



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL PSIQUIÁTRICO "FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ"

"PERFIL COGNITIVO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
GENOTIPO APOE E3/E4 Y E4/E4 Y ENFERMEDADES METABÓLICAS DE LA CLÍNICA
DE DEMENCIAS DEL HOSPITAL PSIQUIÁTRICO FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ."

PRESENTA LA TESIS PARA OBTENER EL
DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA

BEATRIZ ALICIA MARTÍNEZ MELLADO

DR. FRANCISCO SHIMASAKI MARTÍNEZ

ASESOR TEÓRICO

MTRA. JANET JIMÉNEZ GENCHI

ASESOR METODOLÓGICO

Ciudad de México a Junio 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.

ÍNDICE

	PAGINA
ÍNDICE	1
LISTA DE CUADROS Y GRAFICAS.	2
ABREVIATURAS	3
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
MARCO TEÓRICO	
DEMENCIA Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	7
APOE Y RIESGO DE DEMENCIA	10
ALTERACIONES COGNITIVAS EN ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	11
ESCALA MMSE DE FOLSTEIN	13
BATERÍA NEUROPSICOLÓGICA BREVE: NEUROPSI	14
DEMENCIA POR ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y	16
ENFERMEDADES CRÓNICAS.	
HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DEMENCIA POR ALZHEIMER	17
DIABETES MELLITUS Y DEMENCIA POR ALZHEIMER	18
METODOLOGÍA.	
JUSTIFICACIÓN	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
OBJETIVOS	23
HIPÓTESIS	24
VARIABLES	25
MUESTREO Y MUESTRA	26
CRITERIOS DE SELECCIÓN	27
TIPO DE ESTUDIO	28
PROCEDIMIENTO	29
CONSIDERACIONES BIOÉTICAS	30
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	31
RESULTADOS.	32
DISCUSIÓN.	39
CONCLUSIONES	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

LISTA DE CUADROS Y GRÁFICAS.

GRAFICO 1. DISTRIBUCIÓN DE EDADES DE ACUERDO CON SEXO.	34
CUADRO 1. ESCOLARIDAD EN AÑOS.	35
CUADRO 2. RESULTADOS DE ESCALAS APLICADAS, GENERAL Y POR SEXO.	35
CUADRO 3. RESULTADOS DE MMSE DEACUERDO A AÑOS DE ESCOLARIDAD.	36
CUADRO 4. COMORBILIDADES POR SEXO.	36
CUADRO 5 DOMINIOS COGNITIVOS ALTERADOS EN MMMSE DE ACUERDO A SEVERIDAD.	37
CUADRO 6 CORRELACIÓN ENTRE PUNTAJE MMSE Y ENFERMEDADES METABOLICAS.	38
CUADRO 7 CORRELACIÓN ENTRE HIPERTENSIÓN Y DOMINIOS ALTERADOS EN MMSE.	39
CUADRO 8. DOMINIOS COGNITIVOS ALTERADOS EN NEUROPSI DE ACUERDO CON SEVERIDAD.	40
CUADRO 9. CORRELACIÓN ENTRE PUNTAJE NEUROPSI Y ENFERMEDADES METABOLICAS.	40
CUADRO 10. CORRELACIÓN ENTRE DIABETES Y DOMINIOS ALTERADOS EN NEUROPSI.	41

ABREVIATURAS:

EA. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

DCL DETERIORO COGNITIVO LEVE

NINCDS- ARDRA National Institute of Neurological and Communicative Disorders y la Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.

HAS. HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

DM. DIABETES MELLITUS

MMSE MINIMENTAL STATE EXAMINATION

RESUMEN

Introducción: La demencia se caracteriza por un deterioro persistente de las funciones mentales superiores que lleva a la incapacidad funcional de quien la padece, mientras que las enfermedades metabólicas otorgan riesgo cardiovascular que se encuentra fuertemente ligado a riesgo de padecer demencia. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia en el mundo, además se ha demostrado que la presencia del alelo E4 del gen APOE es el principal factor de riesgo conocido para el desarrollo de esta. La población mexicana es el grupo étnico con mayor tasa de síndrome metabólico, por lo que, es relevante conocer los principales dominios cognitivos que se ven afectados en la población con estas características. **Objetivo:** se describió el perfil cognitivo de pacientes que acuden a la clínica de demencias del HPFBA y cuentan con diagnósticos de EA genotipo APOE E3/E4 y E4/E4 y enfermedades metabólicas. **Material y métodos:** se realizó un estudio descriptivo, transversal y observacional, en pacientes de la clínica de demencias que cuenten con estudio genético APOE, genotipo E3/E4 o E4/E4, perfil cognitivo mediante NEUROPSI y/o MMSE y que padecen alguna enfermedad metabólica: hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), triglicéridos elevados (HTg), bajos niveles de HDL y obesidad, estos datos se obtuvieron mediante la revisión de expediente clínico. **Resultados:** Se encontró relación significativa entre las alteraciones en MMSE y HAS ($p:0.01$, $r:0.612$) con una $p:0.01$ para el recuerdo inmediato. La DM2 se correlacionó con la puntuación total de NEUROPSI ($p:0.05$), con alteraciones en dictado ($p:0.01$). **Conclusiones:** En la demencia por EA las alteraciones cognitivas pueden encontrarse acentuadas por enfermedades como DM2 e HAS así mismo podemos concluir que NEUROPSI es una herramienta mas sensible para identificar alteraciones en el perfil cognitivo de pacientes con EA que padecen enfermedades crónico-degenerativas en comparación con MMSE.

Palabras clave: demencia, Alzheimer, APOE, enfermedades metabólicas, perfil cognitivo, MMSE, NEUROPSI.

1. INTRODUCCIÓN

Las proyecciones de prevalencia e incidencia indican que el número de personas con demencia continuará creciendo particularmente entre los más ancianos y que los países en proceso de transición demográfica son los que experimentarán el mayor aumento de casos. Se ha estimado que, a nivel global, en 2010 vivían 35.6 millones de personas con demencia, y se prevé que esta cifra se duplicará cada 20 años, alcanzando 65.7 millones en 2030 y 115.4 millones en 2050. Anualmente, el número total de nuevos casos de demencia en el mundo es de casi 7.7 millones, lo que significa un nuevo caso cada cuatro segundos, así se reportó en el plan de acción Alzheimer y otras demencias México 2014

(1) El inicio cada vez más temprano de las enfermedades crónicas no trasmisibles se traduce en más años de vida con complicaciones, discapacidad y, en algunos casos, dependencia. En este continuo, una de las enfermedades con mayor impacto es la demencia. Estudios recientes señalan que en México existe una prevalencia de 7.9%, siendo mayor en mujeres, en población rural y con menor escolaridad.(2). En 2010, el costo total estimado de la demencia fue de 604 mil millones de dólares al año. En los países de ingresos altos, la atención informal (45%) y la atención formal (40%) representan la mayor parte del costo, mientras que la contribución proporcional del costo médico directo (15%) es mucho menor. En cambio, en los países de ingresos bajos y medianos, los costos sociales directos son pequeños mientras que predominan los costos de los cuidados informales (por ejemplo, los cuidados no remunerados provistos por familiares). Son incipientes las investigaciones para identificar factores de riesgo modificables de la demencia(1). En los estados donde se desencadena una inflamación sistémica, puede mencionarse: la edad en la que se desarrolla un estado micro inflamatorio crónico de bajo grado en el cuerpo, enfermedad cardiovascular que se asocia con concentraciones plasmáticas crónicamente elevadas de IL-1 β , IL-6, TNF-a, e IL-18, diabetes tipo 2 donde hay una producción anormal de citoquinas que contribuyen fuertemente a la resistencia a la insulina, y la obesidad donde se ha demostrado tanto en ratones y humanos que el FNT- α se sobre

expresa en el tejido adiposo, es así como comparten mecanismos que interfieren con los procesos inmunológicos del cerebro y promueven la aparición y progresión de la EA. (3)(4)

UNIDAD DE PSICOGERIATRÍA DEL HOSPITAL PSIQUIÁTRICO FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ.

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

El servicio de atención para el adulto mayor inicia en 1988, por iniciativa del Dr. Claudio García Barriga, recibiendo el nombre de “Unidad de atención integral a la tercera edad” ubicándose en la consulta externa. En 1993 cambia el nombre por “Unidad de psicogeriatría” ubicándose en el sexto piso de la torre de hospitalización. En 1999 la unidad fue remodelada, se crearon 28 habitaciones individuales, dividido en dos secciones, mismas que contaban con baño completo individual, closet, barandales y piso anti derrapante. En 2008 se reestructuran las instalaciones, se permite la comunicación entre las secciones de hombres y mujeres, se integra la jefatura de dicha unidad, dentro del piso, lo cual permitió establecer una comunicación estrecha entre familiares, pacientes y jefes de servicio. Actualmente el área de hospitalización se compone por 28 camas censables, se reportan alrededor de 850 altas por año, el tiempo promedio de estancia es de 21 días. El servicio de consulta externa de psicogeriatría reporta un promedio de 4800 consultas anuales, cuenta con clínicas especializadas; clínica de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos del adulto mayor, clínica de trastornos afectivos y clínica de trastornos neurocognitivos, además cuenta con un grupo de rehabilitación, cuatro grupos de psicoterapia para depresión, un grupo psicoeducativo, de contención y dos grupos para familiares y desde el 2015 se funda el grupo de autoayuda para familiares de pacientes con enfermedades demenciales.

2. MARCO TEÓRICO.

DEMENCIA Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

A lo largo de la historia se han empleado diversas definiciones de demencia, estas van en función del conocimiento y la evidencia con la que se cuenta por los autores, lo que ha favorecido la integración de signos y síntomas que conforman lo que se conoce en la actualidad como síndrome demencial, la cual se postula que es, una entidad adquirida, con múltiples etiologías probables, en las que se identifica un deterioro en las funciones cognoscitivas del individuo que lo padece, con consecuencias en su capacidad funcional social, laboral y personal (5). En la actualidad existen diversos criterios diagnósticos, de acuerdo con equipos de trabajos internacionales, asociaciones de neurología, psiquiatría y de salud, los cuales cuentan con una base similar pero que otorgan relevancia a distintos factores, hasta el año 2017, no existe un consenso unificado de criterios.

En 1907, Alois Alzheimer describió una nueva enfermedad, que en principio se consideró una forma atípica de demencia presenil, en una paciente con síntomas psicóticos, trastornos del comportamiento, depresión y deterioro cognitivo (6).

Fue hasta 1984 que se publican los criterios del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Comunicativos de la Enfermedad Vascul y Enfermedad de Alzheimer y los trastornos Relacionados (sus siglas en ingles NINCDS-ADRDA) donde definían esta enfermedad como un tipo de demencia. La enfermedad de Alzheimer se reconocía, entonces, como un trastorno cerebral caracterizado por una demencia progresiva que ocurre en etapas media o avanzada de la vida. Las características patológicas son la degeneración de células nerviosas específicas, la presencia de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares. Las alteraciones en los marcadores específicos del transmisor incluyen los sistemas colinérgicos del cerebro anterior y, en algunos casos, los sistemas noradrenérgicos y somatostatinérgicos que inervan el telencéfalo.(7) Los criterios para el diagnóstico de enfermedades de Alzheimer (EA) indicaban que solo se podía hacer en etapas avanzadas, cuando manifestaba

síntomas de demencia, considerándose como una entidad probable, ya que solo se podía confirmar en estudios post mortem (8).

En 1980 en la tercera edición del Manual estadístico de enfermedades mentales (DSM), de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) incluye, únicamente una grupo de “trastornos orgánicos”, es en 1994 con la publicación de su cuarta edición, que se incorpora el término demencia, así como criterios diagnósticos que tomaban en cuenta el impacto en la funcionalidad del individuo.

(6)(9) En su quinta y última edición el DSM desaparece el termino demencia y se incluyen dos grandes entidades que incluyen el deterioro neurocognitivo menor y mayor (10). En esta nueva clasificación se enfoca la evaluación de dominios específicos como son atención, función ejecutiva, aprendizaje, memoria, lenguaje, funciones visuo perceptivas y visuo constructivas así como cognición social. El trastorno neurocognitivo mayor y el menor se diferencian en función de la intensidad de los síntomas y su repercusión en la funcionalidad del paciente(6).

En 1999, la Asociación Psico geriátrica Internacional reclamó la atención acerca de la importancia de los desde entonces denominados “síntomas psicológicos y conductuales de demencia”, remarcando su relevancia en la sintomatología clínica de la enfermedad (6).

En 2007, un grupo internacional “International Work Group” (IWG), ofreció una redefinición de la EA como un síndrome clínico dual que puede reconocerse in vivo, antes del inicio de la demencia, por un fenotipo clínico central específico que comprende un síndrome amnésico del tipo de hipocampal y evidencia de biomarcadores que apoyan la presencia de patología de tipo Alzheimer.

(6)(8) (11)

El mayor avance de los criterios IWG fue integrar el uso de biomarcadores en el diagnóstico para permitir una base biológica enfoque al diagnóstico integrado con manifestaciones clínicas pero independiente de la gravedad de la enfermedad (8)(11).

Los criterios que estableció el grupo de Dubois incluían: anomalías de la memoria presentes durante al menos 6 meses, documentadas mediante pruebas neuropsicológicas apropiadas, que respalden las alteraciones hipocampales típicas de la EA. También establecieron que hay formas atípicas de la enfermedad que incluyen presentaciones en las que la afección es cortical posterior, afásica o frontal. Los marcadores fisiopatológicos incluyen la firma molecular de EA en el líquido cefalorraquídeo (CSF) del péptido beta amiloide, niveles aumentados de proteína tau o tau hiper fosforilada (p-tau) o imágenes anormales de amiloide con uno de los ligandos disponibles específicos para beta amiloide fibrilar. Los marcadores topográficos consideran la atrofia medial temporal / hipocampal mediante resonancia magnética (MRI) o hipo metabolismo parietal bilateral en la tomografía por emisión de positrones (PET) (8).

En 2011, el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA) creó distintos conjuntos de pautas diagnósticas, para las etapas, sintomáticas o "clínicas" de la EA que incluían deterioro cognitivo y demencia. También reconocían una etapa de EA llamada "preclínica" en individuos sin síntomas evidentes. Las recomendaciones para la EA preclínica no se diseñaron para la atención clínica de rutina, sino que proporcionaron a los investigadores un lenguaje común para identificar y clasificar a los participantes de la investigación que no tenían problemas cognitivos, pero tenían biomarcadores anormales de EA. (11) (12)

Recientemente se publicó la actualización de dichos criterios diagnósticos, en donde se hace hincapié en la evidencia que reconoce que el deterioro cognitivo en EA se produce continuamente durante un largo período y que la progresión de las medidas de biomarcadores también es un proceso continuo que comienza antes de los síntomas, reconociendo que la enfermedad es un continuo. (12)

APOE Y RIESGO DE DEMENCIA

La creciente evidencia sugiere que la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer no está restringida al compartimento neuronal, sino que incluye fuertes interacciones con mecanismos inmunológicos en el cerebro, por lo que se reconoce como una enfermedad neurodegenerativa compleja con un fuerte componente genético.(13)(14) (15)(16)

El análisis del genoma demuestra que varios genes que aumentan el riesgo de la enfermedad de Alzheimer esporádica codifican factores que regulan la depuración glial de las proteínas plegadas erróneamente y la reacción inflamatoria, tal es el caso del alelo $\epsilon 4$ del gen APOE. (15) (17)(18)

Las placas seniles y los ovillos neurofibrilares intracelulares son características de la EA, estas se forman por acumulación de oligómeros de beta amiloide (BA), solubles, que interrumpen las funciones sinápticas normales y desencadenan vías tóxicas que conducen finalmente a la neurodegeneración. La toxicidad de la disfunción neuronal inducida por BA se presume depende de la presencia de la proteína tau asociada a los microtúbulos, que se agrega y deposita como ovillos neurofibrilares.(15)(19)(20)

La proteína beta amiloide (BA) es codificada por APOE, tiene efectos cruciales en el metabolismo del colesterol, consta de 40 o 42 aminoácidos de longitud derivados del procesamiento proteolítico de la proteína precursora de amiloide (APP).(21)(20)

APOE es una glicoproteína de 299 aminoácidos con una masa molecular de 34 kDa. originalmente se identificó como una apolipoproteína enriquecida en colesterol y triglicéridos ricos en lipoproteínas plasmáticas sintetizadas por el hígado en humanos y animales, se sabe que media el transporte y la administración de colesterol y otros lípidos a través de los receptores apoE de la superficie celular. (19) (21)

El factor de riesgo genético más fuerte para aparición tardía de EA es el alelo del gen de la apolipoproteína E (APOE); el alelo $\epsilon 4$ aumenta el riesgo de EA y el alelo $\epsilon 2$ es protector en

comparación con el alelo $\epsilon 3$ común. (19) (20) (21) El estudio de neuroimágenes de los portadores de APOE $\epsilon 4$ mostró disminución del volumen de sustancia gris con la edad, atrofia hipocampal elevada, aumento de la carga de amiloide, metabolismo alterado de la glucosa y angiopatía amiloide cerebral con microhemorragias aumentadas.(15)(22)

Se cree que apoE4 aumenta el riesgo de EA por su mayor función tóxica y pérdida de función neuro protectora a través de varias vías distintas cuando se compara con apoE2 y apoE3.(19)

ALTERACIONES COGNITIVAS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

Las principales alteraciones cognitivas en la demencia por EA están relacionadas con el daño a nivel de hipocampo. (23)(19)(24)(25)(26)(8)

Anatómicamente el hipocampo puede dividirse en tres regiones, hipocampo, giro dentado y subículo, en esta estructura se pueden encontrar dos tipos de neuronas: las piramidales y polimorfos. Las piramidales son predominantes en cantidad, se estima que hay 1.2 millones de neuronas principales (piramidales) de cada lado, cuentan con axones que se contribuyen al tracto de salida del hipocampo. Las neuronas polimorfos o intrínsecas permanecen dentro del hipocampo, tienen la función de inhibir (GABA-érgicas) la actividad de las células piramidales. El hipocampo es importante para la memoria declarativa explícita, la memoria de hechos, palabras y datos que pueden traerse a la mente y analizarse de modo consciente, mientras que en la memoria declarativa asociativa interviene para adquirir información reciente relacionada con reconocimiento episódico, semántico y basado en la familiaridad. Cuando existen lesiones hipocampales, la memoria episódica, es decir, el recuerdo de acontecimientos pasados con una sensación de familiaridad personal se ve afectada de forma importante en comparación con la memoria semántica(27). En las primeras etapas, EA muestra un deterioro de la memoria declarativa, particularmente en la consolidación de la información en la memoria a largo plazo, lo que resulta en el olvido acelerado y un recuerdo tardío deficiente. Los

déficits en la memoria inmediata y episódica, así como en el lenguaje (por ejemplo, nombrar) son comunes en EA. Característicamente se observan dificultades sistemáticas para recordar hechos recientes, conversaciones y aprender nueva información.(28)(29)

Todos los sistemas de clasificación de demencias concuerdan en que se deben evaluar los dominios cognitivos mediante pruebas objetivas sin embargo no se cuenta con una herramienta neuropsicológica estandarizada para cubrir dicho objetivo, se especifica que los test que se utilicen en la evaluación deben tener la característica de detectar alteraciones en la memoria episódica.(23)
(28)(11)

La evaluación neuropsicológica es una herramienta importante para caracterizar los déficits cognitivos, especialmente para diferenciar la cognición normal del deterioro cognitivo leve y la demencia. La evaluación cognitiva es ampliamente recomendada por la literatura en el consenso internacional y nacional para el diagnóstico de demencia, particularmente en EA. (28)

Desde los primeros criterios diagnósticos implementados por la NINCDS-ADRDA se sugería el uso de pruebas neuropsicológicas para objetivar el diagnóstico de la demencia. No existían estándares normativos de población para muchas de las pruebas que se conocían en ese entonces, por lo que se sugería que el rendimiento anormal podía determinarse solo por comparar con un grupo de control normal que coincidiera con edad, el sexo y la educación local. Uno o más puntajes anormales podían identificar a un individuo con probabilidad de deterioro cognitivo para fines de investigación. El empeoramiento progresivo podía establecerse en comparación con el rendimiento anterior del paciente en una misma prueba. El Mini-Mental State Examination (MMSE) se incluía como una herramienta para cuantificar la evaluación clínica.(7)

MINIMENTAL STATE EXAMINATION

El Minimal State Examination (MMSE), o examen breve del estado mental, fue creado por Folstein et al en el año 1975 como un instrumento para evaluar el estado mental de los pacientes en un entorno clínico de forma rápida. (30) El Mini-Mental se aplica en 7-10 min y contiene ítems que evalúan orientación, registro, atención/cálculo, recuerdo, denominación, repetición, lectura, escritura, comprensión de órdenes y dibujo, con un rango de puntuación de 0 a 30 puntos. (30)(31)(32)

Esta escala consta de dos partes, la primera de 21 puntos (test a) son evaluados de la siguiente manera cinco preguntas con valor de un punto cada una, para orientación en el tiempo, lugar y espacio, la memoria inmediata mediante un registro de tres palabras y su recuerdo diferido tras el registro 3 puntos cada una, la atención y el cálculo mediante serie de restas de siete de 100, que se pueden sustituir en el original inglés por el deletreo de la palabra 'mundo' al revés, que se puntúa con cinco puntos. En la parte B se efectúan preguntas para evaluar el lenguaje, como nombrar dos objetos sencillos (dos puntos); repetir una frase difícil de pronunciar (un punto seguir una instrucción de tres subórdenes (tres puntos); leer un requerimiento (cerrar los ojos; un punto); escribir una frase (un punto); en total, al lenguaje se le otorgan ocho puntos; finalmente, como tarea visuo constructiva se realiza un dibujo de pentágonos cruzados (un punto)(32) Es el test cognitivo breve más citado en la actualidad, y está traducido a más de 50 idiomas. (28)(32)(33)

Debido a que las evaluaciones sistemáticas de la precisión diagnóstica de las pruebas cognitivas breves como MMSE son escasas en 2015 se publica un metaanálisis en el que se evalúa la evidencia que existe para evaluar la capacidad del MMSE como prueba diagnóstica para identificar a las personas con deterioro cognitivo leve que progresarán al síndrome clínico completo de demencia en residencias comunitarias, centros de atención primaria y clínicas de memoria. En este estudio no se encontró evidencia que respaldara el uso de MMSE como única prueba para identificar paciente con

deterioro cognitivo con riesgo de desarrollar demencia, sugiriendo la posibilidad de solicitar una batería neuropsicología más amplia. (33)

Esta prueba fue validada en población mexicana en el año 2000, donde los resultados de los sujetos evaluados mostraron la influencia del nivel de escolaridad en el puntaje total de la prueba, reportando sensibilidad de 80% y especificidad de 77.5% para punto de corte de 23/24, la sensibilidad siempre que el factor escolar no esté incluido.(34)

BATERÍA NEUROPSICOLÓGICA BREVE EN ESPAÑOL: NEUROPSI

En 1999 se publica una batería que evalúa de manera objetiva dominios cognitivos, en sujetos de 16 a 85 años, con escolaridad de 0 hasta 24 años de estudio, esta evaluación fue elaborada en respuesta a la necesidad de contar con instrumentos que fueran aplicables en personas hispanohablantes, se tomó en cuenta la influencia de la edad escolar en los dominios cognitivos, como lo han detectado otras pruebas como el MMSE, adaptando sus resultados a esta condición, es así esta una de las características más significativas de esta prueba. (35) En esta prueba se incluyen medidas para evaluar dominios específicos que se ven alterados diferencialmente ante algún daño cerebral, incluye procedimientos estandarizados tanto de administración como de la calificación de las subpruebas. Cada una de éstas incluye ítems que son relevantes para los individuos de habla hispana y pueden ser aplicadas a personas analfabetas y de baja escolaridad. La prueba es aplicada por un evaluador y está diseñada para una duración de 20-30 minutos(23)

Los dominios cubiertos son orientación, atención y concentración, funciones ejecutivas, memoria de trabajo, memoria verbal inmediata, memoria verbal retardada, memoria visual inmediata y memoria visual diferida, cada una con sus propias subpruebas, las cuales se describen a continuación:

Orientación: evaluación de la orientación temporal y espacial del sujeto (fecha y lugar) y datos personales (edad). Atención y concentración: se prueba mediante la repetición inversa de dígitos y tareas de control mental, como restar en serie 3 (comenzando en 20, cinco veces consecutivas),

incluye nivel de alerta, alcance o la eficiencia de la concentración de vigilancia y la atención selectiva. Función ejecutiva comprende tareas para la formación del concepto, la flexibilidad, inhibición y programación de varias actividades motoras, divididas en subpruebas conceptuales y motores. Las tareas conceptuales incluyen la identificación de similitudes entre pares de estímulos (animales, frutas, partes del cuerpo). Resolución de operaciones aritméticas mentales y secuencias. La subprueba motora incluye la realización de movimientos consecutivos primero con la mano derecha y luego con la izquierda, después realizar movimientos alternativos con ambas manos y finalmente responder a estímulos opuestos. La evaluación de la memoria incluye el recuerdo inmediato y diferido del funcionamiento auditivo-verbal y visual-no verbal, prueban los procesos de codificación, almacenamiento y recuperación de la información. Para evaluar memoria verbal el sujeto tiene tres ensayos para el aprendizaje de 6 palabras. Estas 6 palabras pertenecen a una de las tres categorías semánticas de alta frecuencia en español (animales, frutas o partes del cuerpo), después de 20 minutos se evalúa el recuerdo diferido, al solicitar, sin previo aviso, que se repitan de nuevo las 6 palabras, se pueden proporcionar varias pistas para aumentar la recuperación de acuerdo con el contenido semántico de la palabra. En la prueba visual, el sujeto copia un dibujo de una figura semicompleja de Rey (adaptada) y después de 20 minutos se retira el dibujo. La evaluación de lenguaje incluye pruebas de fluidez semántica el sujeto debe mencionar nombres de animales en 1 minuto y fluidez fonológica utilizando la letra P. La subprueba de comprensión comprende una hoja con 4 figuras en los que se le pide al sujeto que marque la figura siguiendo instrucciones verbales. La subprueba de repetición se solicita se repitan oraciones y palabras. En la subprueba de denominación, se muestran ocho figuras y se le pide que las nombre. La lectura y escritura se evalúan pidiendo al sujeto leer una historia en voz alta y luego responder tres preguntas al respecto. Dictado: el sujeto debe escribir la oración que se lee en voz alta. Copia: se le presenta una frase para que el sujeto la escriba.(35)(23)(36)

Al concluir la prueba se obtienen 26 puntajes. Los resultados son cuantitativos y cualitativos. El puntaje máximo es de 130. De acuerdo a rango de edad y nivel de escolaridad se pueden clasificar tres resultados normal (dentro de una desviación estándar), leve (entre una y dos desviaciones estándar), moderado (entre dos y tres desviaciones estándar) y severo (más de tres desviaciones estándar en relación a las medias en cada grupo de edad y de escolaridad)(23).

DEMENCIA POR ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y ENFERMEDADES CRÓNICAS.

Padecer una o más enfermedad crónica, como diabetes tipo 2, dislipidemia, enfermedades cardiovasculares y/o síndrome metabólico, se relacionan con la demencia, esta asociación se ha estudiado específicamente en las demencias por enfermedad de Alzheimer. (1)(37)(38)(38)(39)(40)

En la población mexicana estas enfermedades tienen una alta prevalencia, siendo un problema de salud pública. (1)

En México contamos con información reciente sobre la prevalencia de enfermedades como diabetes, hipertensión y obesidad. En la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de medio camino, realizada en 2016 (ESANUT MC 2016) se informa que la prevalencia de Diabetes Mellitus en México actualmente es del 9.4%, esto en base a las respuestas de los adultos entrevistados, que respondieron de manera afirmativa, que han recibido el diagnóstico de diabetes por parte de un médico, 10.3% fueron mujeres y 8.4% hombres. Las encuestas previas de 2006 y 2012, reportaron 7.2% y 9.2% respectivamente. Es importante resaltar que este aumento se observó el grupo de edad que va de los 60 a 69 años para los hombres y en mujeres con 60 o más años de edad, el grupo con mayor prevalencia de diabetes entre los hombres y mujeres que van desde 60 a 79 años de edad.

ESANUT MC 2016 también reportó una prevalencia de 25.5% hipertensión arterial, a diferencia de la encuesta realizada en 2012, donde se evaluaba únicamente mediante una pregunta si algún médico le había otorgado el diagnóstico de HAS, en 2016 se realizó una medición al momento de realizar la

encuesta, encontrando que el 40.0% de las personas con cifras tensionales elevadas desconocía que padecía esta enfermedad, a diferencia de la diabetes mellitus, el grupo de edad con mayor prevalencia de HAS fue el de mayores de 80 años. Para obesidad la prevalencia encontrada en adultos mayores de 20 años fue de 71.2%.(41)

HIPERTENSIÓN Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La hipertensión arterial sistémica es una enfermedad crónica que se caracteriza por cifras tensionales de los vasos sanguíneos persistentemente elevadas. En 2010 fue considerada como la principal causa de muerte asociada a una enfermedad prevenible. La asociación Americana del corazón en su último consenso establece que la presión arterial normal de estar en <120 mm Hg 120 mm Hg para la sistólica (PAS) y <80 mm Hg para la diastólica (PAD), se considera presión arterial elevada, mediciones de 120–129 mm Hg y <80 mm Hg y se considera hipertensión arterial cuando en 2 o más mediciones correctamente evaluadas presentan PAS 130–139 mm Hg o PAD 80–89 mm Hg para etapa 1 y 2 o más mediciones correctamente evaluadas ≥ 140 mm Hg para PAS o ≥ 90 mm Hg para PAD. Al igual que la enfermedad de Alzheimer, el riesgo de padecer hipertensión se incrementa con la edad (42).

La enfermedad cerebrovascular es la complicación más grave y que condiciona incremento en la mortalidad a los sujetos con hipertensión arterial, esta condición se encuentra relacionada con la disfunción y estrechamiento microvascular que conduce a hipoperfusión cerebral, microhemorragias y mayor riesgo de desarrollo de enfermedad cerebral de pequeño vaso. La enfermedad de pequeño vaso a su vez puede provocar infartos lacunares y leucoaraiosis, cambios que están estrechamente relacionados con el deterioro cognitivo y la demencia vascular. Las complicaciones cerebrovasculares no excluyen la relación que existe entre la hipertensión y la EA, ya que, en este vínculo, se sugiere que los mecanismo implicados están relacionados a procesos inflamatorios crónicos, disfunción en la barrera hematoencefálica y la hipoperfusión cerebral y el consiguiente aumento en la expresión de la proteína precursora amiloide y la generación de beta amiloide. (42)(43)(44).

Ha sido posible desarrollar la hipótesis de que la hipertensión en la mitad de la vida conduce a un deterioro cognitivo y contribuye al desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer en la vida posterior, sumado a estas teorías, es posible que la hipertensión pueda exacerbar los síntomas y la patología de la EA(44) (45)

Existe otro planteamiento para explicar la asociación entre HAS y EA, este coincide en que la remodelación microvascular condiciona hipoperfusión y mayor expresión de la proteína precursora de amiloide y generación de beta amiloide, sin embargo, sumado a los mecanismos noradrenérgico implicado en la enfermedad de Alzheimer, esto otorga mayor vulnerabilidad a la hipotensión, por lo que pacientes con mayor riesgo de EA, como lo son sujetos portadores de gen APOE e3/e4, e4/e4, que además padezcan HAS y reciban tratamiento podrían desarrollar la enfermedad en consecuencia de una hipoperfusión generada por el control de cifras tensionales, que en estos sujetos se sugiere no podría ser establecida bajo los mismos parámetros de sujetos sin un riesgo genético para EA(43).

La evaluación de deterioro cognitivo en sujetos con hipertensión y EA arroja resultados distintos entre ambos grupos, se demostró que los pacientes con EA e hipertensión tenían una función cognitiva significativamente peor, este hallazgo solo se ha demostrado con evaluaciones cognitivas específicas como el tests de la escala de evaluación cognitiva de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-Cog 11), en cambio cuando se valora mediante herramientas de cribado como MSSE no se encuentran diferencias significativas puesto que esta escala no evalúa de forma intencionada alteraciones hipocampales (44).

DIABETES Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

De acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes, la diabetes mellitus es definida como una enfermedad crónica en la que el metabolismo de los carbohidratos se encuentra alterado, condicionado niveles elevados de cifras de glucosa en la sangre. En el desarrollo de esta enfermedad intervienen múltiples factores biológicos incluyendo los genéticos, así como factores específicos

como lo son la dieta y la actividad física (41). Esta condición de forma aislada o en conjunto con otras enfermedades como la hipertensión otorgan riesgo de padecer nuevas enfermedades entre las que se incluyen las demencias.(38)(46)(47)

Esta enfermedad se clasifica en Diabetes tipo 1 debido a la destrucción autoinmune de las células B, que por lo general conduce a la deficiencia de insulina, Diabetes tipo 2, debido a una pérdida progresiva de secreción de insulina de células beta. Diabetes mellitus gestacional (DMG) diabetes que es diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo y tipos específicos de diabetes debido a otras causas, donde se incluye la diabetes neonatal y la diabetes de inicio en la juventud (MODY), inducida por fármacos o sustancias químicas El diagnóstico la diabetes tipo 2 se realiza mediante la medición de glucosa plasmática en ayuno mayor o igual a 126 mg/dL, mediante la prueba de tolerancia oral a la glucosa que consiste en administrar una carga de 75 g y la medición posterior de glucosa plasmática de 2 h con niveles de 140–199 mg/dL, así como con niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1C) de 5.7–6.4% o con un incremento igual o mayor al 10%. (48).

Dentro de las posibles complicaciones a largo plazo e implicaciones en el desarrollo de otras enfermedades que se han planteado en relación a la diabetes mellitus se encuentra el deterioro cognitivo, incluyendo la demencia por enfermedad de Alzheimer. (47)(37)(49)(50)

Entre los posibles mecanismos involucrados en esta asociación se encuentra la degeneración neuronal que se traduce en cambios en la función y estructura vascular, cambios en el metabolismo de la glucosa y señalización de la insulina y la posible modificación del metabolismo beta amiloide y proteína tau. Esto favorece la formación de ovillos neuro fibrilares a nivel cerebral incluyendo lesiones a nivel hipocampal que resultan en alteraciones de la memoria, disfunción hipotalámica y fragilidad. Además, no se descarta la interacción bidireccional, es decir que los mecanismos fisiopatológicos de la EA también influyan en el desarrollo de la diabetes y el curso de esta. (47)

Se plantea que en comparación con las personas que no padecen esta condición, los pacientes con diabetes tipo 2 tienen un desempeño ligeramente menor en tareas cognitivas como memoria, velocidad de procesamiento y la función ejecutiva, encontrando disminución del rendimiento en las tareas neurológicas psicológicas y las dificultades en las tareas de memoria cuando se evalúan. Sin embargo también se ha encontrado que en pruebas de cribado como el MMSE el rendimiento puede ser similar al de sujetos que no padecen DM, por lo que se es necesario el uso de evaluaciones neuropsicológicas más específicas para poder descartar la presencia de alteraciones cognitivas.(46)

En 2016 la Asociación Canadiense de Diabetes realiza una revisión de la evidencia científica hasta el momento para determinar la asociación entre el deterioro cognitivo en enfermedad de Alzheimer y diabetes, en este estudio no fue posible determinar una relación directa, significativa sin embargo se observó que estos resultados podían asociarse a la diversidad de métodos disponibles para la evaluación, lo cual no descarta la posible asociación, haciendo hincapié en la identificación y tratamiento de predictores independientes de la EA para favorecer el pronóstico de quienes cursan con esta condición.(47)

3. METODOLOGIA.

JUSTIFICACIÓN:

A pesar de la constante actualización de la información sobre la demencia por enfermedad de Alzheimer, los factores de riesgo para padecer la enfermedad, los factores perpetuanes que influyen en la gravedad y cronicidad de esta, a pesar del refuerzo y mejoras en los criterios diagnósticos clínicos y biológicos, son pocos los datos que contamos sobre la población atendida en esta institución. Este estudio cobra relevancia ante la necesidad de conocer y describir las características clínicas y biológicas, de los pacientes que reciben atención y cuentan con diagnóstico de Demencia por enfermedad de Alzheimer en el Hospital psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez y sustentar de manera objetiva si en nuestra población prevalecen características similares o diferentes a las de otras poblaciones estudiadas, además de contribuir a la estadística que actualmente en nuestro país se está desarrollando. Esta información busca reforzar y mejorar las estrategias diagnósticas y terapéuticas, en las que se incluyen medidas preventivas, farmacológicas y no farmacológicas, tanto en el paciente como sus cuidadores primarios, así mismo colocar un precedente para futuros estudios.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Los trastornos neurodegenerativos condicionan, como parte del curso natural de la enfermedad, deterioro cognitivo y funcional. La demencia encabeza estos padecimientos, esta patología es de origen multifactorial, incluyendo los genéticos y ambientales. Estos padecimientos significan en la actualidad no solo un reto en el diagnóstico si no en el tratamiento, el cual, continúa enfocado en retrasar la pérdida de la funcionalidad, evitar complicaciones que deterioren con mayor rapidez el curso de la enfermedad, y además otorgar una mayor calidad de vida tanto a pacientes como familiares. En la población general y particularmente en la población mexicana, la presencia de enfermedades crónico-degenerativas como diabetes, presión alta, dislipidemia y obesidad se establecen y manifiestan desde edades cada vez más tempranas. Todas estas entidades comparten mecanismos fisiopatológicos, entre estos inflamatorios que pudieran explicar la variabilidad en la evolución y grado de impacto de las manifestaciones clínicas de la principal causa de demencia que caracteriza a la Enfermedad de Alzheimer. Por este motivo, se decidió evaluar a sujetos que son atendidos en nuestra institución, que cuentan con demencia por enfermedad de Alzheimer, que cuentan con marcador genético, para esto se eligieron aquellos que padecen alguna enfermedad metabólica y que han sido evaluados cognitivamente con al menos dos herramientas. Con el presente trabajo se buscó, describir a detalle las características de esta población, así como comparar los resultados con los reportados en la literatura.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las características de las alteraciones cognitivas de los pacientes con diagnóstico de Demencia por Enfermedad de Alzheimer con Genotipo E3/E4, E4/E4 que padecen enfermedades metabólicas?

OBJETIVOS

GENERAL:

Describir el perfil cognitivo de los pacientes con diagnóstico de demencia por enfermedad de Alzheimer que cuentan con Genotipo E3/E4, E4/E4 y padecen alguna enfermedad metabólica.

ESPECIFICOS:

Describir las características demográficas sexo, edad, escolaridad y enfermedades metabólicas, de esta población.

Describir las diferencias entre los dominios cognitivos alterados en esta población y determinar si existe relación con las enfermedades metabólicas.

Describir las diferencias entre los dominios cognitivos alterados según la escala utilizada para evaluarlos.

HIPOTESIS:

ALTERNA: Existen alteraciones cognitivas relacionadas a la enfermedad metabólica presente en los pacientes con demencia por enfermedad de Alzheimer con Genotipo E3/E4, E4/E4.

NULA: No existen alteraciones cognitivas relacionadas a la enfermedad metabólica presente en los pacientes con demencia por enfermedad de Alzheimer con Genotipo E3/E4, E4/E4.

VARIABLES:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	NIVEL DE MEDICION	INDICADOR
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contado desde su nacimiento	En años desde el nacimiento	Intervalar Cuantitativa	Años
Genero	Funciones, comportamientos, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para los hombres y las mujeres	Femenino y masculino	Nominal Cualitativa	Masculino Femenino
Escolaridad	Tiempo que ha recibido educación formal.	Años de estudio.	Intervalar Cuantitativa	Años.
DETERIORO COGNITIVO	Pérdida de funciones cognitivas, específicamente en memoria, atención y velocidad de procesamiento de la información	0-130 PUNTOS	Dependiente Intervalar cualitativa	NEUROPSI Normal alto (116 – en adelante) Normal (85 – 115) Alteraciones Leves (70 – 84) Alteraciones severas (69– o menos).
		0-30 PUNTOS	Dependiente Intervalar Cualitativa	NORMAL 25-30 Deterioro leve 20-24. Deterioro moderado: 16-19 Puntos. Deterioro severo <15
ENFERMEDADES METABOLICAS	DIABETES MELLITUS TIPO2	GLICEMIA EN AYUNO <100 mg/dl.	Independiente Nominal Cualitativa	SI/NO
	HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTEMICA. HDL BAJO	TA \geq 135/85 mmHg		
		MUJERES <50 mg/dl HOMBRES <40 mg/dl		
	HIPERTRIGLICERIDEMIA	Triglicéridos >150 mg/dl		
OBESIDAD/ SOBREPESO	IMC >25 Kg/m ² .			

MUESTREO.

Se realizó un muestreo no probabilístico, intencional y por cuota, seleccionando a los pacientes de la clínica de demencias del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez que contaban con estudio genético APOE y genotipo E3/E4 o E4/E4, evaluación cognitiva mediante MMSE y/o NEUROPSI y que padecían alguna enfermedad metabólicas como diabetes mellitus tipo2, hipertensión arterial sistémica, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo, obesidad y/o sobrepeso.

TAMAÑO DE MUESTRA.

36 pacientes.

PARTICIPANTES: se incluyeron pacientes de la clínica de demencias del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez que contaban con estudio genético APOE, genotipo E3/E4 o E4/E4 y cumplieron con los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

✓ Inclusión:

Pacientes hombres y mujeres de la clínica de Demencias del Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”:

- Que contaban con estudio genético APOE y Genotipo E3/E4 o E4/E4.
- Que contaban con evaluación cognitiva mediante la escala MMSE y/o NEUROPSI.
- Que padecen diabetes mellitus tipo 2 o contaban con niveles de glucosa en ayuno mayor a 100 mg/dl.
- Que padecen hipertensión arterial sistémica, tomaban algún medicamento antihipertensivo o contaban con algún registro de TA mayor o igual a 135/85 mmHg.
- Que contaban con al menos una medición de triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dl o si se encontraban tomando algún fármaco para hipertrigliceridemia.
- Que contaban con al menos una medición de niveles de colesterol HDL menor a 50 mg/dl para mujeres y menos de 40 mg/dL para hombres.

✓ Exclusión:

Pacientes que contaban con evaluación cognitiva mediante instrumentos destinados a NEUROPSI o MMSE.

Pacientes que contaban con marcador genético.

Pacientes que contaban con marcador genético E3/E3, E3/E2, E2/E2.

Pacientes que padecían alguna enfermedad metabólica distinta a diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, HDL bajo, obesidad o sobrepeso.

✓ Criterios de eliminación

Pacientes que no contaban con expediente clínico.

TIPO DE ESTUDIO.

Observacional, transversal, descriptivo y correlacional.

INSTRUMENTOS.

Expediente clínico.

PROCEDIMIENTO:

- Se presentó el protocolo de estudio a los asesores teórico y metodológico.
- Se presentó ante el comité de investigación y el comité de ética en investigación.
- Se solicitó autorización para realizar este estudio a los jefes y médicos adscritos encargados de la clínica de Demencias del Hospital.
- Se consultaron las bases de datos existentes en la clínica de demencias para identificar aquellos pacientes que contaban con genotipo E3/E4 E4/E4 y que contaban con evaluación cognitiva mediante MMSE y/o NEUROPSI.
- Se solicitaron los expedientes de los pacientes que cumplían con el punto anterior y se revisaron para determinar si contaban con alguna o varias enfermedades metabólicas.
- Los datos recabados se vaciaron en un formato para su análisis.
- Se describieron y analizaron los resultados, y estos se exponen más adelante en tablas y gráficas.

CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

La información obtenida en este estudio fue utilizada únicamente para fines de investigación, los datos no serán de uso del dominio público y el encargado de la investigación resguarda la información, esta es absolutamente confidencial y no se da a conocer la identidad de los participantes. El valor de esta investigación radicó en poder diseñar mejores estrategias de abordaje diagnóstico y terapéutico, los hallazgos aportan información sobre las características de la población atendida en esta institución.

La selección se realizó con base en los criterios de inclusión de la investigación. En ningún momento se discriminó por motivos de raza, edad, condición socioeconómica, preferencia sexual o religión.

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

De acuerdo a la NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, TITULO SEGUNDO De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, CAPITULO I. Artículo N° 17 en:

Investigación sin riesgo ya que “emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó análisis descriptivo con frecuencias y porcentajes de las variables de estudio y un análisis correlacional para la comprobación de hipótesis, análisis de correlación de Spearman. Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS STATISTICS versión 24.0. Se consideró significancia estadística un P menor a 0.05

RESULTADOS

Se incluyeron 36 pacientes en total en este estudio, 26 mujeres y 10 hombres, el rango de edad fue desde los 60 hasta los 92 años, con una media de 75.72, (grafico 1). Todos los sujetos incluidos contaban con prueba MMSE, solamente 28 sujetos lograron completar la batería de estudio NEUROPSI, los 36 pacientes cuentan con al menos una comorbilidad como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, HDL bajo, triglicéridos elevados y obesidad o sobrepeso. La escolaridad en años fue desde 0 hasta 16 años de estudio con una media de 3.72, 30.6% con 0 años de estudios (n=11), 12 con 6 años de estudio (33.3%) y el 5.6% cuenta con 16 años de estudio. Cuadro 1.

Para los resultados de NEUROPSI, no se tomó en cuenta la edad ni escolaridad de los pacientes, ya que la prueba ajusta ambas variables.

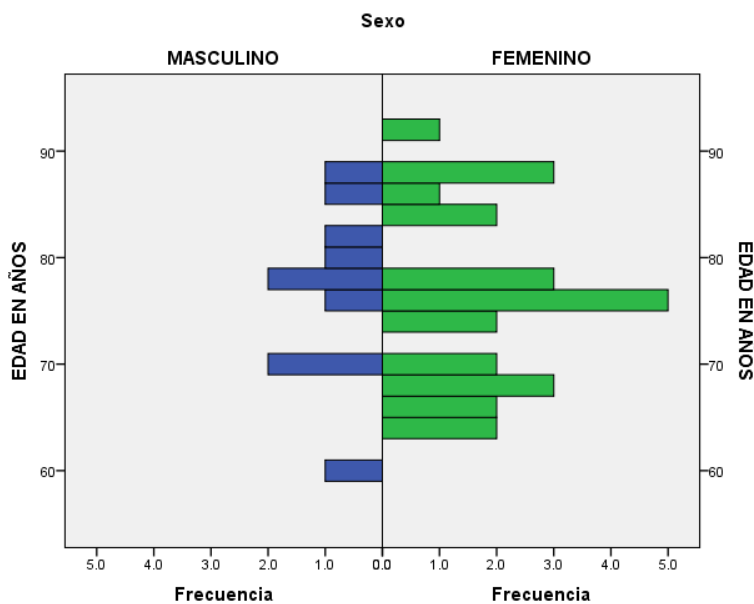


GRAFICO 1. Distribución de edades de acuerdo a sexo.

Cuadro 1. Escolaridad en años.

Años de estudio.	n	%
0	11	30.6
1	4	11.1
2	2	5.6
3	3	8.3
4	1	2.8
6	12	33.3
9	1	2.8
16	2	5.6
Total	36	100.0

En el cuadro 2 se muestran los resultados de las escalas aplicadas mini-mental (MMSE) y NEUROPSI, mediante MMSE se encontró 20 sujetos con deterioro grave de los cuales 80% corresponden a mujeres (n=16), 7 sujetos con deterioro moderado (19.4%) y 5 con deterioro leve, en el 11% del total de sujetos (n=36) se encontró con un puntaje dentro de rangos normales 25-30. Mientras que los resultados de NEUROPSI no se encuentran sujetos con puntuación normal o con deterioro leve, se encontró 2 sujetos con deterioro moderado, los cuales fueron mujeres y el resto (n=26) con deterioro grave (80%), con predominio por el sexo femenino 69.2%.

Cuadro 2. RESULTADOS DE ESCALAS APLICADAS, GENERAL Y POR SEXO

MMSE Rangos de corte	n	%	FEM	%	MASC	%
Normal	4	11.1	3	75	1	25
Deterioro Leve	5	13.9	4	80	1	20
Deterioro Moderado	7	19.4	3	42.8	4	57.1
Deterioro Grave	20	55.6	16	80	4	20
Total	36	100.0	26	100	10	100
NEUROPSI Rangos de corte	n	%	FEM	%	MASC	%
Deterioro Moderado	2	5.6	2	100.0	0	0
Deterioro Severo	26	72.2	18	69.2	8	30.7
Total	28	100.0	20	100.0	8	100.0

El cuadro 3 presenta los resultados de Mini-mental, de acuerdo a escolaridad, se encontró que 20 de los pacientes con deterioro grave tenían una escolaridad menor o igual a 6 años. Los pacientes con mayor escolaridad (n=2) mostraron un deterioro moderado. Los pacientes con deterioro leve contaron

con una escolaridad que va desde 0 hasta 6 años, 1 de ellos con nula escolaridad obtuvo puntaje normal, al igual que 3 sujetos que cuentan con 6 años de escolaridad.

Cuadro 3. RESULTADOS DE MMSE DE ACUERDO A AÑOS DE ESCOLARIDAD.

MMSE Rangos de corte	ESCOLARIDAD AÑOS								Total
	0	1	2	3	4	6	9	16	
Normal	1	0	0	0	0	3	0	0	4
Deterioro Leve	1	1	1	0	1	1	0	0	5
Deterioro Moderado	1	1	0	1	0	1	1	2	7
Deterioro Grave	8	2	1	2	0	7	0	0	20
Total	11	4	2	3	1	12	1	2	36

En el cuadro 4 se arrojan las comorbilidades presentes en esta población, 77.8% de los sujetos evaluados, padecen HAS, niveles bajos de HDL se encontraron en 58.3%, la diabetes fue la tercera condición más frecuente con un 55.6% , mientras que solo el 33.3% tuvieron cifras elevadas de triglicéridos y el 19.4% obesidad o sobrepeso.

Cuadro 4. COMORBILIDADES POR SEXO.

COMORBILIDADES	n	%	MUJERES	%	HOMBRES	%
HIPERTENSIÓN	28	77.8	20	71.4	8	28.5
DIABETES MELLITUS	20	55.6	15	75	5	25
HDL BAJO	21	58.3	14	66.6	7	33.3
TG ELEVADO	12	33.3	8	66.6	4	33.3
OBESIDAD/SBP	7	19.4	5	71.4	2	28.5

En el cuadro 5 se incluye los dominios alterados en MMSE de acuerdo a la severidad de los resultados, se calificaron como dominios con alteración si se encontraba al menos 1 ítem incorrecto del total incluidos en cada test evaluado, por lo tanto solo se calificaron como dominios sin alteración, cuando cada test cumplía con el total de ítems correctos. En los sujetos con MMSE normal, se encontró alteración en orientación espacial (n=2), recuerdo diferido (n=3) así como en lenguaje y praxias (n=2). En el grupo de sujetos con deterioro leve ningún sujeto tuvo alteraciones en el recuerdo inmediato, mientras que en orientación temporal y praxias todos los sujetos tuvieron al menos 1 error. De los 7

sujetos que se encontraron con deterioro moderado, solo 1 presentó alteraciones en recuerdo inmediato, mientras que el total de los miembros de este grupo presentaron alteraciones en orientación temporal y espacial, recuerdo diferido y praxias. En cuanto a los sujetos con deterioro cognitivo grave, la orientación espacial, temporal y el recuerdo diferido estuvo alterado en el total de la muestra (n=20), el lenguaje y praxias fueron los otros dominios con mayor alteración, mientras que un poco más del 50% de los sujetos presentaron alteraciones en el recuerdo inmediato.

CUADRO 5 DOMINIOS COGNITIVOS ALTERADOS EN MMSE DE ACUERDO CON SEVERIDAD.

RANGO DE CORTE	n=36		# SUJETOS CON ALTERACIONES			
	SIN/ALT	C/ALT	NORMAL n=4	DET. LEVE n=5	DET.MODERADO n=7	DET GRAVE n=20
ORIENTACION TEMPORAL	4	32	0	5	7	20
ORIENTACION ESPACIAL	4	32	2	3	7	20
RECUERDO INMEDIATO	12	24	0	0	1	11
RECUERDO DIFERIDO	2	34	3	4	7	20
LENGUAJE	6	30	2	4	5	19
PRAXIAS	4	32	2	5	7	18

En el cuadro 6 se correlaciono de forma no paramétrica las enfermedades metabólicas presentes en los sujetos y el puntaje total de la escala MMSE, no se encontró significancia estadística entre los resultados de MMSE y diabetes mellitus, HDL bajo, Tg elevados ni obesidad o sobrepeso, sin embargo se encontró que padecer hipertensión arterial tiene una significancia estadísticamente significativa (p:0.01) con el puntaje de MMSE, con coeficiente de correlación de .612.

CUADRO 6 CORRELACIÓN ENTRE PUNTAJE MMSE Y ENFERMEDADES METABOLICAS.

		HAS	DIABETES MELLITUS	HDL BAJO	Tg ELEVADO	OBESIDAD/ SBP	MMSE
MMSE	Coeficiente de correlación.	.612**	.170	.073	-.151	.098	1.000
	Sig. (bilateral)	.000	.322	.671	.381	.569	
	n	36	36	36	36	36	36

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

* . La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

HAS Hipertensión arterial, Tg Triglicéridos, MMSE Mini-mental state examination.

Se intentó correlacionar esta condición (HAS), con algún dominio cognitivo, se identificó en recuerdo inmediato una significancia estadística de 0.01, sin embargo, con una correlación de Pearson baja - .472. los resultados se muestran en el cuadro 7.

CUADRO 7 CORRELACIÓN ENTRE HIPERTENSIÓN Y DOMINIOS ALTERADOS EN MMSE.

		OT	OE	REC INM	ATN/ CALCU LO	REC. DIF	LENG .	PRAXIAS	HAS
HAS	Correlación de Pearson	-.189	-.189	-.472**	-.189	-.130	-.239	-.189	1
	Sig. (bilateral)	.270	.270	.004	.270	.451	.160	.270	36
	n	36	36	36	36	36	36	36	

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

OT orientación temporal, OE orientación espacial, REC INM recuerdo inmediato, ATN atención, LENG lenguaje, HAS hipertensión arterial sistémica.

En el cuadro número 8 se presentan los dominios cognitivos alterados en NEUROPSI, agrupados en función de su severidad, como se muestra en la tabla número 1 de los 28 pacientes evaluados, en 26 se encontró un deterioro severo y solo en 2 deterioro moderado, en este segundo grupo, atención, memoria evocada y lenguaje estuvieron alterados en todos los sujetos y no se encontraron alteraciones en dictado.

En los 26 sujetos con deterioro severo se encontró alteración en fluencia verbal fonológica, en fluencia verbal semántica 20 presentaron alguna alteración de la misma manera 20 sujetos presentaron

alteraciones en secuencias, 24 en calculo, 18 en memoria codificada, evocada, orientación y atención, solo 11 en lectura.

CUADRO 8. DOMINIOS COGNITIVOS ALTERADOS EN NEUROPSI DE ACUERDO CON SEVERIDAD

RANGO DE CORTE	n=28		# SUJETOS CON ALTERACIONES	
	SIN/ALT	C/ALT	DET. MODERADO	DET. SEVERO
MEMORIA CODIFICADA	9	19	1	18
MEMORIA EVOCADA	8	20	2	18
LENGUAJE	4	24	2	22
FVF	1	27	1	26
FVS	7	21	1	20
LECTURA	16	12	1	11
DICTADO	11	17	0	17
CÁLCULO	3	25	1	24
SECUENCIAS	7	21	1	20
ORIENTACION	9	19	1	18
ATENCION	8	20	2	18

Al igual que con MMSE se buscó correlacionar el puntaje total de NEUROPSI con las enfermedades metabólicas, siendo la Diabetes mellitus la enfermedad con una correlación estadísticamente significativa para la puntuación total de NEUROPSI ($p:0.05$), estos resultados se observan en el cuadro 9.

CUADRO 9 CORRELACIÓN ENTRE PUNTAJE NEUROPSI Y ENFERMEDADES METABOLICAS.

	HAS	DIABETES MELLITUS	HDL BAJO	Tg ELEVADO	OBESIDAD /SBP	NEURO PSI
NEUROPSI						
Coeficiente de correlación	-.040	-.444*	.306	.056	.279	1.000
Sig. (bilateral)	.839	.018	.113	.776	.150	.
n	28	28	28	28	28	28

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

**.. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

HAS Hipertensión arterial, TgTrigliceridos, SBP sobrepeso

En el cuadro 10 se observa que el dominio cognitivo evaluado por NEUROPSI, que presentó una correlación estadísticamente significativa con padecer diabetes mellitus fue el dictado con una significancia estadística de 0.01 pero con una correlación de Pearson baja.

CUADRO 10. CORRELACIÓN ENTRE DIABETES Y DOMINIOS ALTERADOS EN NEUROPSI.

DIABTES	Correlación de Pearson.	Sig. (bilateral)	n
ORIENTACION	.084	.671	28
ATENCION	.023	.907	28
MEM. COD	.119	.156	28
MEM. EVOCADA	.155	.280	28
LENGUAJE	.042	.309	28
FVF	-.106	-.022	28
FVS	.048	.229	28
LECTURA	.042	.256	28
DICTADO	.296	.662**	28
CALCULO	-.139	.073	28

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

**.. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

DISCUSIÓN.

Los resultados relevantes correspondientes a las características demográficas incluyen la prevalencia por sexo y nivel educativo, de pacientes con demencia por enfermedad de Alzheimer y la alta prevalencia de diabetes e hipertensión en estos pacientes.

En nuestra población estudiada, se encontró que 72.2% de la muestra fueron mujeres. Para 2015 la situación epidemiológica, en demencias, reportada para México en el “Plan de acción Alzheimer y otras demencias México” resaltó que había una mayor prevalencia de demencia y deterioro cognitivo no demencial, para mujeres y personas que viven en un área rural (1), por lo tanto, los resultados son esperados y consistentes, con la prevalencia nacional.

El 91.6% de los sujetos evaluados cuentan con una escolaridad menor a 6 años de los cuales 30.6 no cuentan con algún grado de estudios. Los datos encontrados, son consistentes con el aumento 1.5 veces más de las tasas de incidencia y prevalencia de demencia en personas con nula escolaridad, encontrada en población mexicana que participó en el Estudio Mexicano de Salud y Envejecimiento (51), estos datos a su vez fueron consistentes con el impacto reportado en la prevalencia global.

El 77.8% de los pacientes evaluados, padecen HAS y el 55.6% Diabetes mellitus, la prevalencia en población mexicana en general es de 25.5% para HAS y 9.4% para DM2 (41). Las tasas de prevalencia para estas dos enfermedades varían en función de la muestra y población estudiada.

La prevalencia que se encontró de HAS y DM2 es elevada, en comparación con la reportada en un estudio con 7166 participantes mexicanos, con una prevalencia de 47.2% para HAS y 23.1 para diabetes (51), en población inglesa en 197 sujetos con enfermedad de Alzheimer la prevalencia de HAS fue de 50.8%(44) mientras que en un estudio brasileño con 191

participantes fue de 79.6% para hipertensión y 26.7% DM2 (43). Es posible que los resultados difieran con los ya reportados en población mexicana por ser una muestra reducida.

El grado de deterioro cognitivo presentó variaciones importantes, en función de la prueba utilizada para la evaluación cognitiva, se encontró que 11% de los pacientes, obtuvieron puntuaciones dentro de rangos normales por MMSE, tal y como describen Arévalo Rodríguez y colaboradores en una revisión sistemática, no es posible utilizar únicamente MMSE, como prueba de evaluación cognitiva (33), estos datos son reforzados por los resultados ya que mediante NEUROPSI el 72.2% mostró un deterioro severo, mientras que el 33.3% puntuó con un deterioro leve- moderado mediante MMSE. Sin embargo, al evaluar los dominios cognitivos alterados en MMSE, el 94.4% de los pacientes presentó alteración en el recuerdo diferido, Sarazin/Berr y colaboradores, sugieren que pacientes con solo 1 error en el recuerdo diferido, es un criterio para realizar evaluaciones neuropsicológicas más amplias (29). Por lo tanto, los resultados respaldan que, alteraciones en el ítem de recuerdo diferido en MMSE, aun en sujetos con puntuación normal, no descarta una demencia.

Se encontró una relación significativa entre el puntaje total de MMSE e HAS ($p:0.01$) esto sugiere que padecer HAS, disminuye el rendimiento en esta prueba. Hay estudios que reportan que, a mayores niveles en las cifras de presión arterial en pacientes con demencia por enfermedad de Alzheimer hipertensos, hay mejoría la evaluación cognitivas, la relación no es significativa cuando se aplica MMSE, pero si lo fue con otras baterías neuropsicológicas, por lo tanto los resultados reportados en nuestra muestra, apoyan la teoría que sugiere que el mecanismo fisiopatológico que incrementa el riesgo de EA en pacientes hipertensos es la hipoperfusión hipocampal. (44)(43)(39)

El deterioro cognitivo en pacientes diabéticos también ha sido estudiado, no se ha demostrado, si esta condición, tiene mayor repercusión en las alteraciones cognitivas de los pacientes con demencia por EA (47)(46)(37), los resultados que se encontraron en nuestra muestra no tuvieron significancia entre puntuación de MMSE y DM2. Sin embargo, la puntuación de NEUROPSI si tuvo una relación estadísticamente significativa ($p:0.05$) en los pacientes diabéticos.

Matoli y colaboradores, evaluaron el perfil cognitivo, mediante NEUROPSI en 33 sujetos brasileños, 19 sanos, 4 con demencia vascular y 10 con demencia por enfermedad de Alzheimer, ellos encontraron que la memoria evocada era el dominio más alterado, en esta muestra el dominio alterado más frecuentemente fue el ítem de fluencia verbal fonológica,(27 de 28 pacientes) (36). Debido a que NEUROPSI es una batería basada en población que habla español y solo esta validada en Brasil y México, no existen muchos estudios que utilicen esta herramienta de evaluación, lo que limita la comparación de los resultados encontrados.

CONCLUSIONES

La demencia por enfermedad de Alzheimer en pacientes con genotipo APOE E3/E4 y E4/E4 es más frecuente en mujeres que acuden a la clínica de Demencias de la unidad de psicogeriatría del hospital psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

Las dos enfermedades con mayor prevalencia en esta población es la Hipertensión arterial y la Diabetes mellitus tipo 2.

En MMSE se puede encontrar mayor deterioro neurocognitivo cuando se evalúan sujetos que padecen hipertensión arterial, el dominio con mayor afección parece ser el recuerdo inmediato.

NEUROPSI es más sensible para detectar alteraciones en el perfil cognitivo de los pacientes con demencia en comparación con MMSE.

Alteraciones en el recuerdo diferido en MMSE, sugiere alteraciones hipocampales, por lo que, los sujetos con esta alteración deberían ser evaluados con baterías con mayor sensibilidad para deterioro cognitivo.

En los sujetos con diabetes mellitus es más frecuente encontrar alterado el dominio de dictado cuando se evalúa con NEUROPSI.

Mediante NEUROPSI se pudo evaluar con mayor precisión los dominios alterados en este grupo específico de población, desafortunadamente únicamente el 77% de la muestra, contaba con esta evaluación, lo cual limita parcialmente algunas conclusiones. Es necesario contar con más estudios que utilicen NEUROPSI como prueba para evaluar el deterioro cognitivo.

En la demencia por enfermedad de Alzheimer las alteraciones cognitivas se pueden encontrar acentuadas por enfermedades crónicas degenerativas, como diabetes mellitus e

hipertensión, lo que respalda el origen multifactorial y los procesos complejos involucrados en el desarrollo y evolución de esta enfermedad.

Conocer con mayor detalle y dar seguimiento a las cifras tensionales de los pacientes con demencia por enfermedad de Alzheimer e hipertensión, podría, brindar información relevante para el mecanismo fisiopatológico que condiciona el riesgo incrementado de demencia no vascular en pacientes hipertensos.

Estudiar el comportamiento de los marcadores inflamatorios de enfermedades metabólicas en esta población pudiera complementar los resultados encontrados en este trabajo y aportar información para conocer la fisiopatología de este padecimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Cruz LMGRIA. PLAN DE ACCIÓN ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS MÉXICO 2014. *J Neurosurg Sci* [Internet]. 2015 Dec;59(2):157–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25246403>
2. Berenzon S, Psic D, Lara MA, Cs D, Robles R, Medina-mora ME. Depresión : estado del conocimiento y la necesidad de políticas públicas y planes de acción en México. *Salud Publica Mex.* 2013;55(1):74–80.
3. Swardfager W, Lancett K, Rothenburg L, Wong A, Cappell J, Herrmann N. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer’s disease. *Biol Psychiatry* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;68(10):930–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.012>
4. Dá S, Catarina A, Carlos J, Correia-neves M, Sousa N, Marques F. Neuroscience and Biobehavioral Reviews Insights on the pathophysiology of Alzheimer ’ s disease : The crosstalk between amyloid pathology , neuroinflammation and the peripheral immune system. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;68:547–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.06.014>
5. López-Pousa Secundino. Capitulo 4 La demencia: concepto y epidemiología. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias.* 3ª Edición. Editorial Panamericana; 2007. Pg 32-40.
6. López-Álvarez J, Agüera-Ortiz LF. Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría.* 2015;5(1):3–14.
7. Mckhann G, Drachman D, Folstein M. Clinical diagnosis Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human

- Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939--944.
8. Cummings JL, Dubois B, Molinuevo JL, Scheltens P. International Work Group Criteria for the Diagnosis of Alzheimer Disease. *Med Clin North Am*. 2013;97(3):363–8.
 9. del Barrio V. Raíces y evolución del DSM. *Rev Hist Psicol* [Internet]. 2009;30(23):81–90. Available from: file:///D:/Victor/Documentos/Estudio/Proyecto grado/Historia TAP/Dialnet-RaicesYEvolucionDelDSM.pdf
 10. APA 2014. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th. Text revision.*, Washintong, DC., American Psychiatric Association.
 11. Visser PJ, Vos S, Van Rossum I, Scheltens P. Comparison of international working group criteria and national institute on aging-alzheimer's association criteria for alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;8(6):560–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.10.008>
 12. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* [Internet]. Elsevier Inc.; 2018;14(4):535–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
 13. Van Eldik LJ, Carrillo MC, Cole PE, Feuerbach D, Greenberg BD, Hendrix JA, et al. The roles of inflammation and immune mechanisms in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv* [Internet]. 2016;2(2):99–109. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352873716300117>
 14. Heneka MT, Carson MJ, Khoury J El, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):388–405.
 15. Giri M, Zhang M, Li½ Y. Genes associated with Alzheimer's disease: An overview

- and current status. *Clin Interv Aging*. 2016;11:665–81.
16. Skerrett R, Malm T, Landreth G. Nuclear receptors in neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;72(Part A):104–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2014.05.019>
 17. Bu G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2009;10(5):333–44. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrn2620>
 18. Gomez-Isla T, West HL, Rebeck GW, Harr SD, Growdon JH, Locascio JJ, et al. Clinical and pathological correlates of apolipoprotein E epsilon 4 in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1996;39(1):62–70.
 19. Zhao N, Liu CC, Qiao W, Bu G. Apolipoprotein E, Receptors, and Modulation of Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry* [Internet]. Elsevier Inc; 2018;83(4):347–57. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.03.003>
 20. Kanekiyo T, Xu H, Bu G. ApoE and A β in Alzheimer's disease: Accidental encounters or partners? *Neuron* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;81(4):740–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.045>
 21. Kang P, Liao M, Wester MR, Leeder JS, Pearce RE. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Ratio*. 2010;36(3):490–9.
 22. Liu Y, Yu J-T, Wang H-F, Han P-R, Tan C-C, Wang C, et al. APOE genotype and neuroimaging markers of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(11):127–34.
 23. Beatriz MR & M, Jurado. Evaluación neuropsicológica de la demencia. *Rev Neuropsicol Neuropsiquiatría y Neurociencias*. 2012;12:99–132.

24. Kudo T, Takeda M. The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease. *Nippon Rinsho* [Internet]. 2001;59 Suppl 8(9):504–10. Available from: <http://jama.ama-assn.org/cgi/doi/10.1001/jama.287.18.2335>
25. Kasimsetty SG, Dewolf SE, Shigeoka AA, Mckay DB. Diagnostic Accuracy of Memory Measures in Alzheimer’s Dementia and Mild Cognitive Impairment: a Systematic Review and Meta-Analysis *Gali*. 2016;127(4):119–23.
26. Lim YY, Kalinowski P, Pietrzak RH, Laws SM, Burnham SC, Ames D, et al. Association of β -Amyloid and apolipoprotein e ϵ 4 with memory decline in preclinical Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2018;75(4):488–94.
27. Afifi Adel. *Neuroanatomía funcional texto y atlas*. 2ª edición. Editorial McGrawHill;2006. Capitulo 21 Pg 285-287.
28. Molina D. M. El Rol De La Evaluación Neuropsicológica En El Diagnóstico Y En El Seguimiento De Las Demencias. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. Clínica Las Condes; 2016;27(3):319–31. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864016300335>
29. Sarazin M, Berr C, De Rotrou J. Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal Alzheimer’s disease: a longitudinal study. *Neurology*. 2007;69:1859–67.
30. Folstein S, Mchugh P, Psychiatric J. Mini-Mental State : A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician . M . Folstein ,. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998;13:285–94.
31. Carnero-Pardo C. ¿Es hora de jubilar al Mini-Mental? Vol. 29, *Neurología*. 2014. p. 473–81.
32. Llamas Velasco S, Llorente Ayuso L, Contador I, Bermejo Pareja F. Versiones en

- español del Minimental State Examination (MMSE). Cuestiones para su uso en la práctica clínica. *Rev Neurol.* 2015;61(8):363–71.
33. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué i Figuls M, 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). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;CD010783(3):1–20.
34. Ostrosky-Solis F, Lopez-Arango G, Ardila A. Sensitivity and specificity of the mini-mental state examination in a Spanish-speaking population. *Appl Neuropsychol.* 2000;7(1):25–31.
35. Ostrosky-solis F, Gómez-pérez ME, Matute E, Rosselli M, Ardila A, Pineda D. NEUROPSI ATTENTION AND MEMORY : A Neuropsychological Test Battery in Spanish with Norms by Age and Educational Level NEUROPSI ATTENTION AND MEMORY : A Neuropsychological Test Battery in Spanish with Norms by Age and Education. 2007;14(December 2012):37–41.
36. Matioli MNPS, Caramelli P. NEUROPSI battery subtest profile in subcortical vascular dementia and Alzheimer’s disease. *Dement Neuropsychol* [Internet]. 2012;6(3):170–4. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=psyc9&NEWS=N&AN=2013-02728-010>
37. Song D. Link between type 2 diabetes and Alzheimer ’ s disease : from epidemiology to mechanism and treatment. 2015;549–60.
38. Riddle MC. Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* [Internet]. 2018;41(January):172. Available from: care.diabetesjournals.org.
39. Warchol-Celinska E, Styczynska M, Prejbisz A, Przybyłowska K, Chodakowska-

- Zebrowska M, Kurjata P, et al. Hypertension in patients with Alzheimer's disease - Prevalence, characteristics, and impact on clinical outcome. Experience of one neurology center in Poland. *J Am Soc Hypertens* [Internet]. Elsevier Inc; 2015;9(9):711–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2015.07.002>
40. Hottman DA, Chernick D, Cheng S, Wang Z, Li L. HDL and cognition in neurodegenerative disorders. *Neurobiol Dis* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;72(Part A):22–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2014.07.015>
41. Shamah-Levi T, Cuevas L, Dommarco JHM. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. (ENSANUT MC 2016). Inst Nac Salud Pública [Internet]. 2016;2016(Ensanut):151. Available from: http://promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/doctos_2016/ensanut_mc_2016-310oct.pdf
42. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults [Internet]. *Hypertension*. 2017. HYP.0000000000000065. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/HYP.0000000000000065>
43. De Oliveira FF, Chen ES, Smith MC, Bertolucci PHF. Associations of blood pressure with functional and cognitive changes in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016;41(5–6):314–23.
44. Moonga I, Niccolini F, Wilson H, Pagano G, Politis M. Hypertension is associated with worse cognitive function and hippocampal hypometabolism in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2017;24(9):1173–82.

45. Son SJ, Kim J, Lee E, Park JY, Namkoong K, Hong CH, et al. Effect of hypertension on the resting-state functional connectivity in patients with Alzheimer's disease (AD). *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2015;60(1):210–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2014.09.012>
46. Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E, Rutten GEHM, Biessels GJ. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: Guidance for daily care. *Lancet Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;14(3):329–40. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70249-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70249-2)
47. Li J, Cesari M, Liu F, Dong B, Vellas B. Effects of Diabetes Mellitus on Cognitive Decline in Patients with Alzheimer Disease: A Systematic Review. *Can J Diabetes* [Internet]. Elsevier Inc.; 2017;41(1):114–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2016.07.003>
48. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S13–S27.
49. Shinohara M, Sato N. Bidirectional interactions between diabetes and Alzheimer's disease. *Neurochem Int* [Internet]. Elsevier Ltd; 2017;108:296–302. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2017.04.020>
50. Bruce DG. Type 2 diabetes and cognitive function: Many questions, few answers. *Lancet Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;14(3):241–2. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70299-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70299-6)
51. Colegio E, Frontera D, Gutierrez LM. Prevalence and Incidence Rates of Dementia and Cognitive Impairment No Dementia in the Mexican Population: Data from the Mexican Health and Aging Study Silvia. 2013;23(7).