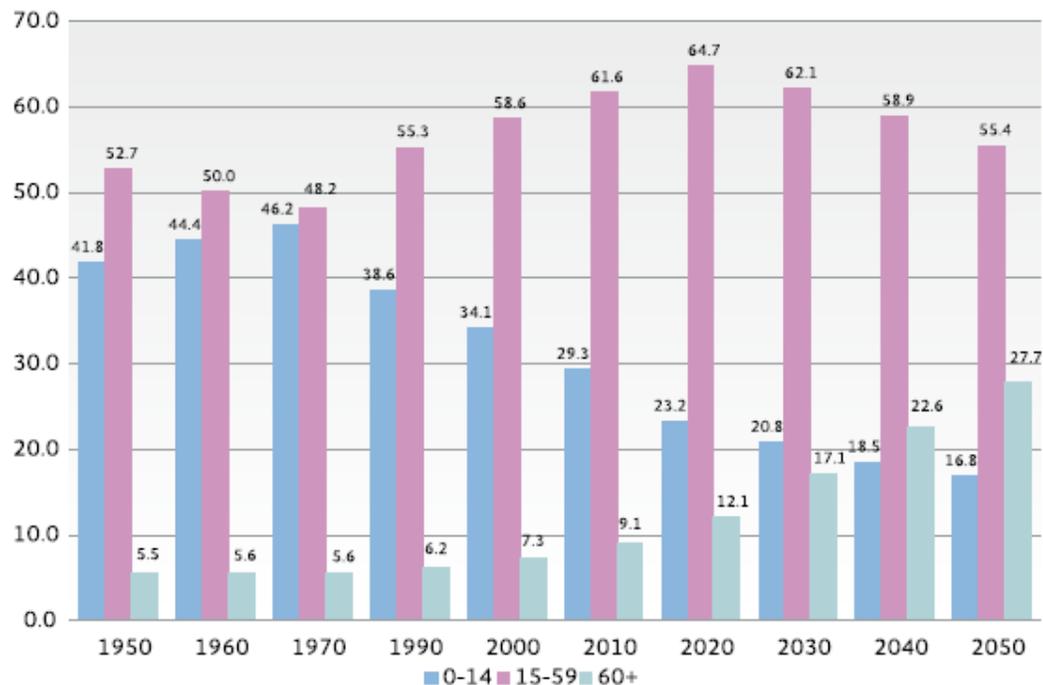
PALABRAS CLAVE: TRASTORNO NEUROCOGNITIVO, APO E, MEXICO

1. Antecedentes

La mejoría en la atención en salud durante el último siglo ha traído como consecuencia un aumento en la esperanza de vida, lo cual, en conjunto con la disminución de la tasa de natalidad, se traduce en un envejecimiento acelerado de la población a nivel mundial y un incremento de personas con enfermedades no transmisibles, incluida la demencia. Las proyecciones de prevalencia e incidencia indican que el número de personas con demencia continuara creciendo, principalmente entre los más ancianos, y que los países en proceso de transición demográfica son los que experimentaran el mayor número de casos. Se ha estimado que a nivel global en el 2010 vivían 35.6 millones de personas con demencia y se prevé que esta cifra se duplicara cada 20 años, alcanzando 65.7 millones en el 2030; anualmente el número total de nuevos casos de demencia en el mundo es de 7.7 millones, lo que significa un nuevo caso cada 4 segundos. La alta prevalencia a nivel mundial y el impacto económico de la demencia en las familias, los cuidadores y las comunidades, así como el estigma y la exclusión social asociados, plantean un importante reto para la salud pública, por lo que desde el 2008 la Organización mundial de la salud incluyo la demencia como una afección prioritaria. (1, 2, 3)

En la actualidad hay más de 10 millones de adultos mayores de 60 años y más en México, superando la cantidad de niños menores de 5 años, y las proyecciones indican que el envejecimiento demográfico es irreversible. En este contexto, una amenaza a la salud y a la autonomía de los ancianos es la discapacidad, siendo la depresión y la demencia los principales factores que contribuyen (1). La discapacidad en las actividades de la vida diaria tiene un fuerte efecto negativo en la calidad de vida en las personas mayores y es uno de los componentes más importantes de la vía causal que conduce a la institucionalización y mortalidad (1 ,4)

Gráfica 1 POBLACIÓN MEXICANA POR GRUPO DE EDAD 1950-2050

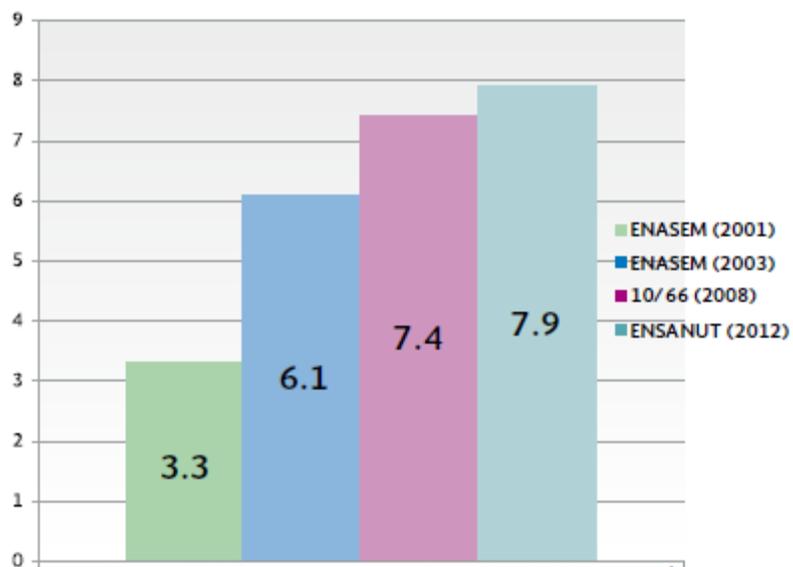


Fuente: González González C y Ham Chande R. Datos obtenidos del INEGI y de los Censos de Población 1950 - 1970, 1990, 2000 y 2010 así como de las Proyecciones Nacionales de Población. México 2013.

De acuerdo a ENSANUT 2012 la prevalencia de demencia es del 7.9 %, y del 7.3% para deterioro cognitivo. Se estima que existen 800 000 personas afectadas en el país, con una elevación esperada del número de mexicanos afectados por demencia para el 2050 de más de 3 millones, por lo que se espera un impacto severo en los sistemas de salud, económico y social.

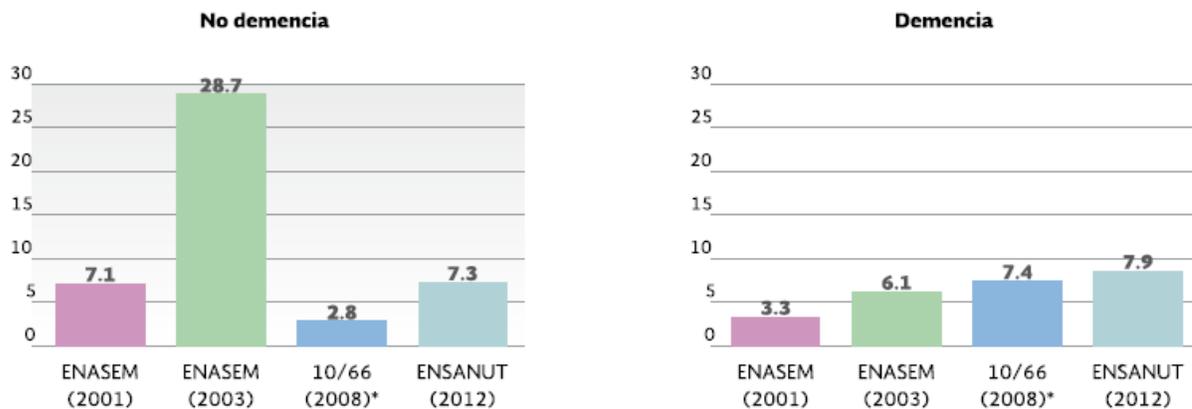
El impacto del trastorno neurocognitivo mayor se produce directamente sobre el paciente, pero tiene una enorme repercusión sobre su entorno social y causa un gran daño moral, físico y económico sobre el núcleo familiar. En este sentido la demencia es un problema de todos, y debe ser abordada como una verdadera enfermedad de la familia, y como una enfermedad de la sociedad. (2)

Gráfica 2 PREVALENCIAS AJUSTADAS PARA LA DEMENCIA EN MÉXICO



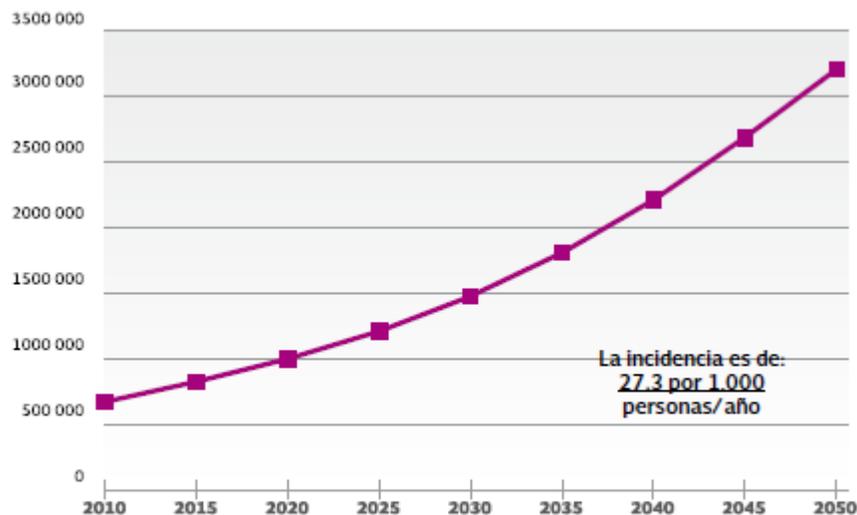
Fuente: Sosa AL. 2013. Encuesta Nacional de Salud y Envejecimiento en México (ENASEM); Grupo de expertos en demencia 10/66 ADI; Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, (ENSANUT), México.

Gráfica 3 PREVALENCIAS DE DETERIORO COGNOSCITIVO NO DEMENCIA Y DEMENCIA EN MÉXICO



Fuente: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Instituto Nacional de Salud Pública. México. ENASEM, 10/66, ENSANUT

Gráfica 4 PROYECCIÓN DEL NÚMERO DE PERSONAS AFECTADOS POR DEMENCIA EN MÉXICO, 2010-2050



Fuente: Sosa AL., et al. Grupo de Investigación 10/66, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" y la Organización Internacional sobre la Enfermedad de Alzheimer (ADI, por sus siglas en inglés) 2012.

Graficas tomadas de: " Plan de acción Alzheimer y otras demencias, México, 2014" (INGER)

TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MAYOR

El trastorno neurocognitivo mayor es un síndrome clínico pluripatológico caracterizado por un déficit cognitivo que supone un deterioro respecto a un nivel previo y que afecta de manera significativa el rendimiento laboral y social, pudiendo acompañarse de cambios en la personalidad y en la conducta. El diagnóstico es fundamentalmente clínico (3), habiéndose desarrollado para ello diversos criterios diagnósticos a lo largo del tiempo: previamente los más empleados eran los del DSM IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) los cuales exigían la afección significativa de la memoria, haciéndolos más útiles para demencia por enfermedad de Alzheimer que para otros subtipos, por lo cual se desarrollaron otros criterios como los del *National Institute on Aging y la Alzheimer's Association* (NIA-AA), en el 2011, y la propuesta de definición de demencia del Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias (GENCD), de la Sociedad Española de Neurólogos (SEN), en el 2009, donde establecen la necesidad de afectación de dos esferas cognitivas sin necesidad de

que la memoria sea una de ellas (5). Los más recientes son los criterios del DSM-5, modificando sustancialmente sus criterios con respecto a la versión anterior, donde se sustituye el término de demencia por el concepto de “trastorno neurocognitivo”, dividiéndose en 3 categorías, delirium, trastorno neurocognitivo menor y trastorno neurocognitivo mayor, estableciéndose el diagnóstico de trastorno neurocognitivo mayor y menor, con la afección de uno o más dominios cognitivos, sin necesidad de que la memoria sea una de ellas, diferenciándose entre ellos en función de la intensidad de los síntomas y su repercusión sobre la funcionalidad del paciente. (6,7).

Para fines de este proyecto se utilizarán los criterios del DSM-5.

Tabla 1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL DSM-5 TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MAYOR

| |
|--|
| <p>A. Evidencia de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos, basadas en:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva y 2. Un deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa. |
| <p>B. Los déficits cognitivos interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas (es decir, por lo menos necesita asistencia con las actividades instrumentales complejas de la vida diaria como pagar facturas o cumplir con los tratamientos)</p> |
| <p>C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un <i>delirium</i></p> |
| <p>D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej. trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).</p> |

Las áreas cognitivas a valorar son fundamentalmente (6):

1. Atención compleja:

- a. Atención continua, mantenimiento de la atención a lo largo del tiempo (por ejemplo: pulsando un botón cada vez que se oye una señal acústica o durante un periodo de tiempo)
- b. Atención selectiva: mantiene la atención a pesar de los estímulos externos, y los factores de distracción; debe escuchar cifras y letras que se leen, pero se le pide que cuente solo las letras.
- c. Atención dividida: realizar dos tareas al mismo tiempo; dar golpecitos rápidos, a la vez a la vez que se aprende una narración que se lee.
- d. Velocidad de procesamiento: se puede cuantificar cronometrando cualquier tarea; tiempo para agrupar bloques de un tipo determinado, tiempo para asociar símbolos con números, velocidad de respuesta, como la velocidad con que se cuenta o en series de tres).

2. Funciones ejecutivas:

- a. Planificación: Puede encontrar la salida de un laberinto, interpretar una secuencia de imágenes, o una disposición de objetos.
- b. Toma de decisiones; realización de tareas que valoran el proceso de decisión ante alternativas diversas (apuestas simuladas).
- c. Memoria de trabajo, capacidad para retener la información durante un periodo de tiempo breve y manipularla (sumar una lista de números o repetir una serie de números o de palabras hacia atrás).
- d. Retroalimentación/utilización de los errores: capacidad de aprovechar la retroalimentación para deducir las reglas, para resolver un problema.
- e. Inhibición o hábitos predominantes, capacidad para escoger un solución más compleja y que requiere más esfuerzo para ser correcta (mirar en la dirección contraria a la que indica una flecha,

decir el color de las letras de una palabra en lugar de la propia palabra).

- f. Flexibilidad mental, capacidad para alternar entre dos conceptos, tareas o reglas de respuesta (de números a letras, de respuesta verbal a pulsar una tecla, de sumar números a ordenarlos, de ordenar objetos por tamaño a ordenarlos por color).

3. Aprendizaje y memoria:

- a. Memoria inmediata, capacidad para repetir una lista de palabras o de números (a veces se incluye en memoria de trabajo en función ejecutiva).
- b. Memoria reciente, valora el proceso de codificar información nueva, (listas de palabras, una narración breve o un diagrama). Los aspectos de la memoria reciente que se pueden comparar son el recuerdo libre (se pide a la persona que recuerde el máximo número posible de palabras, diagramas o elementos de una narración), el recuerdo evocado (con pistas), y memoria de reconocimiento (con preguntas concretas).
- c. Otros aspectos que pueden evaluarse con la memoria semántica, (recuerdos de hechos), memoria autobiográfica (recuerdos de episodios personales o de personas), y el aprendizaje implícito (de procedimientos, aprendizaje inconsciente de habilidades).

4. Lenguaje:

- a. Lenguaje expresivo, nombres confrontados (identificación de objetos o imágenes), fluidez semántica (citar el máximo número posibles de elementos de una categoría semántica) o fonemica (palabras que empiecen con la misma letra en 1 minuto)
- b. Gramática y sintaxis, omisiones o uso incorrecto de artículos, preposiciones, verbos auxiliares.

- c. Lenguaje receptivo, comprensión (definición de palabras y señalar objetos con estímulos animados e inanimados; realizar acciones o actividades según órdenes verbales).

5. Habilidades perceptuales motoras:

- a. Percepción visual: tareas de percepción sin movilidad como el reconocimiento facial, que requiere la identificación o la coincidencia de imágenes.
- b. Habilidad visoconstructiva; Construcción de elementos que requieren una coordinación entre las manos y la vista, como dibujar, copiar o hacer construcciones de bloques.
- c. Habilidades perceptuales motoras: integrar la percepción con un movimiento que tenga una finalidad (insertar bloques en un tablero de formas sin ayudas visuales, insertar rápidamente uso palitos en un tablero perforado).
- d. Praxis: integridad de movimientos aprendidos como la capacidad de imitar gestos (decir adiós), o el uso de objetos a demanda (“muéstrame como usarías un martillo”).
- e. Gnosis: integridad perceptual de la conciencia y el reconocimiento, como reconocimiento de caras y colores.

6. Reconocimiento social:

- a. Reconocimiento de emociones: identificación de la emoción en imágenes de caras que representan diversas emociones tanto positivas como negativas.
- b. Teoría de la mente; capacidad para considerar el estado mental de la otra persona (pensamientos, deseos, intenciones), o su experiencia. (fichas con preguntas para obtener información sobre el estado mental del individuo retratado como por ejemplo, “¿Por qué esta triste el niño?”).

Una vez diagnosticado el trastorno neurocognitivo mayor, se señala además, si hay o no alteración del comportamiento clínicamente significativo (síntomas psicóticos, alteración del estado de ánimo, agitación, apatía, u otros síndromes comportamentales). Y se especifica la gravedad del deterioro cognitivo mayor dividiéndolo en:

- a. Leve: Dificultades con las actividades instrumentales cotidianas, por ejemplo, tareas del hogar, gestión del dinero.
- b. Moderado: dificultades con las actividades cotidianas (comer, vestirse)
- c. Grave: totalmente dependiente

Clasificación

De forma habitual se distingue entre demencias corticales, subcorticales y cortico-subcorticales, en función de las estructuras afectadas de manera predominante. La diferencia clínica fundamental reside en la presencia de trastornos motores, que en las demencias subcorticales están prácticamente siempre presentes y pueden preceder al trastorno cognitivo. El perfil de la alteración cognitiva suele también variar, predominando en las formas subcorticales el enlentecimiento y la función ejecutiva, frente a los clásicos síntomas de afasia apraxia-agnosia y amnesia de las demencias corticales (4). Sin embargo, la demencia es un síndrome con múltiples causas, siendo el criterio etiológico el más empleado a efectos de los subtipos especificados en el DSM-5

Tabla 2 CLASIFICACIÓN DEL DSM-5 DEL TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MAYOR

| Subtipo etiológico | Subtipo etiológico |
|---|-------------------------------------|
| Enfermedad de Alzheimer | Infección por VIH |
| Degeneración del lóbulo frontotemporal | Enfermedad por priones |
| Enfermedad con cuerpos de Lewy | Enfermedad de Parkinson |
| Enfermedad vascular | Enfermedad de Huntington |
| Traumatismo cerebral | Debido a otra afección medica |
| Inducido por sustancias/ medicamentos | Debido a etiologías múltiples |
| Debido a etiologías múltiples | Trastorno cognitivo no especificado |

Como se puede observar por lo antes comentado, han ido cambiando constantemente los criterios diagnósticos para demencia, por lo que consideramos necesario especificar que para fines de este trabajo tomamos en cuenta los criterios de diagnóstico y clasificación propuestos por el DSM-5.

TRASTORNO NEUROCOGNITIVO LEVE.

El trastorno neurocognitivo leve es la expresión de una enfermedad neurodegenerativa incipiente, que puede concluir en trastorno neurocognitivo mayor, es extremadamente heterogénea y puede coexistir con otra enfermedad sistémica, neurológica o psiquiátrica, que pueda causar déficit cognitivo. Adicional a esto la información obtenida de estudios desarrollados en la comunidad han mostrado gran variabilidad en la progresión de deterioro cognitivo a demencia, permaneciendo en ocasiones como una entidad estable, inclusive que mejora con el tiempo, en otras ocasiones se ha manifestado como recurrencia en personas que ya habían recuperado la cognición previa, y eventualmente llegan a desarrollar un trastorno neurocognitivo mayor. (8)

El trastorno cognitivo leve, abarca diferentes síndromes que incluyen déficit cognitivo respecto a un estado previo pero que no es lo suficientemente intenso como para ser considerado un trastorno neurocognitivo mayor; se ha utilizado para referirnos al estadio intermedio entre los cambios cognitivos normales de envejecimiento y un trastorno neurocognitivo mayor; se considera tanto como un estado inicial en el proceso demencial, como una entidad independiente, radicando su importancia en que es un factor de alto riesgo para demencia. (3,9, 10, 11)

El término de trastorno neurocognitivo leve, se utiliza para definir lo que previamente se conoció como deterioro cognitivo leve, término que surgió por primera vez a finales de 1980`s, en investigaciones clínicas de envejecimiento y demencia, al detectarse personas que no presentaban demencia, pero que tampoco eran cognitivamente normales, así surgió la observación de un estadio

intermedio entre los cambios cognitivos propios del envejecimiento y demencia. El término fue usado por primera vez por Reisberg y colaboradores en la Universidad de Nueva York, definiendo deterioro cognitivo leve en términos de la escala de GDS 3, (11), cambiándose el término a trastorno neurocognitivo leve en el DSM-5.

Inicialmente, los criterios para deterioro cognitivo leve seguían dos modelos conceptuales: uno asociado únicamente a déficit de memoria, y otro con afección de memoria y otros dominios cognitivos. Como se ha de destacar la mayoría de los criterios desarrollados posteriormente requerían la afección de memoria. Sin embargo, algunos clínicos notaron que la definición centrada en la alteración de la memoria, restringía el término, ya que no abarcaba otros problemas cognitivos que también afectaban al adulto mayor. Por lo cual la Asociación internacional de Psicogeriatría y la OMS, propusieron el término de deterioro cognitivo asociado a la edad, para describir a personas con deterioro cognitivo con afección en las otras esferas. En adición a esto, estudios longitudinales han reportado que pacientes con deterioro cognitivo leve con o sin afección en la memoria pueden progresar a demencia. (11)

Actualmente la definición de trastorno neurocognitivo leve se centra en la presencia de un funcionamiento neuropsicológico anormal, asociado a otros signos y síntomas, (6) de acuerdo a los criterios sugeridos por el DSM-5:

Tabla 3 CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL DSM-5 TRASTORNO NEUROCOGNITIVO LEVE

- | |
|--|
| <p>A. Evidencia de un declive cognitivo moderado comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basadas en:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva y 2. Un deterioro moderado del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa. |
| <p>B. Los déficits cognitivos no interfieren en la capacidad de independencia en las actividades cotidianas (p. ej., conserva las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o seguir los tratamientos, pero necesita hacer un mayor esfuerzo, o recurrir a</p> |

| |
|--|
| estrategias de compensación o de adaptación) |
| C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un <i>delirium</i> |
| D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia). |

CLASIFICACIÓN

En el DSM-5, el DCL se clasifica de acuerdo a su etiología probable (tabla 5), además de si se presenta sin alteración del comportamiento (si el trastorno cognitivo va acompañado de ninguna alteración del comportamiento clínicamente significativa) o con alteración del comportamiento (síntomas psicóticos, alteración del estado de ánimo, agitación, apatía u otros síntomas comportamentales).

Tabla 4 CLASIFICACIÓN8 DSM-5 DEL TRASTORNO NEUROCOGNITIVO LEVE

Etiología de DCL DSM-5

| | |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| Enfermedad de Alzheimer | Consumo de sustancias o medicamentos |
| Degeneración del lóbulo temporal | a. Infección por VIH |
| Enfermedad por cuerpos de Lewy | b. Enfermedad por priones |
| Enfermedad vascular | c. Enfermedad de Parkinson |
| Traumatismo cerebral | d. Enfermedad de Huntington |
| Etiologías múltiples | e. Otra afección médica |
| No especificado | |

Es importante destacar que no todas las personas que experimenten deterioro cognitivo especialmente en edad avanzada, van a desarrollar demencia, y algunas personas diagnosticadas con trastorno neurocognitivo leve no van a progresar a un trastorno neurocognitivo mayor. En un porcentaje importante de estos pacientes el deterioro cognitivo va a ser secundario a una etiología diferente de una enfermedad neurodegenerativa, como lo pueden ser la depresión, ansiedad, drogas, comorbilidades médicas, y otras condiciones tratables. (12)

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para trastorno neurocognitivo están divididos en modificables y no modificables. Los factores de riesgo no modificables o factores de riesgo genéticos, incluyen el ser portador del alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E, la edad y ser mujer. Se han sugerido múltiples factores de riesgo modificables, sin embargo, la evidencia no siempre es concluyente; se estima que aproximadamente en un tercio de los pacientes con trastorno neurocognitivo mayor debido a Enfermedad de Alzheimer de tipo esporádica, (tipo de demencia más frecuente en el mundo) es causada por 7 factores de riesgo modificables: bajo nivel de educación, inactividad física, tabaquismo, hipertensión y obesidad en la mediana edad, diabetes y depresión. Hay estudios que sugieren que una intervención a múltiples niveles, enfocándose en los factores de riesgo modificables, puede contribuir para mejorar o mantener el funcionamiento cognitivo en los adultos mayores. (13) Aunque hay un fuerte factor de riesgo genético, actualmente se considera que los factores ambientales pueden tener influencia sobre el momento de la expresión clínica de los síntomas, puesto que contribuyen a la reserva cerebral o cognitiva. (14-17).

Los pacientes que presentan trastorno neurocognitivo leve, tienen alto riesgo de desarrollar demencia comparativamente con el resto de la población, sin embargo, no todos los pacientes con DCL desarrollan demencia. Las variables que se han identificado que aumentan el riesgo de progresión son la edad avanzada, menor habilidad cognitiva, un mayor declive cognitivo y funcional, al igual como la presencia de síntomas neuropsiquiátricos, especialmente la depresión. (14, 18,19).Las cifras reportadas de progresión varían de acuerdo a la población de entre el 6 y el 16% al año. (11,20-23).

FACTORES DE RIESGO NO GENÉTICOS

Entre los factores modificables no genéticos en las etapas medias de la vida, la educación, las enfermedades vasculares, la dieta, el ejercicio y la actividad mental están vinculadas sistemáticamente al riesgo de sufrir demencia.

El bajo nivel educacional se asocia de forma consistente con incremento del riesgo de deterioro cognitivo y demencia. Existen múltiples explicaciones acerca de la asociación entre el bajo nivel intelectual y la demencia: 1) la educación produce un sesgo de selección, pues las personas con mayor educación pueden mostrar mejores rendimientos en las pruebas cognitivas; 2) la educación se relaciona con otros factores en la infancia y adolescencia como el nivel socioeconómico, nutrición, coeficiente de inteligencia y también de la vida adulta como ocupación, salud y mejores estilos de vida, y 3) la educación incrementa la reserva cognitiva y ofrece una potenciación a largo plazo e induce neuroprotección. (24)

Los mecanismos potenciales que explican la relación entre la hipertensión en la edad media y el aumento del riesgo de sufrir demencia incluyen aterosclerosis, lesiones de la sustancia blanca (indicativo de isquemia). Además de un aumento de placas neuríticas y ovillos en el neocórtex y el hipocampo, y atrofia hipocámpal y en la amígdala. El papel del colesterol en la patología de la demencia parece relacionado con el alelo $\epsilon 4$ apo E, que se asocia a un mal transporte y eliminación del colesterol sérico, además de un nivel elevado de colesterol puede llevar a la aterosclerosis lo que perjudica el flujo sanguíneo hacia el cerebro, y la aceleración de la neurodegeneración. Así mismo se ha demostrado que la diabetes mellitus tipo 2, la alteración de la secreción de insulina, la intolerancia a la glucosa, y la resistencia a la insulina aumentan el riesgo del desarrollo de demencia, identificándose 3 probables procesos interrelacionados: lesión vascular cerebral, que puede contribuir a isquemia; metabolismo alterado de las proteínas AB y tau, que lleva a la formación de placas neuríticas y ovillos; y por último un aumento de los factores inflamatorios y de las

especies reactivas de oxígeno. Así mismo se ha observado que la actividad física puede beneficiar la salud cognitiva mediante los beneficios observados en el sistema cardiovascular, que se extienden al sistema cerebrovascular, o mediante el incremento de la neurogénesis, la mejora de la citoarquitecturacerebral, (vasos sanguíneos, dendritas y microglia, y de las propiedades electrofisiológicas, el aumento de los factores de crecimiento cerebrales y una disminución de las placas amiloides (4, 13, 14).

FACTORES DE RIESGO GENETICOS

La identificación de genes que pueden influir en determinados rasgos biológicos y conductuales (fenotípicos) en individuos con deterioro cognitivo puede aportar valiosa información sobre la alteración cognitiva en sí misma y su evolución o historia natural. Como ejemplo de su mayor influencia, mencionaremos la Enfermedad de Alzheimer (EA), en la que se han descrito dos tipos de transmisión hereditaria:

1. En una pequeña proporción (reportada desde menor al 1% al 5%) de los casos se confirma una herencia mendeliana pura, monogénica autosómica dominante, en la que las personas que cumplen este criterio desarrollaran la Enfermedad por poseer una mutación dentro de su mapa genético, estas personas son denominadas como portadoras de la Enfermedad de Alzheimer familiar, se han identificado 3 genes responsables: la proteína precursora del amiloide B, (PPAB), las presenilinas 1 y 2 (PS1 Y PS2). La edad de inicio puede oscilar entre los 30 y 75 años, con una herencia autosómica dominante, y una penetrancia completa, salvo algunas excepciones.

2. Los trastornos de la mente y de la conducta que no responden a la transmisión con un patrón autosómico dominante, son la mayoría. Se encuadran dentro de las afecciones genéticamente complejas, bien por ser poligénicas, por presentar interacciones entre genes, o presentar otros tipos de influencias epigenéticas que determinaran si la enfermedad se padecerá o no (22, 25). Por

esta razón, la genética actual se está orientando hacia la detección de rasgos o afecciones en los que los genes tienen un papel menos drástico, de hecho, se buscan genes que en ningún caso son de forma aislada suficientes y necesarios para desarrollar un rasgo determinado (25)

En este momento podemos encontrar una serie de individuos que sin presentar clínica de Enfermedad de Alzheimer (EA) actual, es posible que la desarrollen en años posteriores o en las edades avanzadas de la vida. Estas personas pueden presentar marcadores de amiloidosis cerebral positivos, o bien ser portadores de algún otro factor de riesgo de EA (portador del alelo ϵ 4 de la Apolipoproteína E). No obstante, estos hallazgos pueden estar presentes hasta en el 30% de ancianos normales y en estos grupos poblacionales se ha detectado por estudios longitudinales, que un porcentaje importante acaba desarrollando EA (26). No obstante, el riesgo está todavía por determinarse a nivel individual y la susceptibilidad depende de otras muchas variables como: la edad del individuo, comorbilidad, la presencia o ausencia de otros factores de riesgo o protección como por ejemplo: hipertensión, tabaquismo, ejercicio, dieta, entrenamiento cerebral, nivel cultural, reserva cognitiva (capacidad de resistir las lesiones cerebrales manteniendo la función cognitiva), etc. A la presencia de estos factores de riesgo debemos añadir el acervo genético. La influencia genética en la EA de inicio tardío esta resaltada al momento de un único factor claro de susceptibilidad: la presencia de uno o dos alelos ϵ 4, en el gen de la apo E ϵ 4 (22, 25).

La presencia de estudios recientes, identifican hasta un 50% de enfermos en los sujetos muy ancianos, homocigotos para el apo ϵ 4, orientado hacia un tipo de herencia mendeliana de carácter semidominante, con un gen de penetrancia moderada. (25)

Si bien ningún modelo predictivo basado en múltiples marcadores genéticos ha sido debidamente validado en grandes muestras poblacionales con resultado positivo, es cierto que presentar una homocigosis para apo E ϵ 4 puede incrementar el riesgo de padecer EA hasta 14 veces, siendo necesario especificar que no se ha visto ligado únicamente a la EA, sino también a otro tipo de

demencias, además de que ser portador del alelo aumenta el riesgo de mortalidad en pacientes con demencia hasta duplicarlo en el grupo de 75 a 85 años (4,25, 26). Sin embargo, la presencia del alelo $\epsilon 4$, no es condición suficiente ni necesaria para padecer un trastorno neurocognitivo, además este riesgo se va atenuando conforme avanza la edad. (25)

Es necesario especificar que en una persona no se tiene por que cumplir necesariamente lo que ocurre en una población, y esto puede ser debido a múltiples factores relacionados con la variabilidad individual y en ambiente en el que se ha desarrollado y ha permanecido el sujeto a lo largo de su vida. Los aspectos epigenéticos pueden realmente influir en la expresión génica, por metilación o desmetilación de histonas y determinar directamente muchos aspectos relacionados con el aprendizaje y la memoria (25, 27, 28)

Tampoco podemos olvidar la plasticidad neural, la cual se mantiene incluso en poblaciones muy ancianas, y mediante los procesos de arborización dendrítica y sinaptogénesis puede influir de una manera notable en la aparición o en la velocidad de desarrollo de una afección neurodegenerativa, al igual que la presencia de un alelo $\epsilon 4$, puede ser un factor de riesgo para que aparezca la enfermedad, la estimulación de la plasticidad neural mediante el ejercicio mental puede ser un factor protector frente al deterioro cognitivo, este efecto se puede lograr de diversas formas como: actividades recreativas comunes, ejercicio físico, y modificando estilos de vida. (25, 29, 30).

Aunque la asociación entre deterioro cognitivo leve y apo E $\epsilon 4$, ha sido ampliamente investigada, y generalmente ha sido consistente, carece de una base genética fuerte, además de que la presencia de comorbilidades es una variable considerable en el trastorno neurocognitivo menor. (12)

Por todo lo anterior convendría especificar cuál es el papel que de la apo E.

APOPROLIPOPROTEÍNA E

Las HDL (lipoproteínas de alta densidad) plasmáticas, son principalmente apolipoproteína (apo) AI, apo A II, apo E, apo A IV y apo C, de las cuales la apo E es la principal apolipoproteína reguladora del metabolismo de lípidos a nivel del sistema nervioso central (SNC), en conjunto con la apo AI, son las formas de HDL que ayudan a distribuir el colesterol y fosfolípidos a las células para su remodelamiento y reparación (los triglicéridos son escasos o ausentes en el SNC), la apoA1 es transportada del plasma al SNC y no es sintetizada en el cerebro, pero la apo E es sintetizada en el SNC, las lipoproteínas en el SNC difieren de las del plasma. En el SNC la apo E es la responsable de la homeostasis del colesterol y del transporte de lípidos. Normalmente es producida por los astrocitos; en las neuronas que expresan apo E, los astrocitos pueden incrementar su producción de 4 a 10 veces. Episodios de estrés o lesiones inducen un aumento de la producción de apo E neuronal, que podría ser en parte mediada por la activación de astrocitos, después de una lesión aguda como un traumatismo craneoencefálico, estrés oxidativo o acumulación de placas AB amiloide (31,32).

La apolipoproteína E es crítica en la redistribución de colesterol y fosfolípidos en la reparación de la membrana y el remodelamiento. Hay 3 isoformas estructurales que difieren en su efectividad (apo E ϵ 2 apo E ϵ 3, apo E ϵ 4); a diferencia de las apo E ϵ 2 y ϵ 3, apo E ϵ 4 tiene un metabolismo alterado en el SNC, y es asociada con trastorno neurocognitivo mayor de origen degenerativo. Las 3 isoformas previamente mencionadas, difieren únicamente en el intercambio de un solo aminoácido, traduciéndose en diferencias en la capacidad de unión al colesterol y un incremento de su degradación intracelular; apo E ϵ 4 causa neurodegeneración secundaria a su estructura anormal, causada por la interacción entre los dominios carboxilo y amino-terminal; el dominio de interacción, en el cual la arginina -61 interactúa con ácido glutámico-225, de forma más inestable que la apo E ϵ 3 y la apo E ϵ 2, por lo que se ha asociado a apo E ϵ 4 con un incremento del riesgo de enfermedades neurodegenerativas, disminuyendo la edad de inicio o alterando su progresión.

Figura 1 MODELO DE LA ESTRUCTURA DE APOE 3 Y APO E4

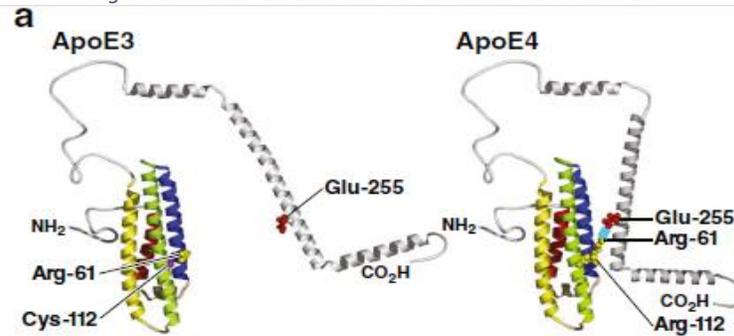


Figura tomada de Central Nervous System Lipoproteins: Apo E and Regulation of Cholesterol Metabolism, Robert W-Mahley

Cuando las neuronas sufren una lesión o estrés, sinterizan apo E para redistribuir el colesterol para la reparación neuronal y el remodelamiento; sin embargo por su estructura alterada, la apo E4, sufre proteólisis, generando fragmentos neurotóxicos, que escapan a las vías de excreción, causando disfunción mitocondrial y alteraciones citoesqueléticas, incluyendo fosforilación de la proteína tau. (31,32)

Figura 2 MODELO DE DAÑO NEURONAL INDUCIDO POR UN AUMENTO DE LA EXPRESION DE APO E4

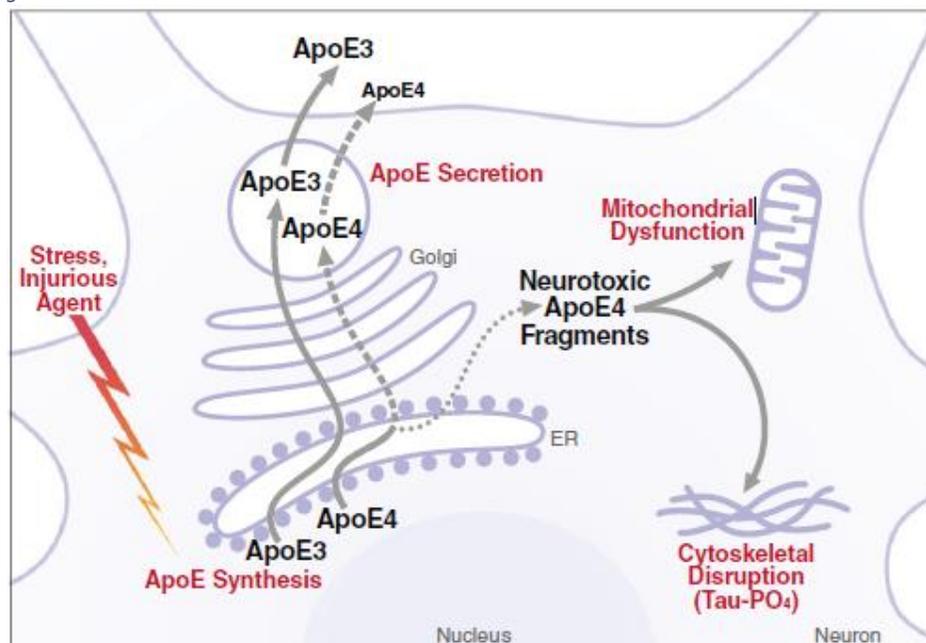


Figura tomada de Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. Robert W. Mahley

Por todo lo anterior comentado es necesario mencionar que en la población mexicana es desconocida la influencia que tiene el alelo $\epsilon 4$ de la Apo E, sobre el trastorno neurocognitivo. Los estudios descritos son escasos, reportándose una heterogeneidad importante entre la población, variando las frecuencias de genotipos dependiendo del lugar de la población estudiada y solo hay dos estudios no publicados en los que se establece la asociación únicamente con Enfermedad de Alzheimer. (33-37)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La transición demográfica y el envejecimiento poblacional, han provocado el aumento de la incidencia y prevalencia de enfermedades neurodegenerativas, siendo de gran impacto en los pacientes, familiares, y el sistema de salud, por la repercusión sobre la funcionalidad, y calidad de vida de los pacientes, afectando su entorno social, considerando el daño moral, físico y económico sobre el núcleo familiar; por lo que es necesario tratar a la demencia como una enfermedad de la sociedad. El riesgo de sufrir demencia se asocia tanto a factores genéticos como ambientales. Actualmente se considera un fuerte factor de riesgo genético, como lo es el ser portador de uno o dos alelos $\epsilon 4$ de la Apo E, sin embargo los factores ambientales tienen influencia sobre el momento de la expresión clínica de los síntomas, puesto que contribuyen a la reserva cerebral, o cognitiva. Hay pocos estudios en población mexicana en los que se ha determinado la frecuencia del genotipo $\epsilon 4$ de la apoproteína E y su asociación con demencia, por lo que no contamos con información suficiente para conocer la influencia genética como factor de riesgo para el desarrollo de demencia en población mexicana.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con trastorno neurocognitivo que cuentan con determinación de apolipoproteína E?

4. JUSTIFICACIÓN

A nivel internacional se han reportado estudios acerca del genotipo $\epsilon 4$ de la Apo E como factor de riesgo para trastorno neurocognitivo mayor, debido a Enfermedad de Alzheimer, enfermedad vascular cerebral y por depósito de cuerpos de Lewy, y se ha asociado a un aumento de mortalidad, sin embargo el ser portador del alelo no es condición suficiente ni necesario para presentar demencia, en una persona no se tiene por que cumplir lo que ocurre en una población en particular, y la asociación del alelo $\epsilon 4$ de la apo E con trastorno neurocognitivo no está estudiado en población mexicana.

En el Hospital General de México a pesar de que se atienden cada vez más adultos mayores con trastorno neurocognitivo conocemos poco acerca de las características clínicas y de la prevalencia del genotipo $\epsilon 4$ de la apo E.

5. OBJETIVOS

Conocer las características clínicas de los adultos mayores con trastorno neurocognitivo que cuentan con determinación del genotipo de apo E.

6. METODOLOGÍA

6.1. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio observacional, retrospectivo en el que se revisaran expedientes de pacientes que acudieron a valoración del estado mental al servicio de geriatría del Hospital General de México y que cuentan con determinación del genotipo de Apo E, que participaron en el proyecto titulado “Correlación del grado de deterioro cognoscitivo de origen vascular con la latencia de los potenciales evocados auditivos P300 en adultos mayores”, con número de registro DI/12/110/04/061.

6.2. POBLACIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA

Se incluirán todos los pacientes que acudieron para valoración del estado mental al servicio de Geriatría del Hospital General de México, que cuentan con

determinación del genotipo de la apo E, y que formaron parte del proyecto titulado “Correlación del grado de deterioro cognoscitivo de origen vascular con la latencia de los potenciales evocados auditivos P300 en adultos mayores”, con número de registro DI/12/110/04/061

6.3. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS

Tabla 5 DEFINICION DE VARIABLES

| Variable | Nivel de medición | Medición |
|---|-----------------------------------|--|
| Trastorno neurocognitivo mayor DSM-5 | Cualitativa nominal dicotómica | Con trastorno neurocognitivo mayor Sin trastorno neurocognitivo mayor |
| Gravedad del cuadro DSM-5 | Cualitativa ordinal | Leve Moderado Severo |
| Trastorno neurocognitivo leve DSM-5 | Cualitativa nominal dicotómica | Con trastorno neurocognitivo leve Sin trastorno neurocognitivo leve |

DSM-5= Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5a ed.

| Variable | Nivel de medición | Medición |
|--|--------------------------|--|
| Edad | Cuantitativa discontinua | Años cumplidos al momento del estudio |
| Género | Cualitativa dicotómica | Masculino Femenino |
| Escolaridad | Cuantitativa discontinua | Número de años que acudió a la escuela |
| Diabetes Mellitus | Cualitativa dicotómica | Presencia Ausencia |
| Hipertensión Arterial Sistémica | Cualitativa dicotómica | Presencia Ausencia |
| MMSE | Cuantitativa discreta | 0-30 |
| Reloj | Cualitativa dicotómica. | Positivo Negativo |
| IQCODE | Cuantitativa discreta | 0-5 |
| Katz | Cuantitativa discreta | 1-6 |
| Lawton y Brody | Cuantitativa discreta | 1-8 |
| Genotipo de apolipoproteína E | Cualitativa nominal | $\epsilon 2/ \epsilon 3$ $\epsilon 3/ \epsilon 3$ $\epsilon 3/ \epsilon 4$ |
| | | |

MMSE= Mini Mental State Examination IQCODE= Cuestionario de deterioro cognitivo del informador

6.4. Procedimiento.

Se revisaran los expedientes de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y se recolectaran los datos usándose las variables previamente mencionadas.

6.5. Cronograma de actividades.

| Fecha | Actividad a realizar |
|-------------------|--|
| Marzo 2017 | Presentación de la enmienda del proyecto y correcciones. |
| Abril 2017 | Recolección de datos y análisis de resultados |
| Mayo 2017 | Redacción y presentación de proyecto de tesis |

6.6. Análisis estadístico.

Para las variables cuantitativas, se utilizarán medidas de tendencia central y dispersión. Para las variables cualitativas, se utilizarán frecuencias y proporciones. Se realizarán las pruebas de T de student y Chi cuadrada para determinar las diferencias entre grupos

6.7. Aspectos éticos y de bioseguridad.

Los pacientes no serán sometidos a riesgo de ningún tipo, ya que únicamente se recabaran los datos del expediente.

6.8. Relevancia y expectativas.

No hay estudios similares en población del Hospital General de México por lo que tiene trascendencia para conocer las características clínicas de los pacientes que tienen el genotipo de riesgo.

Con la realización de este proyecto se obtendrá la titulación de una alumna de postgrado, los resultados se publicaran en congresos y revistas científicas.

6.9. Recursos disponibles.

Proyecto ya registrado en el que se cuenta con una base de datos de pacientes con trastorno neurocognitivo y determinación de genotipo de la apolipoproteína E.

7. RESULTADOS

Se estudiaron los expedientes de 88 pacientes adultos mayores que acudieron a valoración del estado mental, al servicio de geriatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” y que contaban con determinación del genotipo de Apo E, que formaron parte del proyecto titulado “Correlación del grado de deterioro cognitivo de origen vascular con la latencia de los potenciales evocados auditivos P300 en adultos mayores”, de los cuales 69 fueron mujeres (78.4%) y 19 hombres (21.6%), con una edad media de 79.4 años, con una desviación estándar de 5.8 años, la escolaridad media de la población de estudio es de 5.3 años, (DE 4.4), con funcionalidad preservada en cuanto a las actividades básicas de la vida diaria, con una media de puntuación por índice de Katz de 5.3 (DE 1.5), sin embargo con afección clara en actividades complejas instrumentadas de la vida diaria, manifestado en por Lawton Brody en promedio de 4.6 (DE 2.7). (Tabla 6).

Tabla 6 CARACTERIZACION GENERAL DE PACIENTES

| | | |
|------------------------|-------|-------------|
| Sexo n, % | | |
| Femenino | 69 | 78.4% |
| Masculino | 19 | 21.6% |
| Edad media, DE | 79.44 | ± 5.819 |
| Escolaridad media ,DE | 5.35 | ± 4.407 |
| Katz media, DE | 5.3 | ± 1.5 |
| Lawton Brody media, DE | 4.6 | ± 2.7 |

DE = desviación estándar

De acuerdo al genotipo de apo E, el más frecuente fue $\epsilon 3/\epsilon 3$, encontrándose en 56 pacientes (63.6%), seguido del genotipo $\epsilon 4/\epsilon 3$ en 31 pacientes (36.2%) y detectándose un solo paciente $\epsilon 4/\epsilon 4$ (1.1%) (Tabla 7)

Tabla 7 CARACTERIZACION DE PACIENTES POR GENOTIPO DE APOLIPOPROTEINA E

| | <i>Frecuencia</i> | <i>Porcentaje</i> |
|-------------------------|-------------------|-------------------|
| $\epsilon 3/\epsilon 3$ | 56 | 63.6 |
| $\epsilon 4/\epsilon 3$ | 31 | 35.2 |
| $\epsilon 4/\epsilon 4$ | 1 | 1.1 |
| <i>Total</i> | 88 | 100.0 |

De la población en estudio se encontró un paciente sano al momento de la primer valoración, 25 pacientes con trastorno neurocognitivo leve (28.4%), 25 con trastorno neurocognitivo mayor leve (28.4%), 23 pacientes con trastorno neurocognitivo mayor moderado (26.1%), y 14 con trastorno neurocognitivo mayor grave (15.9%) (Tabla 8).

Tabla 8 GRADO DE DETERIORO COGNITIVO AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

| | <i>Frecuencia</i> | <i>Porcentaje</i> |
|--------------|-------------------|-------------------|
| SANO | 1 | 1.1 |
| TNL | 25 | 28.4 |
| TNM LEVE | 25 | 28.4 |
| TNM MODERADO | 23 | 26.1 |
| TNM GRAVE | 14 | 15.9 |
| <i>Total</i> | 88 | 100.0 |

TNL = Trastorno Neurocognitivo leve, TNM= Trastorno Neurocognitivo Mayor

Los pacientes incluidos en el estudio obtuvieron puntuación media en el Mini Mental State Examination (MMSE) en promedio de 20.8 puntos, (DE 7.26), en el Cuestionario de Deterioro Cognitivo del Informador (IQCODE) de 3.54 (DE 1.12), y en la prueba de Fluidez una media de 11 puntos, con (DE 5). (Tabla 9)

Tabla 9 CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON RESPECTO A PRUEBAS DE RENDIMIENTO COGNITIVO

| | Media | Desviación estándar |
|---------|-------|---------------------|
| MMSE | 20.80 | ±7.265 |
| IQCODE | 3.54 | ±1.120 |
| FLUIDEZ | 11 | ±5 |

MMSE= el Mini Mental State Examination. IQCODE= Cuestionario de Deterioro Cognitivo del Informador

De los 88 pacientes, 21 contaban con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, (23.9%), y 45 con Hipertensión Arterial Sistémica (51.1%) (Tabla 10).

Tabla 10 PACIENTES CON ENFERMEDADES CRÓNICO-DEGENERATIVAS

| | Frecuencia | Porcentaje |
|-----|------------|------------|
| DM2 | 21 | 23.9 |
| HAS | 45 | 51.1 |

DM2 = Diabetes Mellitus tipo 2, HAS= Hipertensión Arterial Sistémica

Se hizo el análisis de la varianza con ANOVA de un factor, entre los pacientes con diagnóstico de trastorno neurocognitivo leve, y los pacientes con trastorno neurocognitivo mayor leve, moderado y grave, tomándose también en cuenta al paciente sin trastorno neurocognitivo. Durante el análisis se observó que el paciente sin trastorno neurocognitivo tenía 73 años, la media de edad de los pacientes con trastorno neurocognitivo leve fue de 77.8 años, con una desviación estándar de 5.5 años, y la media de edad en los pacientes con trastorno neurocognitivo mayor leve, moderado y grave fue de 78 años (DE 6.2), 81.7 años (DE 3.9) y 81.4 años (DE 6.8) respectivamente. De acuerdo al género, el paciente que se encontró sin trastorno neurocognitivo pertenece al sexo masculino, de los pacientes con trastorno neurocognitivo leve, se registraron 2 de 19 hombres (10.5%) y 23 de 69 mujeres (33.3%), con trastorno neurocognitivo mayor leve, 6 hombres (31.6%) y 19 mujeres (24.6%), con trastorno neurocognitivo mayor moderado 6 hombres (31.6%) y 17 mujeres (24.6%), y con trastorno neurocognitivo mayor 4 hombres (21.1%) y 10 mujeres (14.5%). Con lo que

respecta a la puntuación obtenida en el “Mini Mental State Examination”, el sujeto sano obtuvo una puntuación de 28, los pacientes con trastorno neurocognitivo leve una media de 26.7 puntos (DE 3.4), con trastorno neurocognitivo mayor leve, moderado y severo de 22.2 (DE 3.7), 19.4 (DE 4.1) y 7.3 (DE 4.7) respectivamente. En el Cuestionario del informador para deterioro cognitivo (IQCODE) en el paciente sano la puntuación obtenida fue de 0, en los pacientes con trastorno neurocognitivo leve fue de 2.3 (DE 0.7), con trastorno neurocognitivo mayor leve se elevó a 3.6 (DE 0.3), con trastorno neurocognitivo mayor moderado de 4.1 (DE 0.6), y con trastorno neurocognitivo mayor grave 3.5 (DE 2), observándose que la puntuación aumenta de manera significativa entre los pacientes con trastorno neurocognitivo leve y mayor, manteniéndose la media en los diferentes grupos de deterioro cognitivo mayor, aunque la media pareciera disminuir en el grupo que implica mayor gravedad del trastorno neurocognitivo, la desviación estándar aumenta. De acuerdo a la escolaridad destaca que el sujeto sano contaba con 15 años, y los pacientes con trastorno neurocognitivo leve con 6.2 años (DE 4.8), con trastorno neurocognitivo mayor leve, 6.1 años (DE 3.9), moderado con 4 años (DE 3.8) y grave con 3.4 años (DE 4). En funcionalidad los pacientes con trastorno neurocognitivo leve y el sujeto sano conservaban como es esperado todas las actividades básicas de la vida diaria, por un Katz de 6 puntos, los pacientes dentro del grupo con trastorno neurocognitivo mayor leve y moderado conservaban 5 (DE 1), y los de trastorno neurocognitivo mayor grave 2 (DE 2); en las actividades instrumentales complejas, el paciente sano las conservaba todas, por 8 puntos en el Lawton, los pacientes con trastorno neurocognitivo leve tuvieron una media de 7 puntos (DE 1), y los pacientes con trastorno neurocognitivo mayor leve una media de 5 (DE 1), moderado 3 puntos (DE 1) y grave 0.64 (DE 1), destacando el grado de dependencia, desde la primer valoración. En cuanto a la fluidez semántica en el paciente sano se obtuvieron 25 puntos, mientras que los pacientes con trastorno neurocognitivo leve obtuvieron una media de 16 puntos (DE 5.4), con

trastorno neurocognitivo mayor leve 11 (DE 4.8) moderado 9.7 (DE 3.1) y grave 3.2 (DE 2.9). De los pacientes que contaban con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, 4 pacientes pertenecían al grupo de trastorno neurocognitivo leve (19%), 7 pacientes al de trastorno neurocognitivo mayor leve (33.3%), 6 pacientes con trastorno neurocognitivo mayor moderado (28.6%), y 4 pacientes con trastorno neurocognitivo grave (19%). De los pacientes con Hipertensión Arterial sistémica 1 era sano (2.2%), 14 contaban con trastorno neurocognitivo leve y mayor leve (31.1%), 11 con trastorno neurocognitivo mayor moderado (24.4%) y 5 con mayor grave (11.1%), dentro de las variables en las que se observa diferencia estadísticamente significativa se incluyen la edad y la escolaridad, por lo que se puede inferir que a mayor edad mayor gravedad de trastorno neurocognitivo, y para escolaridad: a menos años de escolaridad mayor gravedad de trastorno neurocognitivo, sin embargo para asegurarlo se tendrían que hacer otros análisis, que no es el objetivo de este estudio. Por otra parte también se observa diferencia estadística en las pruebas de funcionalidad y de valoración de dominios cognitivos afectados, lo que sería esperado debido a que son pruebas que apoyan en el diagnóstico y clasificación de gravedad. (*Tabla 11*)

Tabla 11 COMPARACION DE CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRAFICAS Y CLÍNICAS POR RENDIMIENTO COGNITIVO

| | Sano (N=1) | TNL (N=25) | TNM Leve (N=25) | TNM Moderado (N=23) | TNM Grave (N=14) | p* |
|---------------------------------|---------------|---------------|-----------------------|---------------------------|------------------------|--------|
| Edad (media en años) (DE) | 73 | 77.8 (5.5) | 78(6.2) | 81.7(3.9) | 81.4(6.8) | 0.046 |
| Hombres, n (%) | 1/19 (5.3%) | 2/19 (10.5%) | 6/19 (31.6%) | 6 (31.6%) | 4/19 (21.1%) | 0.130 |
| Mujeres, n (%) | 0/69 | 23/69 (33.3%) | 19/69 (27.5%) | 17/69 (24.6%) | 10/69 (14.5%) | 0.130 |
| MMSE, media(DE) | 28 | 26.7(3.4) | 22.2(3.7) | 19.4(4.1) | 7.3(4.7) | 0.000 |
| IQCODE, media(DE) | 0 | 2.3 (0.7) | 3.6 (0.3) | 4.1 (0.6) | 3.5 (2) | 0.010 |
| Escolaridad, media en años (DE) | 15 | 6.2 (4.8) | 6.1 (3.9) | 4 (3.8) | 3.4 (4) | 0.026 |
| Índice Katz, media (DE) | 6 | 6 (0) | 5 (1) | 5(1) | 2 (2) | <0.001 |
| Lawton, media (DE) | 8 | 7 (1) | 5 (2) | 3 (2) | 0.64 (1) | <0.001 |
| Fluidez semántica, media (DE) | 25 | 16(5.4) | 11 (4.8) | 9.7 (3.1) | 3.2 (2.9) | <0.001 |
| GDS depresión, media (DE) | 0 | 3.3 (3) | 6.1 (5.1) | 5 (3.7) | 2 (2.8) | 0.209 |
| DM2 | 0/21 (0%) | 4/21 (19%) | 7/21 (33.3%) | 6/21 (28.6%) | 4/21 (19%) | 0.803 |
| HAS | 1/45 (2.2%) | 14/45 (31.1%) | 14/45 (31.1%) | 11/45 (24.4%) | 5/45 (11.1%) | 0.71 |
| APO E3/E3 (%) | 0/56 (0%) | 21/56 (37.5%) | 14/56 (25%) | 12/56 (21.4%) | 9/56 (16.1%) | 0.225 |
| APO E3/E4 (%) | 1/31 (3.2%) | 4/31 (12.9%) | 11/31 (35.5%) | 10/31 (32.3%) | 5/31 (16.1%) | 0.225 |
| APO E4/E4 (%) | 0/1 (0%) | 0/1 (0%) | 0/1 (0%) | 1/1 (100%) | 0/1 (0%) | 0.225 |

*ANOVA de 1 factor

En el análisis de varianza del rendimiento cognitivo con el genotipo de apo E, de los pacientes con genotipo $\epsilon 3/\epsilon 3$, 21 contaban con trastorno neurocognitivo leve (37.5%), 14 con trastorno neurocognitivo mayor leve (25%), 12 con trastorno neurocognitivo mayor moderado (21.4%), y 9 con mayor grave (16.1%). De los pacientes con genotipo $\epsilon 3/\epsilon 4$ 1 fue sano (3.2%), 4 tenían trastorno neurocognitivo leve (12.9%), 11 con trastorno neurocognitivo mayor leve (35.5%), 10 con mayor moderado (32.3%) y 5 con mayor grave (16.1%). El único paciente que contaba con genotipo $\epsilon 4/\epsilon 4$ contaba con trastorno neurocognitivo mayor moderado, sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. (Tabla 12)

Tabla 12 COMPARACION DE GENOTIPO DE APO E CON RENDIMIENTO COGNITIVO

| | Sano (N=1) | TNL (N=25) | TNM Leve (N=25) | TNM Moderado (N=23) | TNM Grave (N=14) | p^* |
|------------------|----------------|------------------|-----------------------|---------------------------|------------------------|-------|
| APO E3/E3 (%) | 0/56 (0%) | 21/56 (37.5%) | 14/56 (25%) | 12/56 (21.4%) | 9/56 (16.1%) | 0.225 |
| APO E3/E4 (%) | 1/31 (3.2%) | 4/31 (12.9%) | 11/31 (35.5%) | 10/31 (32.3%) | 5/31 (16.1%) | 0.225 |
| APO E4/E4 (%) | 0/1 (0%) | 0/1 (0%) | 0/1 (0%) | 1/1 (100%) | 0/1 (0%) | 0.225 |

*ANOVA de 1 factor

Se realizó nuevamente análisis de varianza con ANOVA de 1 factor de acuerdo al genotipo de apo E, encontrándose una media de edad de 79.1 años (DE 5.8) en los pacientes con genotipo $\epsilon 3/\epsilon 3$, de 79.8 años (DE 5.8) en $\epsilon 3/\epsilon 4$, y el único paciente con $\epsilon 4/\epsilon 4$ contaba con 82 años de edad. De los hombres 12 pacientes tenían el genotipo $\epsilon 3/\epsilon 3$ (36.2%) 6 pacientes el genotipo $\epsilon 3/\epsilon 4$ (31.6%), y 1 paciente $\epsilon 4/\epsilon 4$ (5.3%), de las mujeres 44 contaban con genotipo $\epsilon 3/\epsilon 3$ (63.8%), 25 con

genotipo $\epsilon 3/ \epsilon 4$ (36.2%), y ninguna $\epsilon 4/ \epsilon 4$. En la puntuación del MMSE la media en el grupo del genotipo $\epsilon 3/ \epsilon 3$ fue de 21.6 (DE 7), d 19.4 (7.5) en pacientes con genotipo $\epsilon 3/ \epsilon 4$, y de 20 en el paciente con $\epsilon 4/ \epsilon 4$. Del IQCODE, la media en la puntuación fue de 3.3 (DE 1.2) en el grupo con $\epsilon 3/ \epsilon 3$, de 4 en el grupo de $\epsilon 3/ \epsilon 4$ (DE 0.5) y de 4.6 en el paciente con $\epsilon 4/ \epsilon 4$. De los pacientes con genotipo $\epsilon 3/ \epsilon 3$ se observó una media de escolaridad de 5.4 años con una desviación estándar de 4.6, en el grupo de $\epsilon 3/ \epsilon 4$ la media fue de 5 (DE 4.1) y en el paciente de $\epsilon 4/ \epsilon 4$ fue de 9. En funcionalidad con lo que respecta a las actividades básicas en los pacientes con $\epsilon 3/ \epsilon 3$ y $\epsilon 4/ \epsilon 3$ se obtuvo una media de 5 (DE 1), y en el paciente con $\epsilon 4/ \epsilon 4$ de 6. En las actividades instrumentadas complejas se obtuvo en los grupo de $\epsilon 3/ \epsilon 3$ y $\epsilon 4/ \epsilon 3$ una media de puntuación en Lawton de 4 (DE 2), mientras en el paciente con $\epsilon 4/ \epsilon 4$ obtuvo 2 puntos. En las pruebas de rendimiento cognitivo en la fluidez semántica se obtuvo una puntuación media de 11.3 (DE6.2) en los pacientes con genotipo $\epsilon 3/ \epsilon 3$, de 11.6 puntos (DE 5.5) en pacientes con genotipo $\epsilon 3/ \epsilon 4$, mientras que el paciente con $\epsilon 4/ \epsilon 4$ obtuvo 13 puntos. En la escala de GDS para depresión, los pacientes con genotipo $\epsilon 3/ \epsilon 3$ obtuvieron una media de 4.4 puntos (DE 4.1), los pacientes con genotipo $\epsilon 3/ \epsilon 4$ tuvieron una media de 5.4 puntos (DE 4.3) y el paciente con genotipo $\epsilon 4/ \epsilon 4$ tuvo 1 punto. En lo que respecta a las enfermedades crónico-degenerativas, 16 de los 21 pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 (76.2%), correspondían al genotipo $\epsilon 3/ \epsilon 3$, y 5 al genotipo $\epsilon 3/ \epsilon 4$ (23.8%). De los 45 pacientes con diagnóstico de Hipertensión Arterial Sistémica, 32 pacientes contaban con genotipo $\epsilon 3/ \epsilon 3$ y 13 pacientes con genotipo $\epsilon 3/ \epsilon 4$.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos. Sin embargo es importante mencionar que el paciente con genotipo $\epsilon 4/ \epsilon 4$ no contaba con ninguna enfermedad crónico- degenerativa, contaba con años de escolaridad superior al promedio en el resto de los grupos y la puntuación en el GDS fue menor, sin embargo contaba con una edad 82 años al momento del diagnóstico y con un deterioro neurocognitivo mayor moderado, y a pesar de que la puntuación en MMSE fue de 20, obtuvo una puntuación claramente alta en el ICQODE, a pesar de todo con preservación en todas las actividades básicas de la vida diaria por un

Katz de 6. (Tabla 13)

Tabla 13 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE ACUERDO AL GENOTIPO DE APO E

| | E3/E3 (N=56) | E3/E4 (N=31) | E4/E4 (N=1) | P* |
|-----------------------|------------------|------------------|----------------|-------|
| Edad (años) (DE) | 79.1 (5.8) | 79.8 (5.8) | 82 | 0.786 |
| Hombres (%) | 12/19 (36.2%) | 6/19 (31.6%) | 1/19 (5.3%) | 0.155 |
| Mujeres (%) | 44/69 (63.8%) | 25/69 (36.2%) | 0 (0%) | 0.155 |
| MMSE | 21.6 (7) | 19.4 (7.5) | 20 | 0.409 |
| IQCODE | 3.3 (1.2) | 4 (0.5) | 4.6 | 0.189 |
| Escolaridad (años) | 5.4 (4.6) | 5 (4.1) | 9 | 0.647 |
| Índice Katz | 5 (1) | 5 (1) | 6 | 0.647 |
| Lawton | 4 (2) | 4 (2) | 2 | 0.389 |
| Fluidez semántica | 11.3 (6.2) | 11.6 (5.5) | 13 | 0.954 |
| GDS depresión | 4.4 (4.1) | 5.20 (4.3) | 1 | 0.585 |
| DM2 | 16/21 (76.2%) | 5/21 (23.8) | 0/21 (0) | 0.365 |
| HAS | 32/45 (71.1%) | 13/45 (28.9%) | 0/45 (0%) | 0.234 |

*ANOVA de 1 factor

8. DISCUSIÓN

Por la relevancia del trastorno neurocognitivo en la salud pública es importante conocer las características clínicas de los pacientes que acuden a valoración del estado mental al servicio de geriatría, considerando la severidad del deterioro, la presencia o asociación con enfermedades crónico-degenerativas, y factores de riesgo genéticos. La trascendencia de este estudio es conocer además la variabilidad del genotipo de la apolipoproteína E, en la población mexicana y su probable asociación con trastorno neurocognitivo.

Dentro de los resultados del estudio se observa una población predominante del sexo femenino (78.4%), probablemente atribuible a una mayor longevidad de las mujeres (INEGI); siendo la media de edad de la población de 79 años, por lo que cabe especificar, la población de nuestro estudio supera en promedio la esperanza de vida a nivel nacional (reportada para el 2016 de 75.2 años, INEGI). De los pacientes incluidos más de la mitad (51.1%) contaban con diagnóstico de Hipertensión Arterial Sistémica y casi una cuarta parte con Diabetes Mellitus tipo 2 (23.9%), al compararse estos resultados con la prevalencia reportada para la población mexicana, para el 2016 de acuerdo a datos del ENSANUT (Encuesta Nacional de Salud) se observa que la prevalencia de Hipertensión Arterial en los pacientes incluidos en el estudio es considerablemente mayor, llegando casi a duplicarse (prevalencia en pacientes de 70 a 79 años de 23.9% y mayores de 80 22%) mientras que en lo que respecta a Diabetes Mellitus se mantiene casi igual (en pacientes de 70 a 79 años en 24%, y mayores de 80 en 17.5%). Sin embargo se encontró significancia estadística entre la presencia de enfermedades crónico degenerativas y el grado de deterioro cognitivo, lo que se atribuye probablemente a que no se consideró el control de las mismas, además de que convendría considerar que la hiperglucemia tanto como las cifras de presión arterial elevadas que se han llegado a correlacionar con trastorno neurocognitivo, y a causas de mortalidad asociadas a complicaciones, son las detectadas en etapas más tempranas de la vida, (38-39), recordando que en este estudio no tomamos en cuenta el tiempo de evolución de las enfermedades crónico-degenerativas.

En cuanto al grado de deterioro neurocognitivo se encontró que la mayoría cursaban con trastorno neurocognitivo leve y trastorno neurocognitivo mayor leve y moderado, y que el 15.9% contaban al momento de la primer valoración ya con un trastorno neurocognitivo mayor grave, sin encontrarse estudios comparables en población mexicana.

Al comparar los sujetos por la gravedad del deterioro cognitivo con las variables sociodemográficas y clínicas se observa diferencia significativamente estadística entre los grupos. Podríamos inferir una asociación clara con la edad, esperando mayor severidad de deterioro cognitivo a mayor edad, concordando con lo reportado en la literatura (1,2), por lo que se sugiere realizar pruebas de asociación en futuros estudios. Al analizar la escolaridad se observa una relación inversa entre los años de escolaridad y la gravedad del deterioro, con resultados similares a otros estudios. (1, 13, 24)

Se observa, como es esperado, un mayor compromiso de la funcionalidad a mayor gravedad del deterioro cognitivo, si se considera además los criterios diagnósticos, (6) observándose total dependencia en cuanto a las actividades instrumentadas complejas de la vida diaria en las fases más avanzadas.

En lo que respecta al genotipo de la apo E, se encontró únicamente un paciente E4/E4 (1.1%), con trastorno neurocognitivo mayor moderado, la mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio contaban con genotipo E3/E3, (63.3%), y el resto eran E4/E3 (36.2%), no se encontró ningún paciente con algún alelo E2, a diferencia de otros estudios realizados en población mexicana, donde la frecuencia del alelo E2 es reportada hasta del 7% (33-37). Al comparar los sujetos por el genotipo de apo E, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, sin embargo, se evidencia que a pesar de que los años de escolaridad en el paciente con genotipo E4/E4, sean mayores y carezca de enfermedades crónico-degenerativas, presenta un trastorno neurocognitivo mayor, aun así, por ser el único paciente de la población con este genotipo no se puede hacer ninguna conclusión válida a partir de los datos obtenidos.

Por todo lo anterior comentado es necesario mencionar que en la población mexicana es desconocida la influencia que tiene el alelo $\epsilon 4$ de la Apo E, sobre el trastorno neurocognitivo. Los estudios descritos son escasos, reportándose una heterogeneidad importante entre la población, variando las frecuencias de genotipos dependiendo del lugar de la población estudiada y solo hay dos estudios no publicados en los que se establece la asociación únicamente con Enfermedad de Alzheimer. (33-37)

Actualmente se considera un fuerte factor de riesgo genético, como lo es el ser portador de uno o dos alelos $\epsilon 4$ de la Apo E, (22, 25, 31, 32, 36, 37) sin embargo los factores ambientales tienen influencia sobre el momento de la expresión clínica de los síntomas, puesto que contribuyen a la reserva cerebral, o cognitiva (14, 15, 24). Hay pocos estudios en población mexicana en los que se ha determinado la frecuencia del genotipo $\epsilon 4$ de la apoproteína E y su asociación con demencia (36-37), por lo que no contamos con información suficiente para conocer la influencia genética como factor de riesgo para el desarrollo de demencia en población mexicana.

CONCLUSIONES

De los pacientes que acuden a valoración del estado mental al servicio de Geriátrica del Hospital General de México la mayor parte llegan con un trastorno neurocognitivo mayor de leve a moderado. Con mayor compromiso de las actividades instrumentadas complejas de la vida diaria.

Se encontró asociación entre la gravedad de deterioro cognitivo y mayor edad, así como con los años de escolaridad.

El genotipo de apolipoproteína E más frecuente en la población de estudio fue E3/E3 (63.3%), seguida de E3/E4 (36.2%) sin encontrarse asociación entre el alelo E4 y la gravedad del deterioro cognitivo, ninguno de los pacientes presentó el alelo E2.

De los pacientes incluidos más de la mitad presentaban el diagnóstico de alguna enfermedad crónica degenerativa, ya sea Diabetes Mellitus tipo 2 o Hipertensión Arterial Sistémica

Una limitación importante del estudio es la población, ya que los pacientes que se incluyeron en el estudio fueron los participantes del estudio previamente mencionado, además de ser un estudio retrospectivo, y no se tomó en cuenta la etiología del trastorno neurocognitivo, lo cual habría sido importante considerar.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. México: Instituto Nacional de Geriátría/Secretaría de Salud, Plan de acción Alzheimer y otras demencias. México. 2014: 1- 54
2. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Cataluña; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07: 1-508
3. OMS, OPS. Demencia: una prioridad de salud pública. Washington, DC: OPS, OMS, 2013: 1-112
4. F. Romero Delgado, Demencias, *Medicine*. 2015; 11 (72):4297-4305
5. R. Barahona-Hernando, et al, Diagnóstico precoz y pronóstico de la demencia. Empleo y utilización de pruebas complementarias. *Medicine*. 2015;11 (72): 4334-9
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.) 2013: 319-358
7. J. López-Álvarez, et al, Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicoger* 2015; 5 (1): 3-14
8. Oscar L. López, MD. Mild Cognitive Impairment. *Continuum* (Minneapolis) 2013; 19 (2):411–424.
9. Sánchez-Rodríguez JL, Torrellas-Morales C. Revisión del constructo deterioro cognitivo leve: aspectos generales. *Rev Neurol* 2011; 52: 300-5.
10. Roselli M, Ardila A. Deterioro Cognitivo Leve: Definición y Clasificación. *Rev Neuropsiq, Neuropsiq y Neuroc* 2012; 12(1):151-162.
11. Yonas E, Geda, Mild Cognitive Impairment in Older Adults. *Curr Psychiatry Rep*. 2012; 14(4): 320–327.
12. Petersen RC, et al. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J of Internal Med* 2014;275(3):214-228

13. Neergaard et al, Late-life risk factors for all-cause dementia and differential dementia diagnoses in women. A prospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (11): 1-6
14. Hughes T, Ganguli M. Factores de riesgo de demencia en la vejez modificables en las etapas medias de la vida. *RevNeurol.* 2010; 51:259-62
15. Mortimer JA, et al. Very early detection of Alzheimer neuropathology and the role of brain reserve in modifying its clinical expression. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005; 18: 218-23
16. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 448-60
17. Xu W, et al, Accelerated Progression From Mild Cognitive Impairment To Dementia In People With Diabetes. *Diabetes* 2010; 59:2928-2935
18. Brodaty Henry, et al, Progression from mild cognitive impairment to dementia: A 3-year longitudinal study, *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 2014, may: 1-6
19. Mauri M, et al, Progression to dementia in a population with amnesic mild cognitive impairment: clinical variables associated with conversion. *FunctNeurol* 2012; 27(1): 49-54
20. Flicker C, et al. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology.* 1991; 41(7):1006–9
21. Petersen RC, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2005; 352(23):2379–88
22. Tierney MC, et al. A prospective study of the clinical utility of Apo E genotype in the prediction of outcome in patients with memory impairment. *Neurology.* 1996; 46(1):149–54
23. Daly E, et al. Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Arch Neurol.* 2000; 57(5):675–80
24. Hughes T, Ganguli M. Modifiable Midlife Risk Factors for Late-Life Cognitive Impairment and Dementia. *Curr Psychiatry Rev.* 2009;5(2):7392.

25. C. Fernández-Viadero, et al, Genética y enfermedad de Alzheimer: población en riesgo. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2013; 48(1):39–44.
26. Ringman JM. New genes and new insights from old genes: Update on Alzheimer Disease Continuum (Minneapolis, Minn). 2013; 19(2):358-71
27. Sweatt JD. Neuroscience. Epigenetics and cognitive aging. *Science.* 2010; 328:701–2
28. Day JJ, Sweatt JD. Cognitive neuroepigenetics: a role for epigenetic mechanisms in learning and memory. *Neurobiol Learn Mem.* 2011;96:2–12.
29. Deweerdt S. Prevention: activity is the best medicine. *Nature.* 2011;475:S16–7
30. Verghese J, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2508-16
31. Robert W. Mahley. Central Nervous System Lipoproteins: Apo E and Regulation of Cholesterol Metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016; 36(7): 1305–1315
32. Robert W. Mahley. Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. *J Mol Med* (2016) 94:739–746
33. Aceves D, et al, Heterogeneity Of Apolipoprotein E Polymorphism In Different Mexican Populations. *Human Biology*, February 2006; 78(1):65-75.
34. M.D. Shriver, et al, Frequency and Effects of Apolipoprotein E Polymorphism in Mexican-American NIDDM Subjects. 1991. *Diabetes* 40:334-37.
35. Mata-Rocha, Minerva et al. "Determinación del genotipo de la apolipoproteína E (APOE) en población mexicana para su aplicación en Alzheimer tardío". *Bioquímica* (2007): 79.
36. Abraham Vázquez García, et al, Frecuencia del Genotipo ApoE E4 en Pacientes con la Enfermedad de Alzheimer en Monterrey, N.L. México, Centro Regional para el Estudio del Adulto, Servicio de Geriátrica, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León. Trabajo de investigación.

37. Cancela Murrieta C. O. Prevalencia del alelo Apo E en pacientes con la enfermedad de Alzheimer residentes en la ciudad de monterrey N.L, Universidad Veracruzana, Facultad de Bioanálisis, Trabajo de Investigación, 2007.
38. K. Deckers, et al. Target risk Factors for dementia prevention; a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. Int J Geriatr Psychiatry 2014.
39. Rosness et al. Association Between Random Measured Glucose Levels in Middle and Old Age and Risk of Dementia-Related Death J Am Geriatr Soc (2016) 64:156–161.