



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAestrÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

“Asociación de *Borrelia burgdorferi* con demencia tipo Alzheimer y deterioro cognitivo leve en adultos mayores procedentes de dos Hospitales de la Ciudad de México y área metropolitana”

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
Maestro en Ciencias Médicas**

**PRESENTA
Alejandro Herrera Landero**

**TUTOR PRINCIPAL
María Guadalupe Gordillo Pérez
Centro Médico Nacional Siglo XXI**

Ciudad de México, febrero 2018



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.

Lugar de realización del proyecto

Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Centros Culturales del Instituto Nacional de las Personas Adultas Mayores.

Dr. Fabio Abdel Salamanca Gómez

Dra. en C. María Guadalupe Gordillo Pérez

Alumno: Alejandro Herrera Landero

MÉXICO



Dirección de Prestaciones Médicas
 Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
 Coordinación de Investigación en Salud



26 de septiembre del 2016

Ref. 09-B5-61-2800/201600/2422

Dr. Gordillo Pérez María Guadalupe
 Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias Siglo XXI (U INVEST MED
 ENF INFECC Y PARASIT S XXI)
 Nivel Central

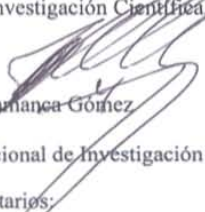
Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **Asociación de Borrelia burgdorferi con demencia tipo Alzheimer y deterioro cognitivo leve en adultos mayores procedentes de Hospitales de la Ciudad de México y área metropolitana.** , fue sometido a la consideración de esta Comisión Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación de la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2016-785-074.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comisión en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación al Comité de Ética en Investigación de la Comisión Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,


 Dr. Fabio Salamanca Gómez
 Presidente
 Comisión Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:

SNN/iah. F-CNIC-2016-82

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congressos Av. Duraznilíes 330 Col. Doctores México 06720 56276900 ext. 21210 conaire@cis.gob.mx



"2017, Año del Centenario de la Promulgación de la
Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos"

Oficio No. 09 B5 61 61 2800/2017/002909


Ciudad de México, a 13 de noviembre de 2017.


DRA. MARÍA GUADALUPE GORDILLO PÉREZ
Investigador Responsable
Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias
UMAE Hospital de Pediatría, C.M.N. Siglo XXI
PRESENTE

En relación al protocolo con título "ASOCIACIÓN DE BORRELIA BURGDORFERI CON DEMENCIA TIPO ALZHEIMER Y DETERIORO COGNITIVO LEVE EN ADULTOS MAYORES PROCEDENTES DE HOSPITALES DE LA CIUDAD DE MÉXICO Y ÁREA METROPOLITANA", con número de registro 2016-785-074, el Comité de Ética en Investigación CONBIOÉTICA-09-CEI-009-20160601, **revisó y aprobó** la solicitud de reaprobación anual por el periodo del 6 noviembre de 2017 al 5 de noviembre de 2018.

Sin otro particular, le envío un saludo.

Atentamente


DR. FABIQ ABDEL SALAMANCA GOMEZ
Representante Legal
Coordinación de Investigación en Salud
Centro Médico Nacional Siglo XXI
No. Registro COFEPRIS CI: 13 CI 09 015 213
No. Registro COFEPRIS CB: 13 CB 09 015 214


DR. MARCOS GUTIÉRREZ DE LA BARRERA
Presidente
Comité de Ética en Investigación
Coordinación de Investigación en Salud
Centro Médico Nacional Siglo XXI


BEB
ykgm
F-CNIC-2016-82

Tabla de contenido

Resumen estructurado.....	7
Glosario de abreviaturas.....	10
Antecedentes.....	11
<i>Deterioro cognitivo y demencia.....</i>	<i>11</i>
<i>Enfermedad de Lyme.....</i>	<i>16</i>
<i>Demencia y enfermedades infecciosas.....</i>	<i>23</i>
<i>Demencia y enfermedad de Lyme.....</i>	<i>24</i>
Justificación	30
Planteamiento del problema	31
Pregunta de investigación.....	32
Objetivos.....	33
Hipótesis.....	34
Pacientes, material y método.....	35
<i>Universo de estudio.....</i>	<i>35</i>
<i>Diseño del estudio.....</i>	<i>35</i>
<i>Grupos de estudio.....</i>	<i>35</i>
<i>Criterios de inclusión.....</i>	<i>35</i>
<i>Criterios de exclusión.....</i>	<i>36</i>
<i>Criterios de eliminación.....</i>	<i>36</i>
<i>Descripción de variables.....</i>	<i>37</i>
<i>Tamaño de muestra.....</i>	<i>39</i>
<i>Tipo de muestreo.....</i>	<i>40</i>
<i>Descripción general del estudio.....</i>	<i>41</i>
<i>Proceso ELISA IgG vs Borrelia Burgdorferi.....</i>	<i>42</i>
<i>Proceso Western-Blot IgG vs Borrelia burgdorferi.....</i>	<i>43</i>
<i>Análisis estadístico.....</i>	<i>46</i>

Aspectos éticos.	47
Recursos e infraestructura	49
Resultados	50
Discusión	61
Conclusiones	64
Anexos	65
<i>1a. Consentimiento informado para participar en proyecto de investigación en adultos para los participantes con deterioro cognitivo leve</i>	65
<i>1b. Consentimiento informado para participar en proyecto de investigación en adultos para los participantes con demencia tipo Alzheimer</i>	67
<i>1c. Asentimiento informado para participar en proyecto de investigación en adultos para los participantes con demencia tipo Alzheimer</i>	69
<i>1d. Consentimiento informado para participar en proyecto de investigación en adultos para los controles cognitivamente sanos</i>	71
2. Hoja de recolección de datos.	73
3. Criterios NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.	74
4. Criterios de enfermedad de Lyme de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC).	75
5. Criterios para el diagnóstico de caso de la Acción Concertada de la Unión Europea sobre la Borreliosis de Lyme (EUCALB).....	76
6. Evaluación Cognitiva Montreal (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)	77
7. Escala de actividades básicas de la vida diaria de Katz.	78
8. Índice de Barthel.	79
9. Escala de actividades instrumentales de la vida cotidiana de Lawton.	80
10. Método para la Evaluación de la Confusión (Confusion Assessment Method, CAM). 81	
11. Escala de depresión geriátrica (Yesavage Depression Scale, GDS-5).....	82
Referencias bibliográficas	83

Resumen estructurado

Antecedentes. En México la prevalencia de demencia es del 7.9% y de deterioro cognitivo leve del 7.3%, con una progresión anual hasta del 25% de pacientes con deterioro cognitivo leve a demencia. Diversos estudios han demostrado una etiología infecciosa de la demencia debida a enfermedad de Alzheimer, esta asociación es cuatro veces mayor en pacientes con antecedente de infección por *Borrelia burgdorferi* (OR 4.45; IC 95% 2.33 - 8.52). La infección crónica por espiroquetas puede causar demencia lentamente progresiva, atrofia cerebral y depósito de amiloide. En la etapa crónica de la enfermedad de Lyme se presentan trastornos de aprendizaje, pérdida de memoria y demencia. En la Ciudad de México la seroprevalencia de infección por *B. burgdorferi* es del 3.4% y en hospitales de tercer nivel de atención la frecuencia se incrementa a 12% en los casos confirmados de enfermedad de Lyme con manifestaciones neurológicas, cutáneas o articulares.

Objetivo. Determinar la asociación de la infección por *B. burgdorferi* con la presencia de demencia tipo Alzheimer y deterioro cognitivo leve en pacientes mexicanos adultos mayores atendidos en Hospitales de la Ciudad de México y área metropolitana.

Pacientes, material y método. Estudio de casos y controles. Se incluyeron pacientes mayores de 60 años de ambos sexos con demencia tipo Alzheimer, con deterioro cognitivo leve y controles cognitivamente sanos. Los casos con demencia tipo Alzheimer se definieron utilizando los criterios NINCDS-ADRDA; los casos con deterioro cognitivo leve se identificaron con la Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA) 19-25/30 y los controles cognitivamente sanos con MoCA >26/30. Se estimó una muestra de 190 participantes: 38 casos con demencia tipo Alzheimer,

38 casos con deterioro cognitivo leve y 114 controles. Se obtuvo la información clínica y epidemiológica aplicando un cuestionario ya validado para Enfermedad de Lyme y las pruebas cognitivas arriba señaladas. Se tomó muestra biológica para la realización de Western blot vs IgG de *B. burgdorferi* en la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Resultados. Se estudiaron 39 pacientes con demencia tipo Alzheimer, edad media 76.2 ± 8.2 años, mujeres 64%, media de escolaridad de 7.9 ± 4.9 años, media de puntuación MOCA 10/30. Se estudiaron 38 pacientes con deterioro cognitivo leve, edad media 71.8 ± 6.5 años, mujeres 68%, media de escolaridad 10.5 ± 5.4 años, media de puntuación MOCA 22/30. Se estimó en pacientes con demencia tipo Alzheimer y seropositividad IgG a *B. burgdorferi* un OR ajustado a edad, género y escolaridad de 4.34 (IC 95% 1.64 – 11.45). En los casos de deterioro cognitivo leve y seropositividad IgG a *B. burgdorferi* el OR ajustado a edad, género y escolaridad fue de 4.59 (IC 95% 1.82 – 11.61). En los casos con demencia tipo Alzheimer y deterioro cognitivo leve seropositivos IgG para *B. burgdorferi* los antecedentes de estancia en área rural, bosque o zoológico y el contacto con animales fueron cercanos al 70%. El antecedente de mordedura por una garrapata estuvo presente en 2 casos de deterioro cognitivo leve y en 1 caso demencia tipo Alzheimer. Los antecedentes clínicos de exposición a *B. burgdorferi* fueron 3 casos de deterioro cognitivo leve con neuritis craneal y en los casos de demencia tipo Alzheimer 1 con antecedente de meningitis y 1 con artritis.

Conclusiones. Existe un riesgo de demencia tipo Alzheimer y deterioro cognitivo leve en pacientes seropositivos IgG a *B. burgdorferi*. Se requiere continuar esta

línea de investigación para confirmar la asociación infecciosa de *Borrelia burgdorferi* y la enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo leve.

Glosario de abreviaturas

ADN. Ácido desoxirribonucleico.

AIVD. Actividades instrumentales de la vida diaria.

APOE4. Apolipoproteína E4.

APP. Proteína precursora de amiloide.

CDC. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades.

DCL. Deterioro Cognitivo Leve.

DO. Densidad óptica.

DSM-5. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales 5.

ENSANUT MC 2016. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016

ELISA. Inmunoensayo ligado a enzima.

EUCALB. Acción Concertada de la Unión Europea sobre la Borreliosis de Lyme.

HSV-1. Virus herpes simple tipo 1.

IC 95%. Intervalo de confianza al 95%.

IFA. Ensayo de anticuerpos de inmunofluorescencia.

IgG. Inmunoglobulina G.

IgM. Inmunoglobulina M.

IMSS. Instituto Mexicano del Seguro Social.

INAPAM. Instituto Nacional de las Personas Adultas Mayores.

MMSE. Examen Cognoscitivo Breve.

MoCA. Evaluación Cognitiva Montreal.

NINCDS-ADRDA. Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas y Comunicativas y la Asociación de Enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas.

OR. Odds ratio.

PCR. Reacción en cadena de la polimerasa.

PTLDS. Síndrome Postratamiento de Enfermedad de Lyme.

TLR2. Toll-like receptor 2.

USPSTF. Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos.

UIMEIP. Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias.

WB. Western blot

Antecedentes.

La transición demográfica ha favorecido el envejecimiento poblacional, en el 2015 se estimaban 13 millones de adultos mayores de 60 años en México (1). Las proyecciones de crecimiento poblacional en México estiman que en el año 2050 habrá 150 837 517 de habitantes de los cuales el 27.7% será mayor de 60 años (2). Para 2050, de acuerdo con las proyecciones realizadas por el Consejo Nacional de Población los adultos mayores representaran a uno de cada cuatro mexicanos (3). Se estima que la demencia contribuye con el 12% de los años vividos con discapacidad en personas mayores de 60 años, superior a la enfermedad cardiovascular, musculo-esquelética y cáncer (4).

Deterioro cognitivo y demencia.

Como consecuencia del envejecimiento ocurren cambios orgánicos y funcionales, de éstos, los que se presentan en el desempeño cognoscitivo se consideran normales siempre que no alteren la funcionalidad del adulto mayor.

Se ha propuesto un espectro que ubica al envejecimiento normal y patológico en los extremos, y en un punto intermedio el deterioro cognitivo leve (DCL) que puede corresponder a un estado predemencial, en la actualidad denominado trastorno neurocognitivo leve por el DSM-5 (5). A partir de este momento se denominará como deterioro cognitivo leve.

Epidemiología

La incidencia en México es de 16.9/1000 personas-año en regiones urbanas y 34.2/1000 personas-año en regiones rurales, con una media de 25.55/1000 personas-año (6). En América Latina se ha estimado una prevalencia para la demencia de 4.6% en mayores de 60 años y una incidencia anual de 9.2/1000

habitantes (7). En México según la Encuesta de Salud y Nutrición de 2012 la prevalencia de demencia es de 7.9% y para deterioro cognitivo leve de 7.3%. La frecuencia es mayor en mujeres, sujetos de mayor edad, menor escolaridad y residentes del área rural (8).

La demencia tipo Alzheimer representa del 60 a 80% de los casos de las demencias neurodegenerativas. La prevalencia de la demencia vascular (multiinfarto) también es elevada en personas con hipertensión y diabetes. Otros cuadros demenciales son atribuibles a demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y enfermedad de Parkinson con demencia.

Cuadro clínico

El deterioro cognitivo leve es una condición en la que hay evidencia de deterioro de la memoria y otros dominios cognitivos mayor al esperado para la edad y escolaridad del sujeto, pero no lo suficientemente grave para interferir con la independencia en las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), sin embargo, puede predecir el desarrollo de trastorno neurocognitivo mayor o demencia. Los pacientes con deterioro cognitivo leve desarrollan anualmente enfermedad de Alzheimer en 6 a 25% (9).

La mayor parte de los pacientes con deterioro cognitivo leve no son diagnosticados hasta que éste progresa y llega a fases moderadas o avanzadas de demencia (10). En actualidad el DSM-5 utiliza el término trastorno neurocognitivo mayor para referirse a lo que previamente se denominaba demencia (5), a partir de este momento utilizaremos el termino demencia. Las demencias neurodegenerativas afectan principalmente a las personas de edad avanzada; son padecimientos crónicos y progresivos, consecuencia de entidades que alteran la estructura y

funcionamiento cerebral, como la enfermedad de Alzheimer (11).

Las manifestaciones clínicas se expresan como alteraciones en: 1) la memoria y otras funciones cognitivas; 2) la conducta, el afecto y el pensamiento, y 3) la funcionalidad social u ocupacional, ocasionando discapacidad y dependencia (4).

La duración de la enfermedad es de 8 a 10 años con un rango de 2 a 25 años (12).

En la actualidad existen numerosas definiciones de demencia, una de las más aceptadas es la que provee el DSM-5 (5):

- Evidencia en la historia y la evaluación clínica que indiquen deterioro cognitivo significativo en al menos uno de los siguientes dominios cognitivos: aprendizaje y memoria, lenguaje, función ejecutiva, atención compleja, función perceptivo-motriz y cognición social.
- El deterioro debe ser adquirido y representar una disminución importante del nivel previo de funcionalidad.
- Los déficits cognitivos deben interferir con la independencia en las actividades de la vida diaria.
- En el caso de las demencias neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, los trastornos son de comienzo insidioso y son progresivos, basada en la historia o los exámenes mentales seriados.
- Las alteraciones no se producen exclusivamente durante el curso del *delirium*.
- Las alteraciones no se explican mejor por otro trastorno mental.

Tratamiento

En la actualidad no hay tratamiento farmacológico curativo para la enfermedad de Alzheimer (13), ni para el deterioro cognitivo leve, sin embargo, ante la elevada tasa

de progresión anual a demencia se recomiendan como parte del tratamiento la promoción de independencia en comunicación y actividades de la vida diaria, control de factores de riesgo vascular (hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus), estilo de vida saludable (actividad física, dieta saludable, sueño suficiente, limitar ingesta de alcohol, suspensión del tabaquismo), ejercicios mentales. Además, valoración médica periódica cuyo objetivo sea la promoción cognitiva y retardar la progresión de la enfermedad (14).

Una vez establecido el diagnóstico de demencia, los tratamientos farmacológicos existentes solo modifican los síntomas pudiendo retrasar la evolución más no así la enfermedad (15); existen numerosas intervenciones que se pueden ofrecer para apoyar y mejorar la calidad de vida de las personas con demencia, sus cuidadores y familias. Con la finalidad de conducir a un mejor pronóstico de la enfermedad y disminución de la morbilidad los objetivos de los servicios de atención relacionados con la demencia son:

- el diagnóstico precoz;
- optimizar la salud física, la cognición, la actividad y el bienestar;
- identificar y tratar enfermedades físicas concomitantes;
- detectar y tratar los síntomas psicológicos y conductuales;
- proporcionar información y apoyo a largo plazo a los cuidadores;

Tamizaje.

En 2013 se realizó una revisión sistemática para apoyar una recomendación previa del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (U.S. Preventive Services Task Force: USPSTF), concluyeron que los instrumentos

breves para identificar el deterioro cognitivo leve pueden detectar adecuadamente la demencia, pero no hay evidencia empírica de que el cribado mejora la toma de decisiones (16, 17).

Se han evaluado diferentes instrumentos para tamizaje de deterioro cognitivo leve y demencia. El más ampliamente utilizado y validado es el Examen Cognoscitivo Breve (Mini-Mental State Examination, MMSE). Otros instrumentos evaluados son la Evaluación Cognitiva Montreal (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) y el Mini-Cog, sin embargo, no deben considerarse como únicas herramientas en la evaluación de personas con deterioro cognitivo o demencia (18-20). La Evaluación Cognitiva Montreal valora orientación, memoria, lenguaje, atención y función ejecutiva y tiene una duración menor de 10 minutos.

Cuadro 1. Sensibilidad y especificidad para diferentes pruebas diagnósticas de enfermedad de Alzheimer.		
	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
NINCDS ADRDA (Anexo 1)	0.92	0.65
DSM IV	0.76	0.80
Juicio clínico	0.85	0.82
Examen Cognoscitivo Breve (MMSE)	0.81 (0.78 – 0.84)	0.89 (0.87 – 0.91)
Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA)	0.89 (0.84 – 0.92)	0.75 (0.62 – 0.85)

Dentro de la evaluación de los pacientes con demencia, la Academia Americana de Neurología recomienda tamizaje para déficit de vitamina B12 e hipotiroidismo (21). No hay evidencia clara que soporte o refute los estudios de laboratorio de rutina (biometría hemática completa, electrolitos, glucosa, pruebas de función renal y hepática). El tamizaje para neurosífilis solo en casos de alta sospecha clínica.

Las pruebas genéticas en pacientes con demencia aún son controversiales por el potencial de falsos negativos y positivos. En el mismo sentido los estudios de neuroimagen son controversiales en los pacientes con demencia y no deben utilizarse de forma rutinaria, sin embargo, la Academia Americana de Neurología recomienda el uso de tomografía de cráneo sin contraste o resonancia magnética en la evaluación rutinaria de todos los pacientes con demencia.

Enfermedad de Lyme.

La enfermedad de Lyme o borreliosis de Lyme es una enfermedad transmitida por la mordedura de garrapatas del género Ixodes.

Epidemiología.

En Estados Unidos en población hispana se ha estimado una incidencia anual de enfermedad de Lyme de 0.8 casos/100,000 personas con una mayor probabilidad de desarrollar infección diseminada (22). En México se ha estimado una seroprevalencia de infección por *Borrelia burgdorferi* de hasta 6.2% en el noreste y de 3.4% en la población de la Ciudad de México, y una incidencia de 1:1000 de enfermedad de Lyme en casos cutáneos y neurológicos de Hospitales de Alta Especialidad del IMSS de la Ciudad de México (23, 24).

Agente etiológico.

La enfermedad de Lyme es causada por un complejo de espiroquetas, colectivamente denominadas *Borrelia burgdorferi* sensu lato (*Bbsl*). Se han identificado al menos 19 genomaespecies en el mundo: *B burgdorferi sensu stricto*, *B afzelii*, *B garinii*, *B bavariensis*, *B americana*, *B andersonii*, *B bissetii*, *B spielmanii*, *B valaisiana*, *B lusitaniae*, *B californiensis*, *B carolinensis*, *B kurtenbachii*, *B*

finlandensis, *B sínica*, *B yangtze*, *B aponica*, *B turdi*; al menos 10 han mostrado tener un potencial patogénico en el humano (25), aunque son principalmente 3 genomaespecies del complejo que afectan al humano: *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia afzelii* y *Borrelia garinii*. Aunque las genomaespecies patogénicas en América del Norte es *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, mientras en Europa y Asia se han identificado *Borrelia afzelii* y *Borrelia garinii*.

Las Borrelias son microorganismos unicelulares, helicoidales y muy flexibles. Presentan una pared celular no rígida y flagelos periplásmicos, estos últimos responsables de su activa y característica movilidad de rotación en contra de las manecillas del reloj. El genoma de *Bbsl* es relativamente pequeño, lo que refleja probablemente su modo de vida como parásito obligado. Ellas carecen de la maquinaria reconocida convencionalmente para la síntesis de nucleótidos, aminoácidos, ácidos grasos y cofactores enzimáticos, los que tienen que obtener del hospedero. Su genoma, descrito como inusual, está constituido por un cromosoma lineal de aproximadamente 1 Mb y numerosos plásmidos circulares y lineales. El número de plásmidos y sus tallas varía entre cepas y genoma-especies. *Bbsl* tiene un ciclo de vida complejo porque circula entre vectores artrópodos y hospederos vertebrados. *Borrelia* tiene que ser capaz de adherirse y sobrevivir en el intestino de la garrapata, pasar del epitelio intestinal a la hemolinfa y transportarse a través de las glándulas salivales de ésta, para transmitirse al hospedero mamífero a través de la piel y diseminarse por vía sanguínea, evadir la respuesta inmune y diseminarse a los órganos diana. En todo este proceso tienen un papel importante varias proteínas de membrana externa y proteínas adhesivas.

Cuando las condiciones no son favorables para la multiplicación de *Bbsl*, como

puede ser la presencia de antibióticos (sobre todo beta-lactámicos), el líquido cefalorraquídeo (LCR) o medios con déficit de nutrientes, éstas cambian su morfología espiroquetal característica y móvil a esferoplastos o formas L o quistes no móviles (también conocidas como formas quísticas). A ello se le atribuye la supervivencia por largos períodos en el sistema nervioso central y periférico, y en las articulaciones, así como la desaparición de los anticuerpos dependientes de pared celular. Una vez que las condiciones son normales, nuevamente ellas revierten a su forma espiroquetal (26).

Solo las garrapatas que pertenecen al género *Ixodes* han demostrado ser vectores competentes para la enfermedad de Lyme. Por lo tanto, la distribución geográfica de la enfermedad de Lyme se limita al territorio natural de estas garrapatas (27). Hay 4 especies predominantes de garrapatas *Ixodes* que transmiten la enfermedad a los seres humanos, incluyendo *Ixodes scapularis* del este de Estados Unidos y Canadá, *Ixodes pacificus* en el oeste de los Estados Unidos y noreste de México (27, 28), *Ixodes ricinus* en Europa y Asia e *Ixodes persulcatus* en Asia.

Las garrapatas *Ixodes* dependen de sus huéspedes vertebrados que les proveen de la sangre necesaria para que se reproduzcan y muden a cada estadio de desarrollo. Específicamente, 3 abastecimientos de sangre, una para cada estadio de vida (larva, ninfa y adulto), son requeridos por las garrapatas para completar su ciclo de vida. El desarrollo de larva a adulto puede tomar de 1 a 4 años en completarse, dependiendo de las condiciones climáticas y la disponibilidad del huésped, aunque en general la duración típica del ciclo de vida de la garrapata *Ixodes* es de 2 años. Entre cada etapa de desarrollo, las garrapatas son independientes del huésped, por lo tanto, su supervivencia y el comportamiento se

ven afectados por las condiciones ambientales. Las garrapatas son particularmente sensibles a las condiciones de clima seco y requieren una humedad relativa de al menos 80%. Por lo general, se limitan a las zonas de moderada a alta precipitación con un buen drenaje del suelo y la vegetación.

Las garrapatas adquieren y transmiten *B. burgdorferi* s.l. al alimentarse de los vertebrados que actúan como reservorios para los patógenos. Una vez que las garrapatas se infectan al alimentarse de un huésped infectado, conservan la infección a través de todo su ciclo de vida, y, por lo tanto, son capaces de transmitir las espiroquetas en la próxima alimentación de sangre. Este proceso se denomina transmisión transestadial (Figura 1).

Aunque las garrapatas *I. scapularis* se han encontrado en al menos 30 tipos de animales silvestres y 71 especies de aves, muchas larvas y ninfas de *I. scapularis* se han encontrado en especies endémicas de ciertas regiones geográficas en Estados Unidos.

A pesar de tener preferencias por determinados huéspedes, las especies de *Ixodes* se considera que son generalistas y que su naturaleza generalista de las garrapatas propicia la oportunidad para la transmisión de *Borrelia* a los seres humanos, así como entre los diferentes tipos de especies huéspedes. Este carácter generalista de las garrapatas también puede ser un mecanismo importante para la introducción de *Borrelia* en nuevos hábitats y de causar enfermedades en los seres humanos por cepas atípicas o genomaespecies.

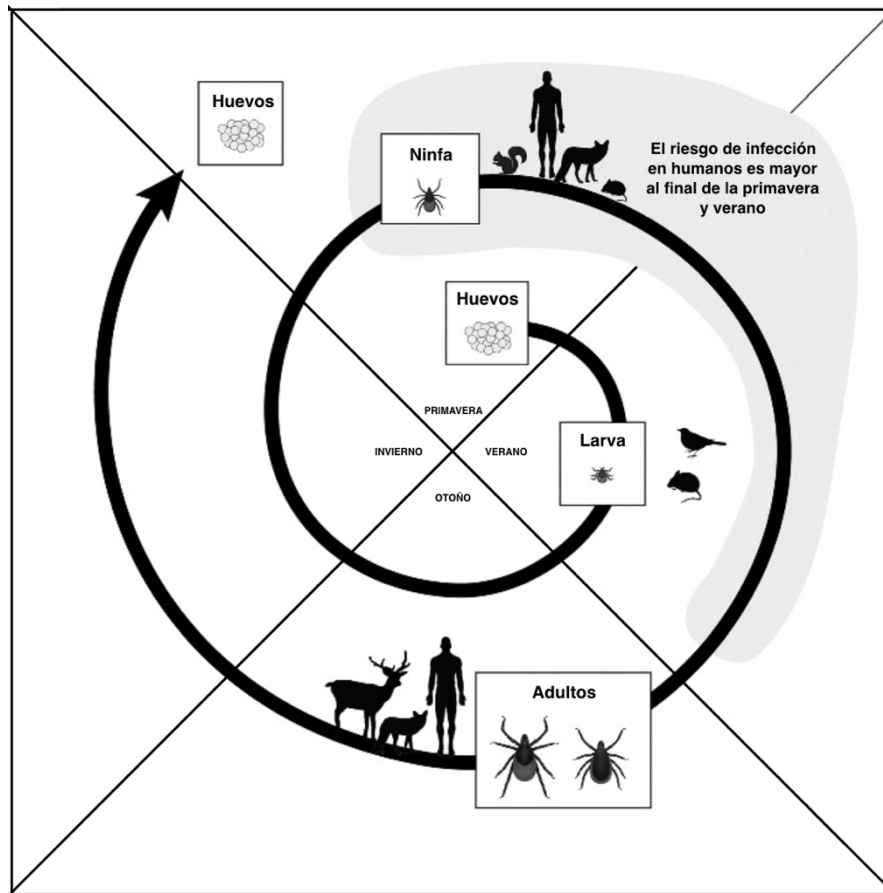


Figura 1. Ciclo de vida de *Ixodes scapularis* (29).

Cuadro clínico y diagnóstico.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme generalmente se dividen en 2 fases (30):

- Enfermedad temprana:
 - A) Localizada caracterizada por la presencia de lesiones en piel (eritema migrans) con o sin síntomas constitucionales.
 - B) Diseminada caracterizada por múltiples lesiones de eritema migrans y/o síntomas neurológicos y/o síntomas cardiacos. Algunos de ellos no tienen antecedente de enfermedad de Lyme localizada.
- Enfermedad tardía: típicamente asociada con artritis persistente o intermitente

que afecta una o más articulaciones grandes, especialmente rodilla y/o problemas neurológicos (encefalopatía, polineuropatía o demencia). Puede desarrollarse meses o años después de la infección inicial.

El diagnóstico de la enfermedad de Lyme debe incluir: el historial de viajes recientes a áreas endémicas y exposición a garrapatas u hospederos, los hallazgos clínicos propios de la enfermedad en alguna de las etapas de la enfermedad (eritema migrans) y las pruebas de laboratorio confirmatorias.

- Enfermedad de Lyme temprana. El diagnóstico se realiza con las características clínicas de la enfermedad en pacientes que se expusieron al vector en el área donde viven o viajaron a áreas endémicas.
- Enfermedad de Lyme diseminada y tardía. El paciente con manifestaciones de enfermedad diseminada temprana: múltiples lesiones de eritema migrans, meningitis linfocítica, parálisis facial, radiculoneuropatía o carditis; las pruebas serológicas de ELISA son positivas para anticuerpos IgM o IgG para *B burgdorferi* y confirmadas con estudio de Western-blot.

Se han establecido criterios para el diagnóstico epidemiológico de caso de enfermedad de Lyme a través de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) (Anexo 5); aunque no intentan que se usen para el diagnóstico clínico, porque no son exhaustivos También la Acción Concertada de la Unión Europea sobre la Borreliosis de Lyme (EUCALB) ha establecido criterios para el diagnóstico (Anexo 6).

Diagnóstico serológico y molecular.

El estándar de oro para el diagnóstico de laboratorio de la enfermedad de Lyme implica la detección de anticuerpos dirigidos específicamente contra la espiroqueta.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan un algoritmo serológico de 2 niveles que incluyen la detección de anticuerpos por inmunoensayo ligado a enzima (ELISA) o Ensayo de anticuerpos de inmunofluorescencia (IFA), seguido de Western blot IgM e IgG para un isotipo específico en los casos de IFA/EIA positivos o ambiguos (31, 32). El uso del Western blot IgM está restringido a la enfermedad temprana con duración de síntomas menor de 30 días. Para considerarlo positivo requiere estar reactivo a 2 o 3 antígenos de 3 antígenos (p21 [OspC], p39 [BmpA] y p41 [flagelina B]). El Western blot IgG para considerarlo positivo requiere reactividad de 5 o más de 10 antígenos (p18, p21 [OspC], p28, p30, p 39 [BmpA], p41 [flagelina B], p45, p58, p66, p93) (33). Este algoritmo serológico de 2 niveles en la enfermedad tardía logra una sensibilidad del 96 al 100% y especificidad del 98 a 100% (Figura 2) (32).

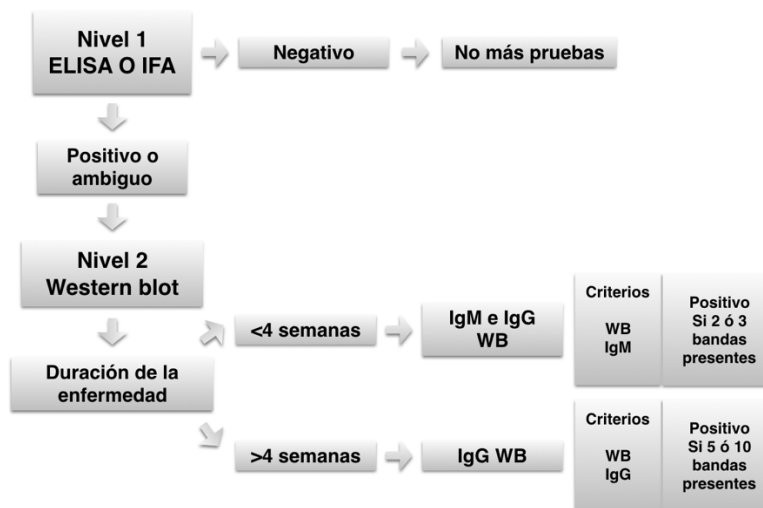


Figura 2. Recomendaciones de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) sobre el diagnóstico serológico de enfermedad de Lyme de 2 pasos. ELISA: Inmunoensayo ligado a enzima; IFA: Ensayo de anticuerpos de inmunofluorescencia; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; WB: Western blot (34).

Tratamiento.

En general *B. burgdorferi* tiene susceptibilidad in vitro a macrólidos, penicilinas y cefalosporinas de tercera generación y resistencia innata a quinolonas, rifampicina y aminoglucósidos.

En la infección temprana localizada y disemina, el tratamiento es con doxiciclina vía oral durante 14 a 21 días, en quien existe contraindicación la amoxicilina y cefuroxima son buenas opciones. En los casos de infección tardía el tratamiento también es con doxiciclina vía oral por 4 a 8 semanas, aunque se pueden considerar un segundo curso de tratamiento según la respuesta clínica (30).

Demencia y enfermedades infecciosas.

Se ha descrito desde hace tres décadas la posibilidad de que en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer haya un componente infeccioso. Se ha relacionado con infecciones virales y bacterianas. La hipótesis es simple, después de la infección, ciertos patógenos tienen acceso al cerebro, donde las respuestas inmunes resultan en la acumulación de beta amiloide dando lugar a la formación de placas.

La encefalitis por virus herpes simple tipo 1 (HSV-1) afecta las mismas regiones que las dañadas en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Conociendo que el herpes puede permanecer latente en el cuerpo durante largos períodos de tiempo, se ha cuestionado una conexión causal entre la infección y el trastorno neurodegenerativo. Se ha encontrado ADN del HSV-1 en los cerebros de los pacientes de Alzheimer y controles pareados por edad, la diferencia radica en la presencia de la apolipoproteína E variante del gen APOE4 representaron el 60% de los casos de Alzheimer (35). HSV1 usa a la proteína precursora de amiloide (APP)

para unirse a la maquinaria de transporte axonal, como resultado HSV1 redistribuye y acumula APP dentro de las neuronas infectadas y también induce un incremento en la síntesis de la proteína hasta 25 veces (36).

Se han descrito bacterias intracelulares del género *Chlamydia*. Se ha evidenciado a *C. pneumoniae* en microglía y astrocitos de regiones del cerebro (hipocampo y otras áreas del sistema límbico) asociadas con la neuropatología de Alzheimer (37).

Se ha sugerido que el beta amiloide actúa como un antimicrobiano al inhibir el crecimiento *in vitro* de bacterias patógenas, incluyendo *E. coli* y *Staphylococcus aureus* o *Candida albicans*. El péptido se une a los microorganismos, enlaza más beta amiloide y evita la interacción de los agentes con las neuronas; este conglomerado puede favorecer la muerte neuronal (38). En un modelo transgénico de ratón con enfermedad de Alzheimer, la infección por *Salmonella* generó placas amiloides en las regiones más susceptibles de la barrera hematoencefálica (hipocampo y la corteza temporal) (39).

Demencia y enfermedad de Lyme.

Las espiroquetas pertenecen a un pequeño conjunto de microorganismos que pueden atravesar la barrera hematoencefálica cuando circulan en la sangre, como sucede durante la fase aguda diseminada de la enfermedad de Lyme. En analogía a *Treponema pallidum* la infección crónica por otras espiroquetas puede causar demencia lentamente progresiva, atrofia cerebral y depósito de amiloide (Figura 3 y 4) (40-42).

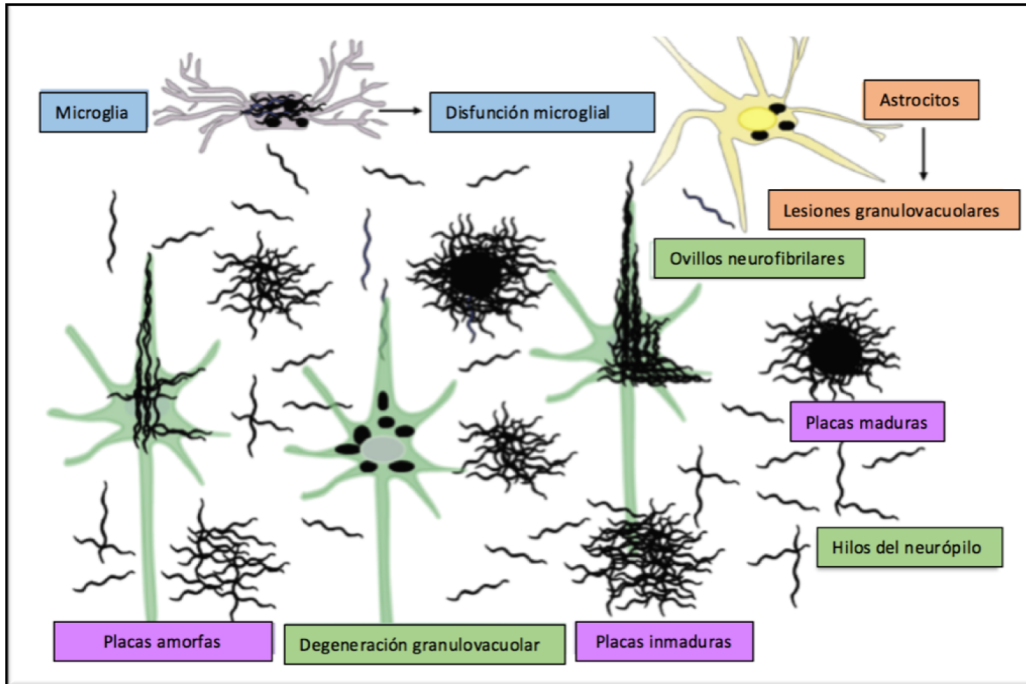


Figura 3. Representación esquemática de la invasión de las espiroquetas a la corteza cerebral que reproduce las características patológicas de la enfermedad de Alzheimer (40).

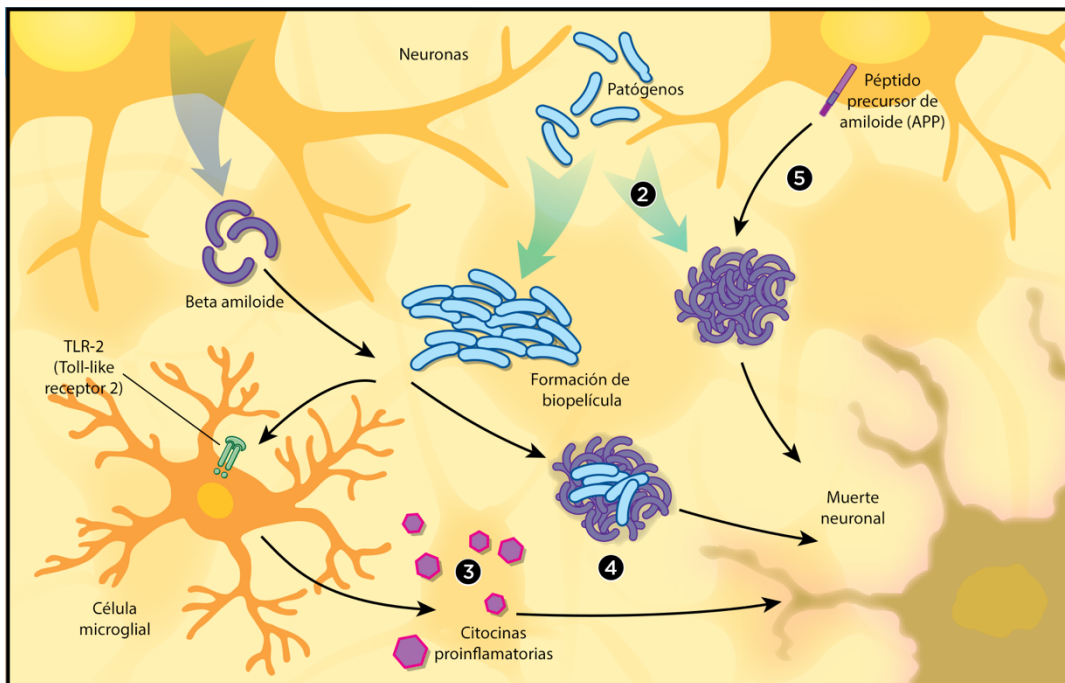


Figura 4. Hipótesis que explican la relación entre la infección y la enfermedad de Alzheimer (42).

B. burgdorferi causante de la enfermedad de Lyme forma biopelículas (43), estas biopelículas han sido identificadas en los cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer, en las mismas localizaciones del hipocampo que las placas amiloides (44). El receptor TLR2 (Toll-like receptor 2, por sus siglas en inglés), un actor clave en la inmunidad innata, está presente en la misma región del cerebro de los enfermos con Alzheimer, pero no en los controles. Se hipotetiza que TLR2 es activado por la presencia de bacterias, es bloqueado por la biopelícula y en su lugar daña el tejido circundante. Debe considerarse que estas bacterias son de lento crecimiento por lo que puede tomar décadas para la formación de una biopelícula. En el Centro Internacional de Investigación sobre el Alzheimer se ha encontrado evidencia de espiroquetas en cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Se han identificado antígenos específicos a través de la PCR y se han cultivado espiroquetas (*Borrelia burgdorferi*) de cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer (45, 46). También se ha identificado que los anticuerpos monoclonales que se dirigen contra la proteína precursora amiloide forman una reacción cruzada contra la espiroqueta, sugiriendo que la bacteria podría ser la fuente de la proteína (47). También se ha postulado que la transmisión transináptica de la infección por *Borrelia* entre circuitos neuronales de la corteza entorrional a la neocorteza explica la secuencia y topografía de los estadios de Braak en la enfermedad de Alzheimer (48).

La infección periodontal es otra vía de adquisición de espiroquetas, en la población general la prevalencia oscila en 60% (49, 50). La periodontitis es una de las principales causas de edentulia en el adulto mayor. La enfermedad periodontal, además de los efectos deletéreos en la salud bucal, se ha relacionado con efectos

en la salud sistémica: descontrol glucémico en pacientes con diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, predisposición a neumonía y demencia (51). Sin embargo, la evidencia disponible considera a la periodontitis crónica y la pérdida de piezas dentales como factores de riesgo dudosos para el desarrollo de demencia (52). Algunas espiroquetas aisladas de la cavidad oral mostraron ser invasivas *in vivo* e *in vitro*. Siete diferentes tipos de espiroquetas (*T. denticola*, *T. pectinovorum*, *T. vincenti*, *T. amylovorum*, *T. maltophilum*, *T. medium* y *T. socranskiï*) fueron identificadas en los cerebros de pacientes usando PCR específicas, sugiriendo que la infección por treponemas hacia el cerebro es a través de ramas del nervio trigémino (46).

La neuroborreliosis de Lyme puede ser el primer y único signo de la enfermedad de Lyme. La participación del sistema nervioso se presenta en 15% de infecciones por *B. burgdorferi* sin tratamiento (32). El diagnóstico debe considerarse cuando un paciente presenta signos neurológicos y ha visitado un área endémica. Destaca, solo una tercera parte de los pacientes recuerdan la mordedura de una garrapata y solo la mitad recuerda haber presentado una lesión semejante al eritema migrans (53).

Los pacientes con enfermedad de Lyme persisten con síntomas subjetivos crónicos: fatiga, artralgias, mialgias y alteraciones cognitivas. Si los síntomas inician en los 6 meses después del tratamiento de la enfermedad de Lyme y persisten al menos 6 meses después de completar el tratamiento antibiótico, comprometen sus funciones en la vida diaria y no hay otra condición médica atribuible a ellos, se clasifican como Síndrome Postratamiento de Enfermedad de Lyme (PTLDS, por sus siglas en inglés) (53).

Se realizó un meta-análisis para evaluar la asociación de la infección por *B. burgdorferi* y demencia tipo Alzheimer, se encontraron 4039 referencias potencialmente relevantes, según los criterios de selección solo se incluyeron 27 estudios en el análisis. El análisis demostró diez veces mayor ocurrencia de enfermedad de Alzheimer cuando existía evidencia detectable de infección por *Borrelia burgdorferi*. El Odds ratio (OR) fue 10.61 (IC 95% 3.38 - 33.29), con un grado moderado de heterogeneidad ($I^2 = 51.77$, $p = 0.02$) la cual fue atribuida a las diferencias metodológicas entre los estudios incluidos, por ejemplo, el material biológico analizado: cerebro, suero y líquido cefalorraquídeo o el método de diagnóstico: PCR, inmunohistoquímica y ELISA. Después de excluir los cuatro estudios que contribuían a esa heterogeneidad, se obtuvo un OR de 4.45 (IC 95% 2.33 - 8.52, $I^2 = 0.00\%$, $p = 0.63$) (Figura 5), sin evidencia de sesgo de publicación ($p = 0.23$). La inconsistencia de los resultados presentados en este meta-análisis también se atribuyó a la localización geográfica de los pacientes incluidos en cada uno de los estudios, sugiriendo la realización de más estudios en otras regiones geográficas diferentes a Europa y Estados Unidos (54, 55).

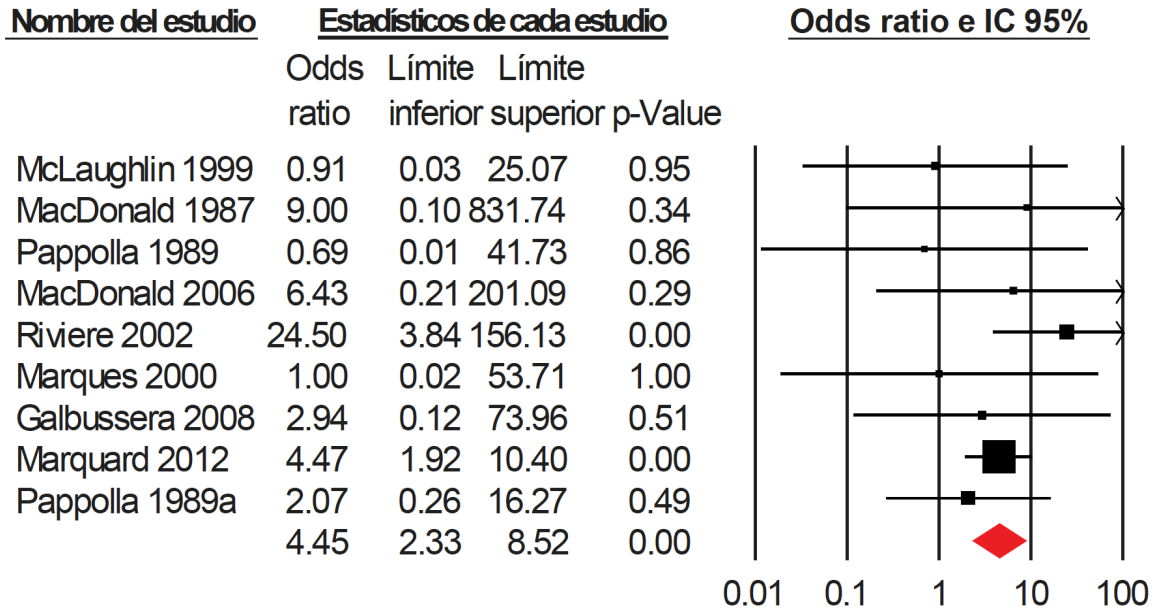


Figura 5. Espiroquetas y enfermedad de Alzheimer, una estimación conservadora de riesgo. Odds ratio agrupado 4.45; demuestra una asociación estadísticamente ($p < 0.05$; $I^2 = 0.00$).

Justificación

En la actualidad no hay estudios en México que hayan buscado la asociación de la infección por *Borrelia burgdorferi* en pacientes adultos mayores con demencia tipo Alzheimer y a nivel mundial con deterioro cognitivo leve. Determinar factores asociados al desarrollo de problemas cognitivos en el adulto mayor, contribuiría a realizar un diagnóstico temprano, evitando o retrasando la progresión de la enfermedad y por ende la discapacidad de este grupo poblacional, mejorar la calidad de vida y reducir la dependencia en actividades de la vida diaria.

Planteamiento del problema

En México la transición epidemiológica y demográfica ha favorecido el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas. Mientras el envejecimiento poblacional implica que en las siguientes décadas la cantidad de adultos mayores se incrementará de tal manera que en 2050 uno de cada 4 mexicanos tendrá más de 60 años, lo que generará una mayor demanda para los servicios de salud.

El envejecimiento normal produce deterioro progresivo en las funciones cognitivas, sin embargo, el deterioro cognoscitivo leve se ha descrito como un punto intermedio entre el envejecimiento normal a nivel cerebral y el desarrollo de demencia. En México, la prevalencia de deterioro cognitivo leve de 7.3 % con una progresión anual a demencia hasta del 25%; mientras la prevalencia de demencia es de 7.9%. Actualmente no hay tratamiento farmacológico que cure o mejore el deterioro cognitivo leve y demencia una vez que se diagnóstica, por lo tanto, el manejo es sintomático.

Se ha asociado al desarrollo de demencia la infección crónica por *Borrelia burgdorferi* en sistema nervioso. En población mexicana no se determinó esta asociación en pacientes con demencia tipo Alzheimer ni en pacientes con deterioro cognitivo leve.

Pregunta de investigación.

¿Cuál es la asociación entre demencia tipo Alzheimer y la infección por *Borrelia burgdorferi* en adultos mayores en población mexicana?

¿Cuál es la asociación entre deterioro cognitivo leve y la infección por *Borrelia burgdorferi* en adultos mayores en población mexicana?

Objetivos.

Generales.

1. Determinar si la infección por *Borrelia burgdorferi* se asocia con la presencia de demencia tipo Alzheimer en pacientes mexicanos adultos mayores atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
2. Determinar si la infección por *Borrelia burgdorferi* se asocia con la presencia de deterioro cognitivo leve en pacientes mexicanos adultos mayores atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Específicos.

1. Determinar la seroprevalencia de infección por *Borrelia burgdorferi* a través de Western blot IgG en pacientes mexicanos adultos mayores con demencia tipo Alzheimer.
2. Determinar la seroprevalencia de infección por *Borrelia burgdorferi* a través de Western blot IgG en pacientes mexicanos adultos mayores con deterioro cognitivo leve.
3. Determinar la seroprevalencia de infección por *Borrelia burgdorferi* a través de Western blot IgG en pacientes mexicanos adultos mayores cognitivamente sanos.
4. Caracterizar los datos clínico-epidemiológicos de pacientes mexicanos adultos mayores con infección por *Borrelia burgdorferi* y demencia tipo Alzheimer.
5. Caracterizar los datos clínico-epidemiológicos de pacientes mexicanos adultos mayores con infección por *Borrelia burgdorferi* y deterioro cognitivo leve.

Hipótesis.

1. Los pacientes mayores de 60 años con demencia tipo Alzheimer tendrán una asociación 4 veces mayor con la infección por *Borrelia burgdorferi* confirmada con Western blot IgG en comparación con pacientes cognitivamente sanos.
2. Los pacientes mayores de 60 años con deterioro cognitivo leve tendrán una asociación positiva con la infección por *Borrelia burgdorferi* confirmada con Western blot IgG en comparación con pacientes cognitivamente sanos.

Pacientes, material y método.

Universo de estudio.

Pacientes adultos mayores con demencia tipo Alzheimer y deterioro cognitivo leve atendidos en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el período de marzo 2016 a febrero 2018.

Diseño del estudio.

Estudio de casos y controles, observacional, transversal, retrospectivo, retrolectivo, comparativo.

Grupos de estudio.

Casos. Pacientes con diagnóstico de demencia tipo Alzheimer y deterioro cognitivo leve.

Controles. Pacientes cognitivamente sanos de los Centros Culturales del Instituto Nacional de las Personas Adultas Mayores.

Criterios de inclusión.

- **Casos con demencia tipo Alzheimer.** Diagnóstico por el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades en pacientes de 60 años o más, de cualquier sexo, con criterios para demencia tipo Alzheimer según los criterios NINCDS-ADRDA.
- **Casos con deterioro cognitivo leve.** Diagnóstico por el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades en de 60 años o más, de cualquier sexo, no cumple criterios para demencia NINCDS-ADRDA, con evaluación cognitiva: MoCA 19-25/30.

- **Controles.** Identificados en los Centros Culturales del Instituto Nacional de las Personas Adultas Mayores. Pacientes de 60 años o más, de cualquier sexo, con evaluación cognitiva: MoCA > 26/30.

Criterios de exclusión.

- a. Diagnóstico de depresión.
- b. Diagnóstico de delirium.

Criterios de eliminación.

- a. Los casos se eliminarán cuando habiendo aceptado ingresar al estudio, no fuera posible tomar muestra biológica para realización de Western blot IgG vs *B. burgdorferi*.
- b. Los casos se eliminarán cuando habiendo aceptado ingresar al estudio, no fuera posible encontrar un control para el caso con las características de apareamiento descritas.
- c. Tanto casos como controles se eliminarán cuando habiendo aceptado ingresar al estudio, no fuera posible realizar el Western blot IgG vs *B. burgdorferi*.

Descripción de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable / Escala de medición	Unidad de medición
VARIABLES INDEPENDIENTES				
Western blot IgG vs <i>Borrelia burgdorferi</i>	Prueba de laboratorio que detecta anticuerpos IgG producidos en respuesta a la exposición a antígenos de <i>Borrelia burgdorferi</i> .		Cualitativa Nominal dicotómica	Positivo Negativo
VARIABLES DEPENDIENTES				
Demencia tipo Alzheimer	Enfermedad degenerativa del cerebro caracterizada por el inicio insidioso de la demencia. Deterioro de la memoria, juicio, capacidad de atención y las habilidades de resolución de problemas; seguidos por apraxias severas y una pérdida global de las capacidades cognitivas.	Diagnóstico probable según los Criterios NINCDS-ADRDA (Anexo 4)	Cualitativa Nominal dicotómica	Si No
Deterioro cognitivo leve (DCL)	Evidencia de deterioro cognitivo modesto de un nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos, el déficit cognitivo no interfiere con la independencia en las actividades instrumentales de la vida diaria, no es debido a delirium u otra enfermedad mental (10).	Puntuación anormal en MoCA e independencia en actividades instrumentales de la vida diaria.	Cualitativa Dicotómica	Si No
VARIABLES DE PAREAMIENTO				
Edad	Años cumplidos que tiene la persona desde la fecha de su nacimiento hasta el momento de la entrevista.		Cuantitativa Continua	Años
Sexo	Sexo de asignación al nacimiento.		Cualitativa Dicotómica	Hombre Mujer
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS				
Peso	Fuerza con la cual un cuerpo actúa sobre un punto de apoyo, originado por la aceleración de la gravedad, cuando esta actúa sobre la masa del cuerpo.	Medida al momento de la valoración en posición de bipedestación al centro de la plataforma de la báscula, vistiendo la menor cantidad de ropa y sin zapatos. Si no le es posible la bipedestación, último peso registrado en carnet de citas médicas.	Cuantitativa Continua	Kilogramos (kg)
Talla	Distancia que existe entre el vértex y el plano de sustentación.	Estimada a través de la altura de rodilla con la siguiente fórmula	Cuantitativa Continua	Metros (m)

		Mujeres: (altura de rodilla x 1.91) - (Edad x 0.17) +75. Hombres: (altura de rodilla x 2.08) + 59.01		
Índice de masa corporal	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo	Relación del peso en kilogramos dividido entre la talla en metros al cuadrado.	Cuantitativa Continua	Kg/m ²
Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA) (Anexo 7)	Prueba cognitiva que evalúa los dominios: orientación, memoria, lenguaje, atención y función ejecutiva.	Normal > 26/30 Anormal 19-25/30	Cualitativa Dicotómica	Normal Anormal
Lugar de residencia	Lugar donde se reside o vive habitualmente		Cualitativa Nominal	Estado de la Republica
Índice de Katz (Anexo 8)	Instrumento para evaluar la independencia de un enfermo en las actividades básicas de la vida diaria (baño, vestido, sanitario, movilización, control de esfínteres y alimentación.		Cualitativa Ordinal	0 – Máxima independencia 6 – Máxima dependencia
Índice de Barthel (Anexo 9)	Indicador de calidad de vida y funcionalidad que evalúa la capacidad de una persona para realizar de forma dependiente o independiente 10 actividades básicas de la vida diaria (capacidad de comer, moverse de la silla a la cama y volver, realizar el aseo personal, ir al retrete, bañarse, desplazarse, subir y bajar escaleras, vestirse y mantener el control intestinal y urinario) (56, 57).		Cualitativa Ordinal	0 – 20 dependencia total 21 – 85 dependencia moderada 86 – 100 independiente
Índice de Lawton (Anexo 10)	Indicador de calidad de vida y funcionalidad que evalúa la capacidad para usar el teléfono, realizar compras, transporte, medicación, finanzas para hombres y a mujeres se agrega cocina, cuidado del hogar y lavandería.	Versión validada en español del índice de Lawton y Brody, la puntuación más alta corresponde a la mayor dependencia funcional en actividades instrumentales de la vida diaria.	Cualitativa Ordinal	0 – Máxima dependencia. 8 – Independencia.
VARIABLES DE CONFUSIÓN				
Nivel de escolaridad	Grado de estudio más alto aprobado por la población de 5 y más años de edad en cualquiera de los niveles del Sistema Educativo Nacional o su equivalente en el caso de estudios en el extranjero.	Número de años aprobados de educación formal.	Cuantitativa Continua	Años
Antecedente de enfermedad de Lyme	Enfermedad transmitida por la mordedura de garrapatas del género <i>Ixodes</i> cuyo agente etiológico es <i>Borrelia burgdorferi</i> .	Antecedente de diagnóstico de: Eritema migrans, linfocitoma borrelial, acrodermatitis crónica atrófica, neuroborreliosis de Lyme, artritis de Lyme, carditis de Lyme y alteraciones	Cualitativa Nominal dicotómica	Si No

		oculares por <i>B. burgdorferi</i> : conjuntivitis, uveítis, papilitis, epiescleritis, queratitis.		
Enfermedad periodontal	Inflamación gingival acompañada de pérdida de tejido conectivo de soporte incluyendo hueso alveolar, resultando en la pérdida de fijación del ligamento periodontal al cemento.		Cualitativa Nominal dicotómica	Si No
Diabetes mellitus	Grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por un estado de hiperglucemia, resultado de la secreción y/o acción de la insulina, se diagnóstica con cualquiera de los siguientes tres criterios: 1) síntomas de diabetes más una glucosa casual más de 200 mg/dl o 2) glucosa en ayuno mayor o igual a 126 mg/dl o glucosa mayor o 3) igual a 200 mg/dl 2 horas después de una carga oral de glucosa de 75 g o 4) hemoglobina glucosilada mayor a 6.5%.	Cualquiera que esté recibiendo manejo higiénico–dietético o farmacológico por el diagnóstico de diabetes mellitus al momento de la entrevista.	Cualitativa Nominal dicotómica	Si No
Hipertensión arterial sistémica	Paciente en quien haya al menos 3 cifras con presión sistólica mayor de 140 mmHg o diastólica mayor de 90 mmHg en al menos 3 tomas separadas en tiempo	Cualquiera que esté recibiendo manejo higiénico–dietético o medicamentos antihipertensivos al momento de la toma de la entrevista.	Cualitativa Nominal dicotómica	Si No
Enfermedad vascular cerebral	Incluye infarto isquémico, hemorrágico, aneurismas intracraneales y malformaciones arteriovenosas. Para el diagnóstico se requiere de un estudio de imagen del sistema nervioso central	Antecedente de padecer enfermedad vascular cerebral, incluyendo ataque isquémico transitorio, no tomando en cuenta el tiempo de evolución, tratamiento o complicaciones.	Cualitativa Nominal dicotómica	Si No

Tamaño de muestra.

Se utilizó el programa G*Power versión 3.1 para cálculo de tamaño de muestra, considerando un OR de 4.4 descrita por Maheshwari *et al* (54), la seropositividad para *B burgdorferi* de 3.4% en controles sanos con una mediana de edad de 34 años identificada por Gordillo *et al* (23) y de 8% en controles sanos adultos mayores reportada por Bu *et al* y Marquard *et al* (58, 59).

• Casos con demencia tipo Alzheimer	38
• Casos con deterioro cognitivo leve*	38
• Controles cognitivamente sanos	114
• Tamaño total de muestra	190
• Proporción p1	0.27
• Proporción p2	0.08
• Probabilidad error α	0.05
• Poder	0.80
• Odds ratio	4.4
• Razón N2/N1	3

* Ante la ausencia de información para estimar el tamaño de muestra de los pacientes con deterioro cognitivo leve, se usará el mismo valor estimado de los casos con demencia tipo Alzheimer.

Se realizó pareamiento por edad y sexo, se utilizó 1 control por cada caso. Los controles se utilizaron para el pareamiento tanto de casos con demencia tipo Alzheimer y casos con deterioro cognitivo leve.

Tipo de muestreo.

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

Descripción general del estudio.

Posterior a la aprobación del comité de Ética e Investigación, durante 12 meses se reclutaron pacientes mayores de 60 años procedentes del Hospital de Especialidades de la Unidad Médica de Alta Especialidad del IMSS, previa autorización a través del consentimiento informado.

Casos con demencia tipo Alzheimer y deterioro cognitivo leve. En conjunto con el Dr. Luis Enrique Amaya Sánchez (Neurología) se identificaron a los pacientes con diagnóstico de demencia tipo Alzheimer según los criterios de la NINCDS-ADRA, mientras quienes no los cumplían, pero tenían pruebas de tamizaje positivas para deterioro cognitivo leve anormales fueron incluidos a este grupo.

Controles cognitivamente sanos. Los participantes incluidos serán aquellos que sean identificados por el alumno de Maestría, sin alteración cognitiva a través de la Evaluación Cognitiva Montreal en los Centros Culturales del Instituto Nacional de las Personas Adultas Mayores (INAPAM).

El alumno de maestría (Dr. Alejandro Herrera Landero) estará en contacto con el Dr. Luis Enrique Amaya Sánchez, para que les sea solicitado su consentimiento informado para inclusión a este estudio y en su caso recolección de información clínica, epidemiológica y toma de muestra clínica.

A cada paciente que aceptó participar se le realizó ELISA IgG vs *Borrelia burgdorferi* y Western blot IgG vs *Borrelia burgdorferi* en suero en la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias. Un suero se considera positivo en ELISA cuando la absorbancia sea mayor al punto de corte. Si el suero fue positivo o indeterminado en ELISA se le realizó Western-blot EUROIMMUN anti-*Borrelia burgdorferi*.

Proceso ELISA IgG vs *Borrelia Burgdorferi*

- Muestra de sangre (5 ml) sin anticoagulante para obtener suero.
 - A cada suero se le realizará la técnica de ELISA.
 - Se aplicó el antígeno a una concentración de 5 µg/ml por pozo en microplacas de 96 pozos (labsystem); el suero se diluirá 1:640 y se usa como conjugado el anti-IgG humano de cabra unido a fosfatasa alcalina (Biosource, CA, USA) diluido 1:1000.
 - Como control positivo se usó una mezcla de 5 sueros con cultivo positivo de una zona endémica del Noreste de Estados Unidos (sueros donados por el Dr. Magnarelli, New Haven, Connecticut). El control positivo se incluye por cuadruplicado en cada microplaca y cada muestra de suero se prueba por duplicado.
1. Colocar el número necesario de pocillos en el bastidor y prepare una hoja de protocolo.
 2. Añada 100 µl de muestra diluida o controles listos para usar en los pocillos apropiados de las tiras de prueba de microtitulación. Reserve un pocillo para el blando del sustrato, p.ej.:
 3. Incubación de la muestra durante 60 minutos (±5 min) a 37°C (± 1°C) en la cámara de humectación.
 4. Tras la incubación lave todos los pocillos con solución de lavado (mediante dispositivo automatizado o manualmente)
 - aspire o agite la solución de incubación
 - llene cada pocillo con 300 µl de solución de lavado
 - repita el procedimiento de lavado 3 veces (en total son 4 veces)

- Séquelo dando ligeros golpecitos a la placa de microtitulación sobre una toallita de papel.
5. Adición de conjugado
Añada 100 μ l de conjugado listo para usar IgG/IgM a los pocillos apropiados (excepto el sustrato en blanco)
 6. Incubación del conjugado durante 30 minutos (± 1 min) a 37°C (± 1 °C) en la cámara de humectación.
 7. Tras la incubación lave todos los pocillos con solución de lavado (*vide supra*).
 8. Adición de sustrato
Añada 100 μ l de solución de sustrato listo para usar a cada pocillo (incluyendo el pocillo para el sustrato en blanco)
 9. Incubación del sustrato durante 30 minutos (± 1 min) a 37°C (± 1 °C) en la cámara de humectación.
 10. Parada de la reacción
Añada 100 μ l de solución de parada a cada pocillo, agite suavemente la placa de microtitulación para mezclar.
 11. Lectura de la extinción
Lea la densidad óptica (DO) en los siguientes 60 minutos a 405 nm frente al sustrato blanco, la longitud de onda de referencia entre 620 y 690 nm (p.ej.: 650 nm).

Proceso Western-Blot IgG vs *Borrelia burgdorferi*

1. Bloqueo. Se coloca la tira en el canal de incubación y se coloca 1 ml de buffer universal. (mezclar durante 15 minutos)

2. Incubación de la muestra. Se toma el sobrenadante, se coloca 1 ml de suero diluido (20 µl suero en 1 ml de buffer universal). (mezclar durante 30 minutos)

Lavado. Se toma el sobrenadante, se lava 3 veces por 5 minutos con 1 ml de buffer universal cada uno.

3. Incubación del conjugado. Se agrega 1 ml del conjugado IX y se mezcla por 30 minutos.

Lavado. Diluir 100 µl del conjugado 10X en 900 µl buffer IX.

Tirar el sobrenadante, lavar 3 veces por 5 minutos con buffer.

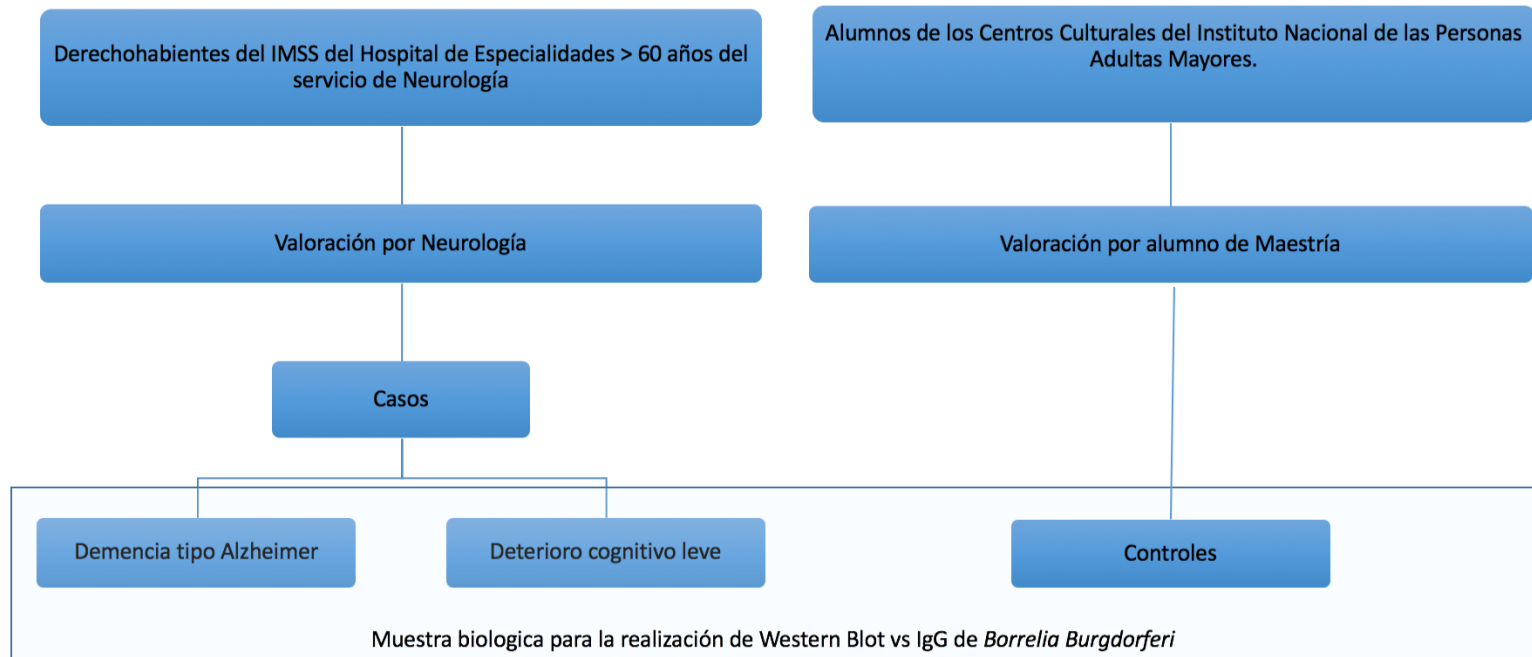
4. Incubación del sustrato. Tomar el sobrenadante y colocar la solución de sustrato (1 ml) en el canal de incubación. (mezclar por 10 minutos).

Detener. Cuando se observan líneas correctamente marcadas o no presenta separación. Enjuagar con agua corriente.

Evaluación. EUROLIneScanDigital

Para considerar un suero positivo a *B. burgdorferi* sensu stricto se utilizaron los criterios de los CDC. Se consideró positivo cuando se detectaron un mínimo de 5 de las siguientes bandas de proteínas: 18, 23, 28, 30, 39, 41, 45, 58, 66 y 93 KDa y los criterios de la EUCALB cuando se utilizaron como antígenos las cepas de *B. garinii* se presentaron 2 bandas mínimo de las siguientes bandas de proteínas (p83/100, p39, OspC, p21 y p17); en *B. afzelii* 2 bandas mínimo (p83/100, p 58, p43, p39, p30, OspC, p21, p17 y p14); *B. valaisiana* 2 bandas mínimo (p66, p45 y OspA).

Flujograma de actividades.



Análisis estadístico.

Se utilizó el programa estadístico SPSS Statics versión 24 para Mac; para el análisis descriptivo de las variables cualitativas se determinaron frecuencias y porcentajes; para variables cuantitativas se determinó normalidad con sesgo y curtosis y para aquellas con distribución libre se determinaron medianas y rangos, para variables cuantitativas con distribución normal se determinaron medias y desviaciones estándar. Para el análisis bivariado en variables cualitativas se utilizó X^2 y en variables cuantitativas según su distribución se utilizó T de Student o U Mann-Whitney. Se calcularon OR e intervalos de confianza al 95% utilizando regresión logística no condicionada ajustando por las variables de control (60).

Aspectos éticos.

Para la realización del presente protocolo se solicitó la aprobación por el Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS (Anexo 2). Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la normatividad institucional en materia de investigación y con la declaración de Helsinki de 1975, así como sus enmiendas, además de apegarse a los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

Riesgo de la investigación

Según la Ley general de Salud en materia de la investigación para la salud el presente estudio confiere un riesgo mínimo puesto que no se realizó ninguna maniobra adicional a las que se realizaran para su enfermedad de base, excepto, que se les tomó una muestra de sangre en una sola ocasión (Artículo 17).

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto.

Los pacientes no se beneficiaron de forma directa de este estudio, lo cual se estipuló en la hoja de consentimiento informado. En cuanto a la utilidad del estudio servirá como base para ofrecer una herramienta no utilizada de manera convencional para diagnóstico de causas que pudieran asociarse con los problemas de memoria.

Confidencialidad

Se otorgó la seguridad al participante de que no se identificarán sus datos personales y se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud). Se asignó un número de folio a cada participante posterior a la entrevista clínica, se capturará la

información de acuerdo al número de folio asignado y no se utilizará su nombre, la información obtenida se resguardó donde solo los investigadores tengan acceso. Cuando los resultados del estudio sean publicados o presentados en conferencias no se dará información que pudiera revelar la identidad de los pacientes.

Condiciones en las que se solicitará el consentimiento informado.

La carta de consentimiento informado (Anexos 1a – 1d) se solicitó previo a la inclusión del participante al estudio. Fue solicitado por el alumno de maestría. Se explicó al participante o familiar responsable los propósitos y objetivos de la investigación, los beneficios y posibles riesgos, así como las molestias e inconvenientes de la participación, así como la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación (Artículo 21, Fracciones I-VII de la Ley General de Salud) sin detrimento en su atención médica. La carta de consentimiento informado se entregó a los participantes con deterioro cognitivo leve mientras que en aquellos participantes con demencia tipo Alzheimer se les explicó para obtener su asentimiento y le entregó la carta de consentimiento informado al familiar responsable.

Forma de selección de participantes.

Se incluyeron a los pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades que cumplieron los criterios de selección y autorizaron su inclusión al estudio mediante la carta de consentimiento informado. En el caso de los controles se invitó a participar a los adultos mayores que asisten a los Centros Culturales del Instituto Nacional de las Personas Adultas Mayores y quienes cumplieron los criterios de selección y autorizaron su inclusión al estudio mediante la carta de consentimiento informado.

Recursos e infraestructura

Para este protocolo se obtuvo financiamiento a través del Programa de Apoyo a los Estudios de Posgrado de la UNAM 2017 y del Concurso de Apoyo Financiero para la Conclusión de Protocolos de Investigación de Tesis de Maestría o Doctorado que se llevan a cabo en el IMSS Convocatoria 2017.

El tamaño de muestra se consideró accesible para realizar el estudio en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, el servicio de Neurología provee servicio a pacientes adultos mayores con diagnósticos de demencia tipo Alzheimer y con deterioro cognitivo leve a través del Dr. Luis Enrique Amaya Sánchez; mientras el Dr. Sergio Salvador Valdés y Rojas (Director de Atención Geriátrica del INAPAM) permitió la inclusión de adultos mayores que asisten a Centros Culturales de su institución como controles comunitarios para este estudio. El laboratorio de Enfermedades Infecciosas Emergentes, UIMEIP cuenta con campanas de bioseguridad nivel IIA para manejo de muestras clínicas y extracción de DNA.

Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyeron 184 participantes que firmaron consentimiento informado.

En relación a los casos de demencia tipo Alzheimer se estudiaron 39 pacientes, edad media 76.2 ± 8.2 años, predominantemente mujeres (64%), media de escolaridad de 7.9 ± 4.9 años, media de puntuación en MOCA 10/30 (Cuadro 2a).

Para los casos de deterioro cognitivo leve se estudiaron 38 pacientes edad media 71.8 ± 6.5 años, predominantemente mujeres (68%), media de escolaridad de 10.5 ± 5.4 años, media de puntuación MOCA 22/30 (Cuadro 2b). En los 107 controles identificados mediana de edad 70 (66.0 – 76.0) años, predominantemente mujeres (75%), mediana de escolaridad de 12 años, mediana de puntuación en MOCA 27/30 (Cuadro 2c).

En los pacientes con demencia tipo Alzheimer la prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad vascular cerebral y enfermedad periodontal fue de 20.5%, 61.5%, 15.4% y 64.1% respectivamente (Cuadro 2a). En los casos con deterioro cognitivo leve la prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad vascular cerebral y enfermedad periodontal fue de 39.5%, 47.4%, 15.8% y 15.8% respectivamente (Cuadro 2b). En controles cognitivamente sanos la prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad periodontal fue de 14.9%, 38.3% y 26.1% respectivamente (Cuadro 2c).

Cuadro 2a. Características generales de los pacientes con demencia tipo Alzheimer.

Variable	Total (n = 39)	WB positivo (n = 15)	WB negativo (n = 24)	p
Edad †‡ (años)	76.2 ± 8.2	79 (72.0, 84.0)	74 (69.3, 79.8)	0.323
Mujeres §	25 (64.1)	11 (73.3)	14 (58.3)	0.496
IMC † (kg/m ²)	25.4 ± 3.5	26.2 ± 3.3	24.9 ± 3.5	0.246
Escolaridad †‡ (años)	7.9 ± 4.9	6 (3, 12)	8 (2.3, 12.0)	0.853
MOCA †‡	10 ± 7.7	8 (4, 12)	10.5 (1.3, 17.8)	0.831
Katz ‡	1 (1, 5)	1 (1, 2)	1 (1, 5)	0.784
Barthel ‡	90 (43, 95)	90 (60, 95)	90 (90, 100)	0.811
Lawton ‡				
Mujeres	0 (0, 2)	0 (0, 2)	0 (0, 5)	0.847
Hombres	1 (0, 3)	2 (0, 5)	0.5 (0, 3)	0.539
Diabetes mellitus §	8 (20.5)	4 (26.7)	4 (16.7)	0.686
Hipertensión arterial §	24 (61.5)	9 (60)	15 (60)	0.876
Enfermedad vascular cerebral §	6 (15.4)	0	6 (25)	0.065
Enfermedad periodontal §	25 (64.1)	8 (53.3)	17 (70.8)	0.268

†Los datos son presentados como media y desviación estándar.

‡Los datos son presentados como mediana y rango intercuartil.

§Los datos son presentados como frecuencia y porcentaje.

WB: Western blot.

Cuadro 2b. Características generales de los casos con deterioro cognitivo leve.

Variable	Total (n = 38)	WB positivo (n = 14)	WB negativo (n = 24)	p
Edad † (años)	71.8 ± 6.47	73.4 ± 7.4	70.9 ± 5.8	0.253
Mujeres §	26 (68.4)	9 (64.3)	17 (70.8)	0.728
IMC †‡ (kg/m ²)	26.5 ± 4.5	26.5 (24.8, 29.0)	25.4 (23.7, 28.6)	0.482
Escolaridad †‡ (años)	10.5 ± 5.4	7 (6, 16)	10.5 (9, 15.3)	0.260
MOCA ‡	22 (21, 24)	22 (19.8, 24.3)	22 (21, 23)	0.754
Katz ‡	0 (0, 1)	0.5 (0, 1)	0 (0, 1)	0.448
Barthel ‡	100 (95, 100)	97.5 (95, 100)	100 (95, 100)	0.448
Lawton (H / M) ‡				
Mujeres	8 (8, 8)	8 (8, 8)	8 (8, 8)	0.637
Hombres	5 (5, 5)	5 (5, 5)	5 (5, 5)	0.639
Diabetes mellitus §	15 (39.5)	5 (35.7)	10 (41.7)	1.000
Hipertensión arterial §	18 (47.4)	8 (57.1)	10 (41.7)	0.357
Enfermedad vascular cerebral §	6 (15.8)	4 (28.6)	2 (3.7)	0.167
Enfermedad periodontal §	6 (15.8)	2 (14.3)	4 (16.7)	1.000

†Los datos son presentados como media y desviación estándar.

‡Los datos son presentados como mediana y rango intercuartil.

§Los datos son presentados como frecuencia y porcentaje.

WB: Western blot.

Cuadro 2c. Características generales de los controles cognitivamente sanos.				
Variable	Total	WB positivo	WB negativo	p
	(n = 107)	(n = 11)	(n = 96)	
Edad ‡ (años)	70 (66.0 - 76.0)	72 (67.5, 75.5)	70 (65.3, 76.8)	0.845
Mujeres §	80 (74.8)	8 (72.7)	72 (75.0)	1.000
IMC †† (kg/m ²)	26.8 (26.8 - 28.1)	26.8 (26.8, 26.8)	26.8 (26.8, 27.4)	0.934
Escolaridad †† (años)	12.0 (12.0 - 12.0)	12 (6, 12)	12 (12, 12)	0.238
MOCA ††	27 (26 - 28)	26 (26, 27)	27 (26, 28)	0.448
Katz ‡	0 (0, 1)	0 (0, 0)	0 (0, 1)	0.174
Barthel ‡	100 (95, 100)	100 (100, 100)	100 (95, 100)	0.174
Lawton (H / M) ‡				
Mujeres	8 (8, 8)	8 (5, 8)	8 (8, 8)	0.535
Hombres	5 (5, 5)	5 (5, 5)	5 (5, 5)	1.000
Diabetes mellitus §	16 (14.9)	1 (9.1)	15 (15.6)	1.000
Hipertensión arterial §	41 (38.3)	6 (54.5)	35 (36.5)	0.328
Enfermedad vascular cerebral §	0	0	0	-
Enfermedad periodontal §	28 (26.1)	4 (36.4)	24 (25.9)	0.473
†Los datos son presentados como media y desviación estandar				
‡Los datos son presentados como mediana y rango intercuartil				
§Los datos son presentados como frecuencia y porcentaje				
WB: Western blot				

Al comparar solo los casos seropositivos IgG para *B. Burgdorferi* de demencia tipo Alzheimer y los controles cognitivamente sanos, la mediana de edad de los casos fue 79 (72 – 84) años y en los controles 72 (67.5 – 75.5) años, sin diferencia estadísticamente significativa entre grupos; predominantemente mujeres en ambos grupos (73.3% y 72.7% respectivamente), la mediana de escolaridad fue 6 (3 – 12) años en los casos con demencia tipo Alzheimer y 12 (6 – 12) años en los controles cognitivamente sanos, sin diferencia estadísticamente significativa entre grupos. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las variables de clasificación: MOCA 8/30 puntos en demencia tipo Alzheimer y 26/30 en controles cognitivamente sanos; en actividades básicas de la vida diaria medida con Barthel, la mediana de los controles fue 100 puntos y los casos con demencia tipo Alzheimer fue 90 puntos; para actividades instrumentales de la vida diaria medida con Lawton, la mediana fue 0 y 1 puntos en mujeres y hombres con demencia tipo Alzheimer, mientras los controles cognitivamente sanos la mediana fue 8 y 5 puntos en mujeres y hombres. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre las comorbilidades entre ambos grupos, la prevalencia en casos con demencia tipo Alzheimer de diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad periodontal fue de 26.7%, 60% y 53.3% respectivamente; mientras en los controles cognitivamente sanos la prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad periodontal fue de 9.1%, 54.5% y 36.4% respectivamente (Cuadro 3a).

Cuadro 3a. Características de los pacientes con demencia tipo Alzheimer y controles cognitivamente sanos con Western blot IgG + para *B. burgdorferi*.

Variables	Demencia tipo Alzheimer (n = 15)	Controles cognitivamente sanos (n = 11)	p
Edad ‡ (años)	79 (72, 84)	72 (67.5, 75.5)	0.084
Mujeres §	11 (73.3)	8 (72.7)	1.000
IMC ‡ (kg/m ²)	25.7 (24.7, 29.2)	26.8 (26.8, 26.8)	0.107
Escolaridad ‡ (años)	6 (3, 12)	12 (6, 12)	0.582
MOCA ‡	8 (4, 12)	26 (26, 27)	0.000
Katz ‡	1 (1, 2)	0 (0, 0)	0.000
Barthel ‡	90 (60, 95)	100 (100, 100)	0.000
Lawton ‡			
Mujeres	0 (0, 2)	8 (5, 8)	0.002
Hombres	1 (0.3, 2.5)	5 (5, 5)	0.026
Diabetes mellitus §	4 (26.7)	1 (9.1)	0.615
Hipertensión arterial §	9 (60.0)	6 (54.5)	1.000
Enfermedad vascular cerebral §	0	0	-
Enfermedad periodontal §	8 (53.3)	4 (36.4)	0.423

‡Los datos son presentados como mediana y rango intercuartil.

§Los datos son presentados como frecuencia y porcentaje.

Al comparar solo los casos de deterioro cognitivo leve y los controles cognitivamente sanos seropositivos con Western blot IgG para *B. Burgdorferi*, la mediana de edad de los casos fue 74 (68 – 79) años y en los controles 72 (67.5 – 75.5) años, sin diferencia estadísticamente significativa entre grupos; predominantemente mujeres en ambos grupos (64.3% y 72.7% respectivamente), la mediana de escolaridad fue 7 (6 – 16) años en los casos con demencia tipo Alzheimer y 12 (6 – 12) años en los controles cognitivamente sanos, sin diferencia estadísticamente significativa entre grupos. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en la variable de clasificación: MOCA 22/30 puntos en deterioro cognitivo leve y 26/30 en controles cognitivamente sanos. No se encontraron diferencias estadísticamente

significativas en actividades básicas de la vida diaria medida con Barthel y actividades instrumentales de la vida diaria medida con Lawton. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre las comorbilidades entre ambos grupos, la prevalencia en casos con deterioro cognitivo leve de diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad vascular cerebral y enfermedad periodontal fue de 35.7%, 57.1%, 28.6% y 14.3% respectivamente; mientras en los controles cognitivamente sanos la prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad periodontal fue de 9.1%, 54.5% y 36.4% respectivamente (Cuadro 3b).

Cuadro 3b. Características generales de los pacientes con deterioro cognitivo leve y controles cognitivamente sanos Western blot IgG + para <i>B. burgdorferi</i>.			
Variable	Deterioro cognitivo leve (n = 14)	Controles cognitivamente sanos (n = 11)	p
Edad ‡ (años)	74 (67.5, 79.3)	72 (67.5, 75.5)	0.570
Mujeres §	9 (64.3)	8 (72.7)	1.000
IMC ‡ (kg/m ²)	26.5 (24.8, 29.0)	26.8 (26.8, 26.8)	0.439
Escolaridad ‡ (años)	7 (6, 16)	12 (6, 12)	0.327
MOCA ‡	22 (19.8, 24.3)	26 (26, 27)	0.000
Katz ‡	0.5 (0, 1)	0 (0, 0)	0.124
Barthel ‡	97.5 (95, 100)	100 (100, 100)	0.124
Lawton (H / M) ‡			
Mujeres	8 (8, 8)	8 (5, 8)	0.072
Hombres	5 (4, 5)	5 (5, 5)	0.439
Diabetes mellitus §	5 (35.7)	1 (9.1)	0.340
Hipertensión arterial §	8 (57.1)	6 (54.5)	1.000
Enfermedad vascular cerebral §	4 (28.6)	0	0.127
Enfermedad periodontal §	2 (14.3)	4 (36.4)	0.343
‡Los datos son presentados como mediana y rango intercuartil.			
§Los datos son presentados como frecuencia y porcentaje.			

En los casos con demencia tipo Alzheimer y deterioro cognitivo leve con evidencia de infección con *B. burgdorferi*, los antecedentes de exposición a un área rural, bosque o zoológico 79% y el contacto con animales fue del 93%. El antecedente de viaje a Estados Unidos fue 47% en pacientes con demencia tipo Alzheimer y del 64% en pacientes con deterioro cognitivo leve. El antecedente de mordedura por una garrapata se reportó en 3 pacientes, en 2 con deterioro cognitivo leve y 1 con demencia tipo Alzheimer comparado con los controles cognitivamente sanos la frecuencia de estancia en área rural, bosque o zoológico fue del 64%; el contacto con animales fue de 91% y ninguno con antecedente de mordedura por garrapata (Cuadro 4a).

Los antecedentes clínicos en relación a la presencia de manifestaciones de enfermedad de Lyme en años previos fueron (Cuadro 4a):

- a) Demencia tipo Alzheimer: un paciente con meningitis y otro con artritis.
- b) Deterioro cognitivo leve: tres pacientes con neuritis craneal.
- c) Cognitivamente sanos: uno presentó parálisis facial.

En los antecedentes de exposición y clínicos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon los casos con demencia tipo Alzheimer vs controles cognitivamente sanos ni en los casos con deterioro cognitivo leve vs controles cognitivamente sanos (Cuadro 4b).

Cuadro 4a. Antecedentes de exposición y clínicos a *Borrelia burgdorferi*.

Variable	Demencia tipo Alzheimer			Deterioro cognitivo leve			Controles		
	WB IgG + (n = 15)	WB IgG - (n = 24)	P	WB IgG + (n = 14)	WB IgG - (n = 24)	P	WB IgG + (n = 11)	WB IgG - (n = 76)	P
Antecedente de estancia en área rural §	10 (66.7)	15 (62.5)	1.000	11 (78.6)	13 (54.2)	0.175	6 (54.5)	69 (71.9)	0.299
Antecedente de visita a bosque o zoológico §	7 (46.7)	9 (37.5)	0.571	10 (71.4)	16 (66.7)	1.000	7 (63.6)	75 (78.1)	0.234
Antecedente de contacto con animales §	14 (93.3)	18 (75.0)	0.216	10 (71.4)	16 (66.7)	1.000	10 (90.9)	71 (74.0)	0.289
Antecedente de viaje a Estados Unidos §	7 (46.7)	6 (25.0)	0.163	9 (64.3)	11 (45.8)	0.328	2 (18.2)	43 (44.8)	0.114
Antecedente de mordedura por garrapata §	1 (6.7)	1 (4.2)	1.000	2 (14.3)	0 (0)	0.129	0	7 (7.3)	1.000
Antecedente de eritema migrans§	0	0	-	0	0	-	0	0	-
Antecedente de meningitis §	1 (6.7)	0 (0)	0.385	0	0	-	0	0	-
Antecedente de radiculitis §	0	0	-	0	0	-	0	0	-
Antecedente de neuritis craneal §	0 (0)	2 (8.3)	0.514	3 (21.4)	3 (12.5)	0.650	1 (9.1)	5 (5.2)	0.487
Antecedente de artritis §	1 (6.7)	0 (0)	0.385	0	0	-	0	0	-
Antecedente de bloqueo cardiaco §	0	1 (4.2)	1.000	0	0	-	0	1 (1.0)	1.000

§ Los datos son presentados como frecuencia y porcentaje.

WB: Western blot.

Cuadro 4b. Antecedentes de exposición y clínicos en pacientes con Western blot IgG + para *B. burgdorferi*. Demencia tipo Alzheimer vs controles cognitivamente sanos y deterioro cognitivo leve vs controles cognitivamente sanos.

VARIABLES	Demencia tipo Alzheimer (n = 15)	Controles (n = 11)	p	Deterioro cognitivo leve (n = 14)	Controles (n = 11)	p
Antecedente de estancia en área rural §	10 (66.7)	6 (54.5)	0.689	11 (78.6)	6 (54.5)	0.389
Antecedente de visita a bosque o zoológico §	7 (46.7)	7 (63.6)	0.453	10 (71.4)	7 (63.6)	1.000
Antecedente de contacto con animales §	14 (93.3)	10 (90.9)	1.000	10 (71.4)	10 (90.9)	0.341
Antecedente de viaje a Estados Unidos §	7 (46.7)	2 (18.2)	0.217	9 (64.3)	2 (18.2)	0.042
Antecedente de mordedura por garrapata §	1 (6.7)	0	1.000	2 (14.3)	0	0.487
Antecedente de eritema migrans §	0	0	-	0	0	-
Antecedente de meningitis §	1 (6.7)	0	1.000	0	0	-
Antecedente de radiculitis §	0	0	-	0	0	-
Antecedente de neuritis craneal §	0 (0)	1 (9.1)	0.423	3 (21.4)	1 (9.1)	0.604
Antecedente de artritis §	1 (6.7)	0	1.000	0	0	-
Antecedente de bloqueo cardíaco §	0	0	-	0	0	-

§ Los datos son presentados como frecuencia y porcentaje.

En lo referente a la seropositividad IgG a *B. burgdorferi* en los casos de demencia tipo Alzheimer fue de 15/39 (38%), en los casos con deterioro cognitivo leve fue de 14/39 (35%) y en los controles cognitivamente sanos de 11/107 (10.2%).

Con base a las prevalencias de infección con *B. burgdorferi* se estimó el riesgo de demencia tipo Alzheimer y seropositividad IgG a *B. burgdorferi* mostrando un OR crudo de 5.46 (IC 95% 2.22 – 13.38); ajustado a edad, género y escolaridad disminuye a 4.65 (IC 1.65 – 13.12) (Cuadro 5a).

Cuadro 5a. Modelo de regresión logística no condicional de pacientes con demencia tipo Alzheimer con Western blot IgG + para <i>B. burgdorferi</i>.			
1	2	3	4
5.46 (2.22 - 13.38), p = 0.00001	5.27 (2.06 - 13.49), p = 0.001	4.34 (1.64 - 11.45), p = 0.003	4.65 (1.65 - 13.12), p = 0.004
Modelo 1: crudo. Modelo 2: ajustado a edad y género. Modelo 2: ajustado a edad, género y escolaridad. Modelo 3: ajustado a edad, género, escolaridad y comorbilidad.			

El riesgo en los casos de deterioro cognitivo leve y seropositividad IgG a *B. burgdorferi* mostró un OR crudo 5.09 (IC 95% 2.05 – 12.62) y ajustado a edad, género, escolaridad y comorbilidad se obtuvo un OR 4.53 (IC 95% 1.55 – 13.24) (Cuadro 5b).

Cuadro 5b. Modelo de regresión logística no condicional de pacientes con deterioro cognitivo leve con Western blot IgG + para <i>B. burgdorferi</i>.			
1	2	3	4
5.09 (2.05 - 12.62), p = 0.0001	5.02 (2.02 - 12.49), p = 0.001	4.59 (1.82 - 11.61), p = 0.001	4.53 (1.55 - 13.24), p = 0.006
Modelo 1: crudo Modelo 2: ajustado a edad y género Modelo 3: ajustado a edad, género y escolaridad Modelo 3: ajustado a edad, género, escolaridad y comorbilidad			

Discusión

La enfermedad de Alzheimer es más frecuente en mujeres, sujetos de mayor edad, menor escolaridad y residentes del área rural.

En este estudio se observó mayor frecuencia en el género tanto en los casos de demencia tipo Alzheimer como en deterioro cognitivo leve con 64% y 68 respectivamente, en concordancia con lo publicado en donde se describe que son más comunes estas condiciones en mujeres (8). En este mismo sentido la menor escolaridad se asocia a mayor riesgo de deterioro cognitivo (8), en nuestra población, en los casos con demencia tipo Alzheimer la media de escolaridad fue 7.9 ± 4.9 años menor que en casos con deterioro cognitivo de 11.4 ± 3.5 años. Respecto al área rural no se observaron diferencias.

La frecuencia de infección con *Borrelia burgdorferi* en pacientes con demencia tipo Alzheimer fue superior con 32% vs 28% a la reportada en Alemania (59) y es 10 veces más alta a la reportada en México en población joven de la Ciudad de México del 3.4% y 6.2% en el noreste del país en sueros colectados en 1988 (23, 24). Esta frecuencia de infección vs *Borrelia burgdorferi* persiste alta con 21% en pacientes mexicanos con deterioro cognitivo leve pero menor a lo reportado en demencia tipo Alzheimer en otros países considerando un punto previo el deterioro cognitivo leve en la evolución natural de la demencia tipo Alzheimer.

Aún en los controles cognitivamente sanos la seropositividad de anticuerpos IgG a *B. burgdorferi* (10.2%) es superior a lo reportado en otros estudios (8% en China y Alemania) (58, 59). Puede estar relacionado con la frecuencia de infección en la población general que en 1988 era de 3.4% en la Ciudad de México en población de 45 años de edad promedio (23).

En este estudio se muestra una frecuencia de exposición a zonas rurales y a hospederos de garrapatas muy alta en los pacientes de la tercera edad de población mexicana, con alta probabilidad de exposición a garrapatas sin embargo, el sesgo de memoria está presente y en pacientes con demencia tipo Alzheimer se confirma la presencia de mordedura de garrapata en el 5% de los casos lo cual es menor a lo reportado en pacientes con neuroborreliosis de Lyme asociada a enfermedad cerebrovascular en Europa donde se reporta el antecedente de mordedura por garrapata en 59% (61); en nuestra población se desconoce el término eritema migrans y en este estudio los pacientes o familiares no recuerdan haber presentado lesión cutánea semejante al eritema migrans ni radiculitis, en el caso del eritema migrans en estudios sobre enfermedad de Lyme en población mexicana también es poco frecuente (4.3%) (62); pero en el estudio citado previamente se reportó eritema migrans 26% y radiculitis 35% (61), lo que si se encontró en pacientes mexicanos fue meningitis y neuritis craneal 6.7% y 21.4% respectivamente contra lo reportado en población europea del 31% además de artritis en 2 pacientes fue del 5% vs 9% en el estudio europeo (61).

En lo referente a las comorbilidades, la prevalencia global de diabetes mellitus fue 20.5% en los casos con demencia tipo Alzheimer, para comparar con lo reportado en México dividimos por decenios a nuestra población, en el grupo de 60 – 69 años la prevalencia fue cero, en el rango de 70 – 79 años fue de 16.7% y en mayores de 80 años de 38.5%; en los participantes con deterioro cognitivo leve la prevalencia global de diabetes mellitus fue 39.5%; en el grupo de 60 – 69 años fue 40%, en 70 – 79 años fue 38.9% y en mayores de 70 años fue 40%. En los controles cognitivamente sanos la prevalencia global de diabetes mellitus fue 14.9%; en el

rango de 60 – 69 años fue 18.4%, en 70 – 79 años fue 9.1% y en mayores de 70 años fue 14.3% menor a la reportada en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC 2016), observó una prevalencia de diabetes de 30.3% en el rango de 60 a 69 años, 24.9% en el rango de 70 a 79 años y de 17.5% en los mayores de 80 años (63).

En el caso de hipertensión arterial la prevalencia global en los participantes con demencia tipo Alzheimer fue 61.5%; por rangos de edad en el grupo de 60 – 69 años fue 62.5%, en el grupo de 70 – 79 años de 55.6% y en mayores de 80 años fue 62.5%. Para los casos con deterioro cognitivo leve la prevalencia global fue 47.4% y por rangos de edad en el grupo de 60 – 69 años fue 26.7%, en el grupo de 70 – 79 años de 55.6% y en mayores de 80 años fue 80%. En los controles cognitivamente sanos la prevalencia global fue 38.3% y por rangos de edad en el grupo de 60 – 69 años fue 23.7%, en el grupo de 70 – 79 años de 39.4% y en mayores de 80 años fue 35.7% semejante a la reportada por la ENSANUT MC 2016 observó una prevalencia de 36.3% en el rango de edad de 60 a 69 años, 42.4% en el rango de 70 a 79 años y de 15.3% en los mayores de 80 años (63).

Encontramos una alta prevalencia de enfermedad periodontal (64.1%) en los participantes con demencia tipo Alzheimer al compararse con un 15.4% en casos de deterioro cognitivo y de 26.1% en los controles cognitivamente sanos. Sin embargo, esta elevada frecuencia coincide con lo reportado en la población general donde oscila el 60% (49, 50).

Conclusiones

Se encontró un riesgo de demencia tipo Alzheimer y deterioro cognitivo leve en pacientes con infección por *B. burgdorferi* similar a lo reportado en Norteamérica y Europa. Se requiere continuar esta línea de investigación para confirmar la asociación infecciosa de *B. burgdorferi* con la enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo leve.

Anexos

1a. Consentimiento informado para participar en proyecto de investigación en adultos para los participantes con deterioro cognitivo leve.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS
DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio. Asociación de *Borrelia burgdorferi* con demencia tipo Alzheimer y deterioro cognitivo leve en adultos mayores atendidos en Hospitales de la Ciudad de México y área metropolitana.

Lugar y fecha. Ciudad de México a ____ - ____ - ____ **Número de registro.** R-2016-785-074.

Le estamos invitando a participar en un proyecto de investigación que se está realizando en la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Centro Médico Nacional Siglo XXI, porque usted es un adulto mayor y se le han identificado problemas de memoria. Este estudio tiene el propósito de buscar en sangre una bacteria (*Borrelia burgdorferi*) que es transmitida por la mordedura de garrapatas como parte de los estudios que se realizan para buscar causas de los problemas de memoria que llegan a desarrollar personas con demencia o deterioro cognitivo. Debe leer esta forma antes de aceptar participar en el estudio.

Justificación y objetivo del estudio. El envejecimiento cerebral normal se asocia a olvidos que no interfieren con nuestro funcionamiento global. El deterioro cognitivo leve es un estado intermedio entre el envejecimiento cerebral normal y la demencia; en el primero se hacen más frecuentes estos olvidos y pueden interferir ligeramente con nuestro funcionamiento, mientras en la demencia estas alteraciones pueden favorecer que seamos dependientes de nuestra familia. Aunque en la actualidad no hay una causa precisa de estas alteraciones, se ha propuesto a las infecciones, en especial de ciertas bacterias transmitidas por la mordedura de garrapatas como favorecedores de estas condiciones. El objetivo del estudio es buscar una asociación de la infección por una bacteria (*Borrelia burgdorferi*) con la presencia de deterioro cognitivo y demencia.

Procedimiento. En el caso de que usted acepte participar se realizara un cuestionario con preguntas sobre síntomas relacionados con su enfermedad el cual durara 20 minutos aproximadamente y se le tomara una muestra de sangre de 4 – 5 ml (equivale a 1 cucharadita) de una de las venas del brazo para la búsqueda de estas bacterias.

Posibles riesgos y molestias. Su participación no implica riesgos, sin embargo, puede presentar alguna molestia o dolor en el sitio de la punción de la vena; en ocasiones puede quedar un moretón por algunos días.

Posibles beneficios. Usted no recibirá beneficio directo de manera económica, los resultados permitirían reforzar la asociación de la infección por una bacteria (*Borrelia burgdorferi*) con el deterioro cognitivo y la demencia. En caso de tener un resultado positivo para infección se le otorgara el tratamiento de acuerdo a las recomendaciones actuales de manejo.

Participación o retiro. Su participación en el estudio debe ser completamente voluntaria; si usted decide no participar, esto no afecta la atención que recibe del instituto.

Privacidad y confidencialidad. En el momento que usted acepte participar en este estudio se le asignara una clave, con la cual no se vincularán sus datos personales; todos los datos y la

información que lo identifiquen serán resguardados por el investigador responsable y ninguna persona ajena al proyecto de investigación podrá acceder a ellos.

Colección de material biológico. Si usted autoriza, algunos de los componentes de la sangre que se tomaran podrán ser guardados por 5 años para estudios posteriores, por ejemplo; identificar la especie de la bacteria que está produciendo la enfermedad en nuestro país, así como algunos marcadores moleculares que producen la enfermedad y sus manifestaciones clínicas, estos estudios serán realizado con fines meramente académicos y de investigación, con lo que contribuiría con el conocimiento acerca de la enfermedad, sin ningún lucro por ello.

Si autorizo que se tome la muestra sólo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Beneficios al término del estudio. Los pacientes al término del estudio no recibirán beneficios derivados de su participación. No recibirán pago alguno por ingresar al estudio.

En caso de dudas o aclaraciones podrá dirigirse con el investigador responsable: Dra. María Guadalupe Gordillo Pérez, teléfono 5627-6900 extensión 22407, correo electrónico: lugope2@yahoo.com.mx

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque B de la Unidad de Congresos, colonia Doctores, México, D. F., CP 06720. Teléfono (55) 5627-6900 extensión 21230, correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com

Declaración de consentimiento

Se me ha explicado con claridad en que consiste ese estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre y firma del participante.

Fecha y hora

Nombre, dirección, relación y firma de testigo

Nombre, dirección, relación y firma de testigo

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre, firma y matrícula de quien solicita el consentimiento

1b. Consentimiento informado para participar en proyecto de investigación en adultos para los participantes con demencia tipo Alzheimer.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS
DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio. Asociación de *Borrelia burgdorferi* con demencia tipo Alzheimer y deterioro cognitivo leve en adultos mayores atendidos en Hospitales de la Ciudad de México y área metropolitana.

Lugar y fecha. Ciudad de México a ____-____-____ **Número de registro.** R-2016-785-074.

Estamos invitando a su familiar a participar en un proyecto de investigación que se está realizando en la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Centro Médico Nacional Siglo XXI, porque usted es un adulto mayor y se le han identificado problemas de memoria. Este estudio tiene el propósito de buscar en sangre una bacteria (*Borrelia burgdorferi*) que es transmitida por la mordedura de garrapatas como parte de los estudios que se realizan para buscar causas de los problemas de memoria que llegan a desarrollar personas con demencia o deterioro cognitivo. Debe leer esta forma antes de aceptar participar en el estudio.

Justificación y objetivo del estudio. El envejecimiento cerebral normal se asocia a olvidos que no interfieren con nuestro funcionamiento global. El deterioro cognitivo leve es un estado intermedio entre el envejecimiento cerebral normal y la demencia; en el primero se hacen más frecuentes estos olvidos y pueden interferir ligeramente con nuestro funcionamiento, mientras en la demencia estas alteraciones pueden favorecer que seamos dependientes de nuestra familia. Aunque en la actualidad no hay una causa precisa de estas alteraciones, se ha propuesto a las infecciones, en especial de ciertas bacterias transmitidas por la mordedura de garrapatas como favorecedores de estas condiciones. El objetivo del estudio es buscar una asociación de la infección por una bacteria (*Borrelia burgdorferi*) con la presencia de deterioro cognitivo y demencia.

Procedimiento. En el caso de que usted acepte participar se realizara un cuestionario con preguntas sobre síntomas relacionados con su enfermedad el cual durara 20 minutos aproximadamente y se le tomara una muestra de sangre de 4 – 5 ml (equivale a 1 cucharadita) de una de las venas del brazo para la búsqueda de estas bacterias.

Posibles riesgos y molestias. Su participación no implica riesgos, sin embargo, puede presentar alguna molestia o dolor en el sitio de la punción de la vena; en ocasiones puede quedar un moretón por algunos días.

Posibles beneficios. Usted no recibirá beneficio directo de manera económica, los resultados permitirían reforzar la asociación de la infección por una bacteria (*Borrelia burgdorferi*) con el deterioro cognitivo y la demencia. En caso de tener un resultado positivo para infección se le otorgara el tratamiento de acuerdo a las recomendaciones actuales de manejo.

Participación o retiro. Su participación en el estudio debe ser completamente voluntaria; si usted decide no participar, esto no afecta la atención que recibe del instituto.

Privacidad y confidencialidad. En el momento que usted acepte participar en este estudio se le asignara una clave, con la cual no se vincularán sus datos personales; todos los datos y la

información que lo identifiquen serán resguardados por el investigador responsable y ninguna persona ajena al proyecto de investigación podrá acceder a ellos.

Colección de material biológico. Si usted autoriza, algunos de los componentes de la sangre que se tomaran podrán ser guardados por 5 años para estudios posteriores, por ejemplo; identificar la especie de la bacteria que está produciendo la enfermedad en nuestro país, así como algunos marcadores moleculares que producen la enfermedad y sus manifestaciones clínicas, estos estudios serán realizado con fines meramente académicos y de investigación, con lo que contribuiría con el conocimiento acerca de la enfermedad, sin ningún lucro por ello.

Si autorizo que se tome la muestra sólo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Beneficios al término del estudio. Los pacientes al término del estudio no recibirán beneficios derivados de su participación. No recibirán pago alguno por ingresar al estudio.

En caso de dudas o aclaraciones podrá dirigirse con el investigador responsable: Dra. María Guadalupe Gordillo Pérez, teléfono 5627-6900 extensión 22407, correo electrónico: lugope2@yahoo.com.mx

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque B de la Unidad de Congresos, colonia Doctores, México, D. F., CP 06720. Teléfono (55) 5627-6900 extensión 21230, correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com

Declaración de consentimiento

Se me ha explicado con claridad en que consiste ese estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre y firma del participante.

Fecha y hora

Nombre, dirección, relación y firma de testigo

Nombre, dirección, relación y firma de testigo

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre, firma y matrícula de quien solicita el consentimiento

1c. Asentimiento informado para participar en proyecto de investigación en adultos para los participantes con demencia tipo Alzheimer.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS
DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio. Asociación de *Borrelia burgdorferi* con demencia tipo Alzheimer y deterioro cognitivo leve en adultos mayores atendidos en Hospitales de la Ciudad de México y área metropolitana.

Lugar y fecha. Ciudad de México a ____-____-____ **Número de registro.** R-2016-785-074.

Le estamos invitando a participar en un proyecto de investigación que se está realizando en la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Centro Médico Nacional Siglo XXI, porque usted es un adulto mayor y se le han identificado problemas de memoria. Este estudio tiene el propósito de buscar en sangre una bacteria (*Borrelia burgdorferi*) que es transmitida por la mordedura de garrapatas como parte de los estudios que se realizan para buscar causas de los problemas de memoria que llegan a desarrollar personas con demencia o deterioro cognitivo. Debe leer o se le leerá esta forma antes de aceptar participar en el estudio

Justificación y objetivo del estudio. En el envejecimiento cerebral normal podemos tener olvidos que no interfieren con nuestro funcionamiento; sin embargo, en enfermedades como el deterioro cognitivo leve o la demencia, los problemas de memoria pueden favorecer que necesitemos ayuda de nuestra familia. Aunque en la actualidad no hay una causa precisa de estas alteraciones, se ha propuesto a las infecciones, en especial de ciertas bacterias transmitidas por la mordedura de garrapatas como favorecedores de estas condiciones. El objetivo del estudio es buscar una asociación de la infección por una bacteria (*Borrelia burgdorferi*) con la presencia de deterioro cognitivo y demencia.

Procedimiento. En el caso de que usted acepte participar se realizara un cuestionario con preguntas sobre síntomas relacionados con su enfermedad el cual durara 20 minutos aproximadamente y se le tomara una muestra de sangre de 4 – 5 ml (equivale a 1 cucharadita) de una de las venas del brazo para la búsqueda de estas bacterias.

Posibles riesgos y molestias. Su participación no implica riesgos, sin embargo, puede presentar alguna molestia o dolor en el sitio de la punción de la vena; en ocasiones puede quedar un moretón por algunos días.

Posibles beneficios. Usted no recibirá beneficio directo de manera económica, los resultados permitirían reforzar la asociación de la infección por una bacteria (*Borrelia burgdorferi*) con el deterioro cognitivo y la demencia. En caso de tener un resultado positivo para infección se le otorgara el tratamiento de acuerdo a las recomendaciones actuales de manejo.

Participación o retiro. Su participación en el estudio debe ser completamente voluntaria; si usted decide no participar, esto no afecta la atención que recibe del instituto.

Privacidad y confidencialidad. En el momento que usted acepte participar en este estudio se le asignara una clave, con la cual no se vincularán sus datos personales; todos los datos y la información que lo identifiquen serán resguardados por el investigador responsable y ninguna persona ajena al proyecto de investigación podrá acceder a ellos.

Colección de material biológico. Si usted autoriza, algunos de los componentes de la sangre que se tomaran podrán ser guardados por 5 años para estudios posteriores, por ejemplo; identificar la especie de la bacteria que está produciendo la enfermedad en nuestro país, así como algunos marcadores moleculares que producen la enfermedad y sus manifestaciones clínicas, estos estudios serán realizados con fines meramente académicos y de investigación, con lo que contribuiría con el conocimiento acerca de la enfermedad, sin ningún lucro por ello.

- Si autorizo que se tome la muestra sólo para este estudio.
 Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Beneficios al término del estudio. Los pacientes al término del estudio no recibirán beneficios derivados de su participación. No recibirán pago alguno por ingresar al estudio.

En caso de dudas o aclaraciones podrá dirigirse con el investigador responsable: Dra. María Guadalupe Gordillo Pérez, teléfono 5627-6900 extensión 22407, correo electrónico: lugope2@yahoo.com.mx

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque B de la Unidad de Congresos, colonia Doctores, México, D. F., CP 06720. Teléfono (55) 5627-6900 extensión 21230, correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com

Nombre y firma del participante de familiar responsable.
Fecha y hora

Nombre, dirección, relación y firma de testigo

Nombre, dirección, relación y firma de testigo

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre, firma y matrícula de quien solicita
el consentimiento

1d. Consentimiento informado para participar en proyecto de investigación en adultos para los controles cognitivamente sanos.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS
DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio. Asociación de *Borrelia burgdorferi* con demencia tipo Alzheimer y deterioro cognitivo leve en adultos mayores atendidos en Hospitales de la Ciudad de México y área metropolitana.

Lugar y fecha. Ciudad de México a _____ - _____ - _____ **Número de registro.** R-2016-785-074.

Le estamos invitando a participar en un proyecto de investigación que se está realizando en la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Centro Médico Nacional Siglo XXI, porque usted es un adulto mayor cognitivamente sano. Este estudio tiene el propósito de buscar en sangre una bacteria (*Borrelia burgdorferi*) que es transmitida por la mordedura de garrapatas como parte de los estudios que se realizan para buscar causas de los problemas de memoria que llegan a desarrollar personas con demencia o deterioro cognitivo. Debe leer esta forma antes de aceptar participar en el estudio.

Justificación y objetivo del estudio. El envejecimiento cerebral normal se asocia a olvidos que no interfieren con nuestro funcionamiento global. El deterioro cognitivo leve es un estado intermedio entre el envejecimiento cerebral normal y la demencia; en el primero se hacen más frecuentes estos olvidos y pueden interferir ligeramente con nuestro funcionamiento, mientras en la demencia estas alteraciones pueden favorecer que seamos dependientes de nuestra familia. Aunque en la actualidad no hay una causa precisa de estas alteraciones, se ha propuesto a las infecciones, en especial de ciertas bacterias transmitidas por la mordedura de garrapatas como favorecedores de estas condiciones. El objetivo del estudio es buscar una asociación de la infección por una bacteria (*Borrelia burgdorferi*) con la presencia de deterioro cognitivo y demencia.

Procedimiento. En el caso de que usted acepte participar se realizara un cuestionario con preguntas sobre sus condiciones generales de salud, así como de exposición a mordeduras de garrapatas, el cual durara 20 minutos aproximadamente y se le tomara una muestra de sangre de 4 – 5 ml (equivalente a 1 cucharadita) de una de las venas del brazo para la búsqueda de estas bacterias.

Posibles riesgos y molestias. Su participación no implica riesgos, sin embargo, puede presentar alguna molestia o dolor en el sitio de la punción de la vena; en ocasiones puede quedar un moretón por algunos días.

Posibles beneficios. Usted no recibirá beneficio directo de manera económica, los resultados permitirían reforzar la asociación de la infección por una bacteria (*Borrelia burgdorferi*) con el deterioro cognitivo y la demencia. En caso de tener un resultado positivo para infección se le otorgara el tratamiento de acuerdo a las recomendaciones actuales de manejo.

Participación o retiro. Su participación en el estudio debe ser completamente voluntaria; si usted decide no participar, esto no afecta la atención que recibe del instituto.

Privacidad y confidencialidad. En el momento que usted acepte participar en este estudio se le asignara una clave, con la cual no se vincularán sus datos personales; todos los datos y la información que lo identifiquen serán resguardados por el investigador responsable y ninguna persona ajena al proyecto de investigación podrá acceder a ellos.

Colección de material biológico. Si usted autoriza, algunos de los componentes de la sangre que se tomaran podrán ser guardados por 5 años para estudios posteriores, por ejemplo; identificar la especie de la bacteria que está produciendo la enfermedad en nuestro país, así como algunos marcadores moleculares que producen la enfermedad y sus manifestaciones clínicas, estos estudios serán realizados con fines meramente académicos y de investigación, con lo que contribuiría con el conocimiento acerca de la enfermedad, sin ningún lucro por ello.

- Si autorizo que se tome la muestra sólo para este estudio.
 Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Beneficios al término del estudio. Los pacientes al término del estudio no recibirán beneficios derivados de su participación. No recibirán pago alguno por ingresar al estudio.

En caso de dudas o aclaraciones podrá dirigirse con el investigador responsable: Dra. María Guadalupe Gordillo Pérez, teléfono 5627-6900 extensión 22407, correo electrónico: lugope2@yahoo.com.mx

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque B de la Unidad de Congresos, colonia Doctores, México, D. F., CP 06720. Teléfono (55) 5627-6900 extensión 21230, correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com

Declaración de consentimiento

Se me ha explicado con claridad en que consiste ese estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre y firma del participante.

Fecha y hora

Nombre, dirección, relación y firma de testigo

Nombre, dirección, relación y firma de testigo

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre, firma y matrícula de quien solicita el consentimiento

2. Hoja de recolección de datos.



Asociación de *Borrelia burgdorferi* con demencia tipo Alzheimer y deterioro cognitivo leve en adultos mayores atendidos en Hospitales de la Ciudad de México y área metropolitana.

Hoja de recolección de datos.

Nombre del paciente	0 = Mujer		1 = Hombre
NSS	Folio		
Fecha de nacimiento	Edad	Fecha de evaluación	
Dirección	Teléfono		
Peso	kg	Talla	m
Escolaridad	años	Ocupación	

Antecedentes Epidemiológicos.	No(0)	Sí(1)	Especifique
¿Ha estado en un área rural durante su vida?			
¿Ha estado en un bosque o zoológico durante su vida?			
¿Convivencia con perros, gatos, pájaros, vacas?			
¿Ha viajado a Estados Unidos?			
¿Ha sido mordido por garrapata?			
Antecedentes de Enfermedad de Lyme			
Diagnóstico previo de enfermedad de Lyme			
Eritema migrans			
Artritis / Artralgias			
Bloqueo AV 2º o 3º grado			
Marcapaso			
Meningoradiculitis			
Meningitis			
Parálisis facial			
Comorbilidades			
Diabetes mellitus			
Hipertensión arterial sistémica			
Enfermedad vascular cerebral			
Enfermedad periodontal			

Evaluación cognitiva y funcional			
MoCA (Normal > 26 / Anormal 19-25)	Normal (1)	Anormal (2)	
Katz			
Barthel	Dependencia total [0 - 20] (0)	Dependencia moderada [21-85] (1)	Independiente [86-100] (2)
Lawton			
Deterioro cognitivo leve	No (0)	Sí (1)	
Demencia tipo Alzheimer	No (0)	Sí (1)	
Western Blot IgG <i>Borrelia burgdorferi</i>	Negativo (0)	Positivo (1)	

3. Criterios NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.

1. Criterios para el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer probable:
A. Demencia, diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el mini examen mental de Folstein, la escala de demencia de Blessed, u otras similares, y confirmada con test neuropsicológicos
B. Deficiencias en dos o más áreas cognitivas
C. Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas
D. No alteración del nivel de conciencia
E. Comienzo entre los 40 y los 90 años, con mayor frecuencia después de los 65, y
F. Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo observado de la memoria y de las otras funciones cognitivas
2. Apoyan el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable":
A. Deterioro progresivo de alguna función cognitiva específica (afasia, apraxia, agnosia)
B. Alteraciones conductuales y en la realización de las actividades diarias habituales
C. Antecedentes familiares de trastorno similar, especialmente si obtuvo confirmación anatomopatológica, y
D. Pruebas complementarias:
I. líquido cefalorraquídeo normal, en las determinaciones estándar
II. EEG normal, o con alteraciones inespecíficas como incremento de la actividad de ondas lentas, y
III. atrofia cerebral en TAC, objetivándose progresión de la misma en observación seriada
3. Aspectos clínicos compatibles con el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable", tras excluir otras causas de demencia:
A. Mesetas en la progresión de la enfermedad
B. Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, alucinaciones, accesos emocionales, físicos o verbales, alteraciones de la conducta sexual, pérdida de peso.
C. Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en los que se hallan en fase avanzada, como hipertensión, mioclonías o alteración de la marcha.
D. Convulsiones, en fase avanzada de la enfermedad.
E. TAC cerebral normal para la edad del paciente.
4. Aspectos que convierten el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable" en incierto o improbable:
A. Instauración brusca o muy rápida
B. Manifestaciones neurológicas focales como hemiparesia, alteración de la sensibilidad o de los campos visuales, o incoordinación en fases tempranas de la evolución
C. Convulsiones o alteraciones de la marcha al inicio o en fases muy iniciales de la enfermedad
5. Diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer posible:
A. Demencia, con ausencia de otras alteraciones sistémicas, psiquiátricas y neurológicas que puedan causar esa demencia, pero con una instauración, manifestaciones o patrón evolutivo que difieren de lo expuesto para el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable"
B. Presencia de una segunda alteración, cerebral o sistémica, que podría producir demencia pero que no es considerada por el clínico como la causa de esta demencia
C. En investigación, cuando se produce deterioro gradual e intenso de una única función cognitiva, en ausencia de otra causa identificable.
6. Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer definitiva:
A. Criterios clínicos de "enfermedad de Alzheimer probable", y
B. Comprobación histopatológica, obtenida a través de biopsia o autopsia.
NINCDS ADRDA: Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas y Comunicativas y la Asociación de Enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas

4. Criterios de enfermedad de Lyme de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC).

Presencia de eritema migrans o
Al menos una manifestación tardía con la confirmación de infección en laboratorio.
Las manifestaciones tardías incluyen cualquiera de las siguientes situaciones cuando no se encuentra una explicación alternativa
Sistema musculo-esquelético Ataques breves y recurrentes de inflamación articular objetiva en una o pocas articulaciones, algunas veces seguidas de artritis crónica en una o pocas articulaciones. Manifestaciones no consideradas como criterios para el diagnóstico incluyen la artritis crónica progresiva no precedida de ataques breves y poliartritis simétrica crónica. Además, artralgias, mialgias, o síndromes de fibromialgia por sí solos no son aceptados como criterios para afectación musculo-esquelética.
Sistema nervioso Meningitis linfocítica, neuritis craneal, particularmente parálisis facial (puede ser bilateral), radiculoneuropatía o, raramente, encefalomiелitis solas o en combinación. Encefalomiелitis debe ser confirmado por la producción de anticuerpos contra <i>B. Burgdorferi</i> en el líquido cefalorraquídeo (LCR), con un título más alto de anticuerpos en el LCR que en el suero. Cefalea, fatiga, parestesias o rigidez leve en el cuello no son aceptados como criterios de afectación neurológica.
Cardiovascular Inicio agudo de trastornos de la conducción auriculo-ventricular de grado alto (2º y 3º grado) que se resuelven en días o semanas y algunas veces se asocian con miocarditis. Palpitaciones, bradicardia, bloqueo de rama o miocarditis sola no son aceptados como criterios de afectación cardiovascular.

5. Criterios para el diagnóstico de caso de la Acción Concertada de la Unión Europea sobre la Borreliosis de Lyme (EUCALB).

Termino	Definición de caso clínico	Evidencia de laboratorio: esencial	Evidencia de laboratorio / clínica: soporte
Eritema migrans (EM)	Con o sin aclaramiento central. Borde distal típicamente distinto, a menudo coloreado intensamente, no elevado marcadamente.	Ninguno	Detección de <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l. por cultivo y/o PCR de biopsia de piel.
Linfocitoma borreliol	Nódulo o placa rojo-azul indoloro, usualmente en el lóbulo o hélice de la oreja, pezón o escroto; más frecuente en niños que adultos	Serología positiva o seroconversión. Histología en casos poco claros.	Histología. Detección de <i>B burgdorferi</i> s.l. por cultivo y/o PCR de biopsia de piel. EM reciente o concomitante.
Acrodermatitis crónica atrófica	Lesiones de larga evolución rojas o rojo-azul, en superficies extensoras de las extremidades. Inicialmente edema blando. Las lesiones eventualmente se convierten en atróficas. Posible induración de la piel y nódulos fibroides sobre prominencias óseas.	Niveles altos de anticuerpos séricos específicos tipo IgG.	Histología. Detección de <i>B burgdorferi</i> s.l. por cultivo y/o PCR de biopsia de piel. EM reciente o concomitante
Neuroborreliosis de Lyme	En adultos, principalmente meningoradiculitis, meningitis, con o sin parálisis facial; raramente encefalitis, mielitis; muy raramente vasculitis cerebral. En niños, principalmente meningitis y parálisis facial.	Pleocitosis y demostración de síntesis de anticuerpos específicos intratecales.	Detección de <i>B burgdorferi</i> s.l. por cultivo y/o PCR de LCR. Síntesis intratecal de IgM total y / o IgG y / o IgA. Anticuerpos séricos específicos. Reciente o concomitante EM.
Artritis de Lyme	Ataques recurrentes o persiste objetivos de inflamación articular en una o pocas articulaciones grandes. Explicaciones alternativas deben excluirse.	Anticuerpos IgG séricos específicos, usualmente en altas concentraciones.	Análisis de líquido sinovial. Detección de <i>B burgdorferi</i> s.l. por PCR y / o cultivo de líquido y / o tejido sinovial.
Carditis de Lyme	Inicio agudo de alteraciones de la conducción auriculo-ventriculares, alteraciones del ritmo, algunas ocasiones miocarditis o pancarditis. Explicaciones alternativas deben excluirse.	Anticuerpos séricos específicos.	Detección de <i>B burgdorferi</i> s.l. por cultivo y/o PCR de biopsia endomiocárdica. Reciente o concomitante EM y / o alteraciones neurológicas.
Manifestaciones oculares	Conjuntivitis, uveitis, papilitis, epiescleritis, queratitis.	Anticuerpos séricos específicos.	Manifestaciones recientes o concomitantes de borreliosis de Lyme. Detección de <i>B burgdorferi</i> s.l. por cultivo y/o PCR de líquido ocular.

7. Escala de actividades básicas de la vida diaria de Katz.

Baño: Regadera, tina o esponja.		
<input type="checkbox"/> No recibe ayuda (entra y sale de la tina por sí mismo cuando se baña en tina)	<input type="checkbox"/> Recibe ayuda para lavar sólo una parte de su cuerpo (espalda o una pierna)	<input type="checkbox"/> Recibe ayuda para lavar más de una parte de su cuerpo
Vestido: Saca la ropa de los armarios y cajones, incluyendo ropa interior y exterior, y utiliza prendas para ajustarla.		
<input type="checkbox"/> Saca la ropa y se viste completamente sin ayuda	<input type="checkbox"/> Saca la ropa y se viste sin ayuda excepto para ajustar las cintas o hebillas del zapato	<input type="checkbox"/> Recibe ayuda para sacar la ropa o para vestirse, o permanece desvestido parcial o completamente.
Sanitario: Acude al cuarto llamado "baño" para evacuar/orinar, se asea después y arregla sus ropas.		
<input type="checkbox"/> Acude al sanitario, se asea y sus ropas sin ayuda (puede apoyarse y utilizar cómodo en la noche vaciándolo en la mañana)	<input type="checkbox"/> Recibe ayuda al acudir al sanitario, al asearse o arreglar sus ropas.	<input type="checkbox"/> No acude al sanitario arregla para el proceso de eliminación.
Movilización.		
<input type="checkbox"/> Se mueve dentro y fuera de la cama y silla sin ayuda (puede utilizar un objeto o soporte)	<input type="checkbox"/> Sube y baja de la cama y se sienta y levanta de una silla con ayuda.	<input type="checkbox"/> No se levanta de la cama.
Control de esfínteres.		
<input type="checkbox"/> Controla la micción y la defecación completamente.	<input type="checkbox"/> Presenta accidentes ocasionales.	<input type="checkbox"/> Requiere supervisión para controlar la micción o la defecación utiliza sonda o es incontinente.
Alimentación.		
<input type="checkbox"/> Se alimenta sin ayuda	<input type="checkbox"/> Se alimenta solo, pero requiere ayuda para cortar la carne o untar la mantequilla.	<input type="checkbox"/> Recibe ayuda para alimentarse o es alimentado parcial o totalmente por vía enteral o parenteral.
<input type="checkbox"/> Indica Independencia	<input type="checkbox"/> Indica Dependencia	RESULTADO

A (0): Independiente en las seis funciones

B (1): Independiente en todas salvo en una de estas funciones

C (2): Independiente en todas, salvo en el baño y otra función

D (3): Independiente en todas salvo en el baño, el vestido y otra función

E (4): Independiente salvo en el baño, el vestido, el sanitario y otra función.

F (5): Independiente salvo en el baño, el vestido, el sanitario, la movilización y otra función.

G (6): Dependiente en la seis funciones.

8. Índice de Barthel.

Comida:	
10	Independiente. Capaz de comer por sí solo en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada y servida por otra persona
5	Necesita ayuda para cortar la carne, extender la mantequilla.. pero es capaz de comer sólo/a
0	Dependiente. Necesita ser alimentado por otra persona
Lavado (baño)	
5	Independiente. Capaz de lavarse entero, de entrar y salir del baño sin ayuda y de hacerlo sin que una persona supervise
0	Dependiente. Necesita algún tipo de ayuda o supervisión
Vestido	
10	Independiente. Capaz de ponerse y quitarse la ropa sin ayuda
5	Necesita ayuda. Realiza sin ayuda más de la mitad de estas tareas en un tiempo razonable
0	Dependiente. Necesita ayuda para las mismas
Arreglo	
5	Independiente. Realiza todas las actividades personales sin ayuda alguna, los complementos necesarios pueden ser provistos por alguna persona
0	Dependiente. Necesita alguna ayuda
Deposición	
10	Continente. No presenta episodios de incontinencia
5	Accidente ocasional. Menos de una vez por semana o necesita ayuda para colocar enemas o supositorios.
0	Incontinente. Más de un episodio semanal
Micción	
10	Continente. No presenta episodios. Capaz de utilizar cualquier dispositivo por sí solo/a (botella, sonda, orinal ...).
5	Accidente ocasional. Presenta un máximo de un episodio en 24 horas o requiere ayuda para la manipulación de sondas o de otros dispositivos.
0	Incontinente. Más de un episodio en 24 horas
Ir al retrete	
10	Independiente. Entra y sale solo y no necesita ayuda alguna por parte de otra persona
5	Necesita ayuda. Capaz de manejarse con una pequeña ayuda; es capaz de usar el cuarto de baño. Puede limpiarse solo/a.
0	Dependiente. Incapaz de acceder a él o de utilizarlo sin ayuda mayor
Transferencia (traslado cama/sillón)	
15	Independiente. No requiere ayuda para sentarse o levantarse de una silla ni para entrar o salir de la cama.
10	Mínima ayuda. Incluye una supervisión o una pequeña ayuda física.
5	Gran ayuda. Precisa ayuda de una persona fuerte o entrenada.
0	Dependiente. Necesita una grúa o el alzamiento por dos personas. Es incapaz de permanecer sentado
Deambulación	
15	Independiente. Puede andar 50 metros o su equivalente en casa sin ayuda supervisión. Puede utilizar cualquier ayuda mecánica excepto un andador. Si utiliza una prótesis, puede ponérsela y quitársela solo/a.
10	Necesita ayuda. Necesita supervisión o una pequeña ayuda física por parte de otra persona o utiliza andador.
5	Independiente en silla de ruedas. No requiere ayuda ni supervisión
0	Dependiente
Subir y bajar escaleras	
10	Independiente. Capaz de subir y bajar un piso sin ayuda ni supervisión de otra persona.
5	Necesita ayuda. Necesita ayuda o supervisión.
0	Dependiente. Es incapaz de salvar escalones
0 – 20 Dependencia total / 21 – 85 Dependencia moderada / 86 – 100 Independiente	
Total	

9. Escala de actividades instrumentales de la vida cotidiana de Lawton.

Capacidad para usar el teléfono	Lo opera por iniciativa propia, marca sin problemas	1	
	Marca solo unos cuantos número bien conocidos	1	
	Contesta el teléfono pero no llama	1	
	No usa el teléfono	0	
Capacidad para realizar compras	Vigila sus necesidades independientemente	1	
	Hace independientemente solo pequeñas compras	0	
	Necesita compañía para cualquier compra	0	
	Es completamente incapaz de realizar compras	0	
Preparación de la comida	Planea, prepara y sirve los alimentos correctamente	1	
	Prepara los alimentos sólo si se le provee de lo necesario	0	
	Calienta sirve y prepara, pero no lleva dieta adecuada	0	
	Necesita que le preparen los alimentos	0	
Cuidado del Hogar	Mantiene la casa solo o con ayuda mínima	1	
	Efectúa diariamente trabajo ligero eficientemente	0	
	Efectúa diariamente trabajo ligero sin eficiencia	0	
	Necesita ayuda en todas las actividades	0	
	No participa en el cuidado del hogar	0	
Lavandería	Lava por sí solo toda su ropa	1	
	Lava por sí solo pequeñas prendas	1	
	Necesita que otro se ocupe del lavado	0	
Transporte	Se transporta solo	1	
	Se transporta solo, únicamente en Taxi pero no puede ocupar otros recursos	1	
	Viaja en transporte colectivo acompañado	1	
	Viaja en taxi o en auto solamente acompañado	0	
	Es incapaz de viajar a menos que se hagan arreglos especiales	0	
Medicación	Es capaz de tomar su medicación, dosis y horas correctas	1	
	Toma su medicación si se le preparan las pastillas (dosis preparadas)	0	
	No es capaz de administrarse su propia medicación	0	
Finanzas	Se encarga de sus asuntos económicos por sí solo (recoge y conoce sus ingresos)	1	
	Realiza las compras de cada día, pero ayuda para ir al banco, grandes compras, etc.	1	
	Incapaz de manejar el dinero	0	

10. Método para la Evaluación de la Confusión (Confusion Assessment Method, CAM)

1	Comienzo agudo y fluctuante	
2	Alteración de la atención	
3	Pensamiento desorganizado	
4	Alteración del nivel de conciencia	
Delirium = 1 + 2 +/- 3 o 4		

11. Escala de depresión geriátrica (Yesavage Depression Scale, GDS-5)

¿Está usted satisfecho con la vida que lleva?	
¿Siente que su vida está vacía?	
¿Se siente frecuentemente aburrido?	
¿Está preocupado porque piensa que algo malo le va a pasar?	
¿Piensa que la mayoría de la tiene más suerte que usted?	
Depresión >2/5	

Referencias bibliográficas

1. Gutiérrez-Robledo LM, Arrieta-Cruz I. Dementia in Mexico: The need for a National Alzheimer s Plan. *Gaceta medica de Mexico*. 2015;151(5):667-73.
2. Partida Bush V. *Proyecciones de la población de México 2005-2050*. 1 ed. México: Consejo Nacional de Población; 2006.
3. Gutiérrez-Robledo LM, Gutiérrez-Ávila JH. *Envejecimiento Humano Una Visión Transdisciplinaria*. México: Instituto Nacional de Geriátría; 2010.
4. *The global burden of disease: 2004 update*. Geneva: World Health Organization; 2008.
5. *DSM-5 Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. 5 ed: American Psychiatric Association; 2014.
6. Prince M, Acosta D, Ferri CP, Guerra M, Huang Y, Llibre Rodriguez JJ, et al. Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study. *Lancet*. 2012;380(9836):50-8.
7. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366(9503):2112-7.
8. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición*. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012.
9. Salloway S, Correia S. Alzheimer disease: time to improve its diagnosis and treatment. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2009;76(1):49-58.

10. Mitchell AJ. The clinical significance of subjective memory complaints in the diagnosis of mild cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *International journal of geriatric psychiatry*. 2008;23(11):1191-202.
11. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology*. 2007;29(1-2):125-32.
12. Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of Alzheimer disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2010;23(4):213-27.
13. Hung SY, Fu WM. Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease. *Journal of biomedical science*. 2017;24(1):47.
14. Eshkoor SA, Hamid TA, Mun CY, Ng CK. Mild cognitive impairment and its management in older people. *Clinical interventions in aging*. 2015;10:687-93.
15. Tsoi KK, Hirai HW, Chan JY, Kwok TC. Time to Treatment Initiation in People With Alzheimer Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2016;17(1):24-30.
16. Force USPST. Screening for dementia: recommendations and rationale. *The American journal of nursing*. 2003;103(9):87, 9, 91, 3, 5.
17. Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, Eckstrom E. Screening for cognitive impairment in older adults: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2013;159(9):601-12.
18. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roque IFM, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(3):CD010783.

19. Fage BA, Chan CC, Gill SS, Noel-Storr AH, Herrmann N, Smailagic N, et al. Mini-Cog for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias within a community setting. The Cochrane database of systematic reviews. 2015(2):CD010860.
20. Ozer S, Young J, Champ C, Burke M. A systematic review of the diagnostic test accuracy of brief cognitive tests to detect amnesic mild cognitive impairment. International journal of geriatric psychiatry. 2016;31(11):1139-50.
21. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2001;56(9):1143-53.
22. Nelson CA, Starr JA, Kugeler KJ, Mead PS. Lyme Disease in Hispanics, United States, 2000-2013. Emerging infectious diseases. 2016;22(3):522-5.
23. Gordillo-Perez G, Torres J, Solorzano-Santos F, Garduno-Bautista V, Tapia-Conyer R, Munoz O. Seroepidemiologic study of Lyme's borreliosis in Mexico City and the northeast of the Mexican Republic. Salud publica de Mexico. 2003;45(5):351-5.
24. Gordillo-Perez G, Cervantes-Castillo A, Solorzano-Santos F, Sánchez-Vaca G, García A, García I, et al. Lyme neuroborreliosis is highly prevalent in tertiary care hospitals of Central-southeast Mexico. In: Petnicki-Ocwieja T, Brissette CA, editors. 13th International Conference on Lyme Borreliosis and other tick Borne Diseases: Frontiers Media SA. p. 207.
25. Schotthoefer AM, Frost HM. Ecology and Epidemiology of Lyme Borreliosis. Clinics in laboratory medicine. 2015;35(4):723-43.

26. Rodríguez-González I. Actualización acerca de *Borrelia burgdorferi* sensu lato y enfermedad de Lyme. *Rev Cubana Med Trop.* 2013;65(2):149-65.
27. Feria-Arroyo TP, Castro-Arellano I, Gordillo-Perez G, Cavazos AL, Vargas-Sandoval M, Grover A, et al. Implications of climate change on the distribution of the tick vector *Ixodes scapularis* and risk for Lyme disease in the Texas-Mexico transboundary region. *Parasites & vectors.* 2014;7:199.
28. Gordillo-Perez G, Vargas M, Solorzano-Santos F, Rivera A, Polaco OJ, Alvarado L, et al. Demonstration of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto infection in ticks from the northeast of Mexico. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2009;15(5):496-8.
29. Mead PS. Epidemiology of Lyme disease. *Infectious disease clinics of North America.* 2015;29(2):187-210.
30. Sanchez JL. Clinical Manifestations and Treatment of Lyme Disease. *Clinics in laboratory medicine.* 2015;35(4):765-78.
31. Alby K, Capraro GA. Alternatives to Serologic Testing for Diagnosis of Lyme Disease. *Clinics in laboratory medicine.* 2015;35(4):815-25.
32. Marques AR. Lyme Neuroborreliosis. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2015;21(6 Neuroinfectious Disease):1729-44.
33. Schriefer ME. Lyme Disease Diagnosis: Serology. *Clinics in laboratory medicine.* 2015;35(4):797-814.
34. Centers for Disease C, Prevention. Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR Morbidity and mortality weekly report.* 1995;44(31):590-1.

35. Itzhaki RF, Lin WR, Shang D, Wilcock GK, Faragher B, Jamieson GA. Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease. *Lancet*. 1997;349(9047):241-4.
36. Cheng SB, Ferland P, Webster P, Bearer EL. Herpes simplex virus dances with amyloid precursor protein while exiting the cell. *PloS one*. 2011;6(3):e17966.
37. Balin BJ, Gerard HC, Arking EJ, Appelt DM, Branigan PJ, Abrams JT, et al. Identification and localization of *Chlamydia pneumoniae* in the Alzheimer's brain. *Medical microbiology and immunology*. 1998;187(1):23-42.
38. Soscia SJ, Kirby JE, Washicosky KJ, Tucker SM, Ingelsson M, Hyman B, et al. The Alzheimer's disease-associated amyloid beta-protein is an antimicrobial peptide. *PloS one*. 2010;5(3):e9505.
39. Kumar DK, Choi SH, Washicosky KJ, Eimer WA, Tucker S, Ghofrani J, et al. Amyloid-beta peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease. *Science translational medicine*. 2016;8(340):340ra72.
40. Miklosy J. Alzheimer's disease - a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. *Journal of neuroinflammation*. 2011;8:90.
41. Noguchi H, Moore JW. A Demonstration of *Treponema Pallidum* in the Brain in Cases of General Paralysis. *The Journal of experimental medicine*. 1913;17(2):232-8.
42. Adams JU. Brain Infection and Alzheimer's Disease Pathology. *The Scientist* [Internet]. 2017 September 1, 2017. Available from: <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/50212/title/Infographic--Brain-Infection-and-Alzheimer-s-Disease-Pathology/>.

43. Sapi E, Bastian SL, Mpoy CM, Scott S, Rattelle A, Pabbati N, et al. Characterization of biofilm formation by *Borrelia burgdorferi* in vitro. *PLoS one*. 2012;7(10):e48277.
44. Allen HB, Morales D, Jones K, Joshi S. Alzheimers Disease: A Novel Hypothesis Integrating Spirochetes, Biofilm, and the Immune System. *J Neuroinfect Dis*. 2016;7(200).
45. MacDonald AB, Miranda JM. Concurrent neocortical borreliosis and Alzheimer's disease. *Human pathology*. 1987;18(7):759-61.
46. Riviere GR, Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral microbiology and immunology*. 2002;17(2):113-8.
47. Miklossy J. Alzheimer's disease--a spirochetosis? *Neuroreport*. 1993;4(7):841-8.
48. MacDonald AB. Alzheimer's disease Braak Stage progressions: reexamined and redefined as *Borrelia* infection transmission through neural circuits. *Medical hypotheses*. 2007;68(5):1059-64.
49. Chan EC, Klitorinos A, Gharbia S, Caudry SD, Rahal MD, Siboo R. Characterization of a 4.2-kb plasmid isolated from periodontopathic spirochetes. *Oral microbiology and immunology*. 1996;11(5):365-8.
50. Riviere GR, Weisz KS, Adams DF, Thomas DD. Pathogen-related oral spirochetes from dental plaque are invasive. *Infection and immunity*. 1991;59(10):3377-80.

51. Otomo-Corgel J, Pucher JJ, Rethman MP, Reynolds MA. State of the science: chronic periodontitis and systemic health. *The journal of evidence-based dental practice*. 2012;12(3 Suppl):20-8.
52. Tonsekar PP, Jiang SS, Yue G. Periodontal disease, tooth loss and dementia: Is there a link? A systematic review. *Gerodontology*. 2017;34(2):151-63.
53. Koedel U, Pfister HW. Lyme neuroborreliosis. *Current opinion in infectious diseases*. 2017;30(1):101-7.
54. Maheshwari P, Eslick GD. Bacterial infection and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2015;43(3):957-66.
55. Mawanda F, Wallace R. Can infections cause Alzheimer's disease? *Epidemiologic reviews*. 2013;35:161-80.
56. Cid-Ruzafa J, Damian-Moreno J. Disability evaluation: Barthel's index. *Revista espanola de salud publica*. 1997;71(2):127-37.
57. Talarska D, Pacholska R, Strugala M, Wieczorowska-Tobis K. Functional assessment of the elderly with the use of EASY-Care Standard 2010 and Comprehensive Geriatric Assessment. *Scandinavian journal of caring sciences*. 2016;30(2):419-26.
58. Bu XL, Yao XQ, Jiao SS, Zeng F, Liu YH, Xiang Y, et al. A study on the association between infectious burden and Alzheimer's disease. *European journal of neurology*. 2015;22(12):1519-25.
59. Marquard RPW, Kurz A. *Borrelia Burgdorferi*: risk factor in Alzheimer's disease. *European journal of neurology*. 2012;19:90-457.
60. Pearce N. Analysis of matched case-control studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;352:i969.

61. Garkowski A, Zajkowska J, Zajkowska A, Kulakowska A, Zajkowska O, Kubas B, et al. Cerebrovascular Manifestations of Lyme Neuroborreliosis-A Systematic Review of Published Cases. *Frontiers in neurology*. 2017;8:146.
62. Gordillo-Pérez G, García-Juárez I, Solórzano-Santos F, Corrales-Zúñiga L, Muñoz-Hernández O, Torres-López J. Serological Evidence of *Borrelia burgdorferi* Infection in Mexican Patients with Facial Palsy. *Rev Inves Clin* 2017;69:1-5. 2017;69:1-5.
63. Salud Sad. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC 2016). 2016.