



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TESIS

ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE ÓXIDO NÍTRICO Y VELOCIDAD DE ONDA DE PULSO CON EL DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES MAYORES DE 50 AÑOS CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR DEL HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA

DR. JORGE TORRES ROSALES

TUTORES DE TESIS

DR. EDUARDO ALMEIDA GUTIÉRREZ
DRA. PAOLA GARCÍA DE LA TORRE

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO DE 2020





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. GUILLERMO SATURNO CHIU
Director General
UMAE Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. SERGIO R. CLAIRE GUZMÁN
Director Médico
UMAE Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. EDUARDO ALMEIDA GUTIÉRREZ
Director de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DRA. KARINA LUPERCIO MORA
Jefa de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. EDUARDO ALMEIDA GUTIÉRREZ
Tutor de Tesis.

DRA. PAOLA GARCÍA DE LA TORRE
Tutor de Tesis

DICTÁMEN DE APROBACIÓN DE TESIS

18/12/2018

ainéctic.imss.gob.mx/s2/zicnic/protocolos/dictamen/7268



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



Dictamen de Aprobación

Martes, 18 de diciembre de 2018

Ref. 09-B5-61-2800/201800/ **3 1 8 9**

Dra. Paola García de la Torre
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas Siglo XXI (U INVEST MED ENF
NEUROL S XXI)
Nivel Central

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **Biomarcadores de trastorno depresivo mayor en pacientes envejecidos y su asociación a deterioro cognitivo.**, fue sometido a la consideración de este Comité 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 del Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2018-785-141.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comité 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 del Comité Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,


Dr. Fabio Salamanca Gómez
Presidente
Comité Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:
se envía dictamen
SNN/iah. F-CNIC-2018-161

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Edificio "B" de la Unidad de Congressos Av. Constitución 220 Col. Doctores México DF 06702 5629606 ext. 21433 comine@imss.gob.mx

AGRADECIMIENTOS

Utiliza en la vida los talentos que poseas: el bosque estaría muy silencioso si sólo cantasen los pájaros que cantan mejor (Henry Van Dike).

Una idea que siempre me recuerda mi madre es que todos somos portadores de diferentes talentos y depende de cada uno descubrirlos, aceptarlos y utilizarlos para hacer el bien. En algún momento habrá que rendirle cuentas a Dios de lo que hicimos con cada uno de ellos. Este trabajo marca la conclusión de uno de las mejores etapas que puede marcar a un médico, el poder concluir esta parte de mi vida, representa más que un título de especialidad, para mi representa el respeto y orgullo de mi papá y estaré siempre agradecido con todas las personas que estuvieron involucradas a lo largo de toda mi formación de estudiante para que pudiera llegar a este momento, pero en especial quiero agradecer de todo corazón:

A Dios, por la vida, la salud, la sabiduría y por acompañarme en cada momento durante todos estos años.

A mis padres (los mejores que un médico y cualquier persona pueden tener) por todo el amor recibido, la dedicación, la paciencia y el apoyo que me han dado. Porque son los principales promotores y financiadores de mis sueños. Porque nunca han dejado de creer en mí. Por cada consejo y cada frase de motivación en el momento adecuado que me impulsaron seguir adelante. Porque ustedes también sufrieron no haber sido seleccionados en el primer ENARM, y porque juntos nos levantamos en un año para cambiar esa decepción tan grande por una sonrisa y celebración. Porque ustedes también se quedaron madrugadas enteras estudiando, porque han sido parte de cada éxito, pero también de cada derrota.

A mi novia Ana Laura Sauce Pérez, Annie, contigo he pasado los mejores y los peores momentos de estos últimos tres años, te has convertido en el pilar que me ha permitido

mantenerme de pie y continuar de la mejor manera en esta carrera, porque cuando muchas veces dije hasta aquí llego, Tú me impulsaste a seguir y dar lo mejor de mí.

A mi Madrina, a mis hermanos y al resto de mi familia que siempre han estado pendientes de mi camino como estudiante y como residente y porque de alguna manera (con comida principalmente) me hacían llegar su cariño a donde sea que estuviera.

Al doctor Eduardo Almeida Gutiérrez, porque desde que llegué a este hospital, me ha demostrado su apoyo incondicional, como profesor y amigo, por apoyarme durante toda mi formación como cardiólogo y la realización de este proyecto de tesis.

A la doctora Paola García de la Torre que, sin conocerme, me dio la oportunidad y la confianza de participar en el mejor protocolo de tesis, por todo su apoyo y dedicación para la realización de éste.

A todos mis maestros que han participado en mi formación a lo largo de todos los años y niveles académicos por los que he cursado, muy especialmente al Dr. Víctor Manuel Preve Castro por ayudarme a recuperar la confianza en mí mismo en uno de los momentos más complicados de mi formación en este hospital.

A las tres universidades que participaron durante mi formación UJED, UAC, UNAM. Especialmente a la UJED por ser la universidad en la cual cursé la mayor parte de mi formación como médico.

A todas las personas que ya no están con nosotros pero que siempre serán una parte muy importante en mi vida.

A todas aquellas personas que llegaron para quedarse y también las que se han cruzado de forma transitoria y que han aportado algo positivo para que el día de hoy esté disfrutando de mi mayor logro.

¡A todos ustedes, muchas gracias!

ÍNDICE

| Contenido | Página |
|---|--------|
| Portada | 1 |
| Firmas de aprobación de tesis | 2 |
| Dictamen de aprobación de tesis | 3 |
| Agradecimientos | 4 |
| Índice | 6 |
| Resumen | 7 |
| Marco Teórico (Antecedentes) | 8 |
| Justificación | 17 |
| Pregunta de Investigación | 19 |
| Objetivos | 20 |
| Hipótesis | 21 |
| Material y métodos | 22 |
| Análisis estadístico | 37 |
| Consideraciones éticas | 38 |
| Recursos, financiamiento y factibilidad | 39 |
| Resultados | 40 |
| Discusión | 48 |
| Conclusiones | 49 |
| Anexos | 50 |
| Referencias bibliográficas | 58 |

RESUMEN

ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE ÓXIDO NÍTRICO Y VELOCIDAD DE ONDA DE PULSO CON EL DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES MAYORES DE 50 AÑOS CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR DEL HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

Almeida-Gutiérrez Eduardo, García-De la Torre Paola, Torres-Rosales Jorge. Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional -Siglo XXI, IMSS.

Antecedentes: las enfermedades cardiovasculares (ECV) son responsables de aproximadamente el 30% de las muertes en el mundo. Múltiples estudios han reportado deterioro cognitivo y aumento en el riesgo de demencia por todas las causas y por enfermedad de Alzheimer en personas con historia de enfermedad cardiovascular. En el sistema nervioso central, el óxido nítrico (ON) derivado de las células endoteliales cerebrales es un mediador vital para mantener el tono vascular y regular el flujo sanguíneo cerebral. Así mismo regula la neurogénesis, crecimiento axonal y plasticidad sináptica, principalmente en el hipocampo y la corteza, esenciales en la formación de la memoria. La disfunción endotelial y la rigidez arterial están estrechamente interconectadas por mediadores dependientes de edad que pueden llevar a una disfunción vascular.

Objetivo: Determinar la asociación entre los niveles séricos de óxido nítrico y la onda de pulso como marcadores tempranos de deterioro cognitivo en pacientes mayores de 50 con enfermedad cardiovascular.

Material y métodos: el estudio fue realizado en un hospital de tercer nivel del IMSS. Los datos clínicos se obtuvieron mediante un interrogatorio a cada paciente. El deterioro cognitivo de evaluó con apoyo del Minimental test y la escala de demencia de Blessed. Para medir los parámetros de rigidez arterial se utilizó un dispositivo Arteriograph de la marca TensioMed. Para la determinación de óxido nítrico (ON) se determinó la concentración de nitrito utilizando la reacción de Griess. Para el proceso de datos y análisis estadístico se utilizó el programa SPSS en su versión 24 para MAC y Windows.

Análisis estadístico: las variables cualitativas se expresaron con frecuencias absolutas y relativas. Se probó la distribución de los datos con test de Shapiro-Wilk. Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumirán con media y desviación estándar. En caso de distribución no paramétrica, con mediana y rangos intercuartílicos. La correlación entre los niveles del ON y las velocidades arteriales se hizo con prueba de Pearson o Spearman según fue el caso. La asociación del deterioro cognitivo con los niveles del ON se hizo con t de Student para muestras independientes. Todos los contrastes de hipótesis fueron bajo un nivel de confianza de 0,05.

Resultados: Se incluyeron 101 pacientes mayores de 50 años hospitalizados en nuestro hospital de marzo de 2018 a enero de 2019 por patología cardiovascular. De este grupo se identificaron 43 pacientes con deterioro cognitivo y 58 sin deterioro cognitivo, los cuales presentaron una edad media de 75.2 años vs 65 años ($p < 0.001$), una mediana de ON de 1.07 vs 0.59 ($p = 0.048$), una mediana de glucosa en ayuno de 117 mg/dl vs 97 mg/dl ($p = 0.02$) y una media de PWVao de 9.5 m/s y 8.6 m/s ($p = 0.04$) respectivamente.

Conclusión: La rigidez arterial está relacionada con la edad del paciente. Los niveles de glucosa, óxido nítrico y la PWVao están asociadas al deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad cardiovascular.

MARCO TEÓRICO (ANTECEDENTES)

De acuerdo con cifras de la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades cardiovasculares (ECV) son responsables de aproximadamente el 30% de las muertes en el mundo (1, 2, 3). Entre los factores de riesgo cardiovascular más importantes se encuentran la hipertensión, tabaquismo, dislipidemia, obesidad y diabetes (4, 5), además de factores no modificables como el sexo, envejecimiento y algunas condiciones genéticas (6, 7, 8). La prevalencia de la enfermedad cardiovascular (ECV) aumenta en personas mayores de 65 años (17, 18, 19, 20), especialmente en mayores de 80 años o más y continua en aumento.

La enfermedad cardiovascular de la mediana edad ha sido constantemente asociada con deterioro cognitivo y demencia en adultos mayores. La edad de inicio, duración, severidad de la enfermedad y la presentación simultánea de múltiples factores de riesgo, acompañado de un nivel educativo bajo, aumentan el riesgo de presentar deterioro cognitivo. Además de los procesos neurovasculares y neuropatológicos, otras vías biológicas como la del óxido nítrico (ON), inflamatorias y de estrés oxidativo parecen estar involucradas (13, 14, 15, 16).

Por su parte, la disfunción endotelial, corresponde a cualquier alteración en cualquier proceso que involucre a las células endoteliales. La relación entre la disfunción endotelial y la ECV es muy estrecha ya que es considerada como un predictor para el desarrollo de ECV (9, 10) y un importante factor para su progresión en caso de estar presente (11, 12). La disfunción endotelial y la rigidez arterial están

estrechamente interconectadas por mediadores dependientes de edad que pueden llevar a una disfunción vascular (97).

Con el envejecimiento, la rigidez de la aorta aumenta debido al incremento del colágeno y a la disminución de la elastina. El aumento del factor de crecimiento transformador (TGF) beta, favorece la acumulación de colágeno en la pared aórtica (21), estas alteraciones contribuyen importantemente a la pérdida de la distensibilidad. Esta rigidez aumenta las ondas reflejas y eleva la presión arterial sistólica, así como la velocidad de la onda de pulso y la presión de pulso (22). Esto sumado al decremento en la presión diastólica asociada con la edad, trae como consecuencia un desequilibrio en el aporte y demanda de oxígeno, lo cual puede verse favorecido por la aterosclerosis y el remodelado de la microvasculatura miocárdica por la hipertensión crónica (17).

Algunos estudios han establecido que ocurren modificaciones vasculares con el envejecimiento (23, 24) y se han identificado características tales como la disfunción endotelial generalizada y rigidez arterial central. Así mismo, múltiples revisiones sistemáticas han reportado deterioro cognitivo y aumento en el riesgo de demencia en personas con historia de ECV incluidas la enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular. Además, factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y síndrome metabólicos se han asociado con deterioro de las funciones mentales, predominantemente la atención, habilidades que ameritan un gran nivel de control mental y autorregulación como planeación, toma de decisiones e inhibición, en adultos mayores (13, 25, 26, 27, 28).

La ECV puede alterar la estructura y funcionamiento cerebral incluyendo lesiones en la sustancia blanca, enfermedad de pequeños vasos, micro hemorragias, infartos cerebrales, atrofia de la sustancia gris, y cada uno de ellos puede involucrarse en la iniciación y progresión de los síntomas cognitivos (13, 31, 32). Sin embargo, la ECV y sus factores de riesgo resultan potencialmente protectores cuando se presentan en edades avanzadas. La obesidad, hipertensión, síndrome metabólico e hipercolesterolemia han sido asociados como factores protectores en personas de más de 85 años (13, 29, 30).

En todos los grupos etarios y especialmente en los adultos mayores se han asociado niveles elevados de marcadores de estrés oxidativo e inflamación en la patogénesis de la aterosclerosis (por consecuencia con las ECV) y daño en el funcionamiento e integridad de las células cerebrales, teniendo a la vía del Óxido Nítrico (ON) como uno de los principales enlaces de la patogénesis de ambas patologías por sus efectos pleiotrópicos en la regulación de las funciones vasculares, metabólicas, inmunes y cognitivas (33, 34,35, 36, 37, 38, 39).

El deterioro cognitivo es un síndrome clínico caracterizado por la pérdida o deterioro de las funciones mentales en distintos dominios conductuales y neuropsicológicos, tales como memoria, orientación, cálculo, comprensión, juicio, lenguaje, reconocimiento visual, conducta y personalidad. Visto como un síndrome geriátrico, es una alteración de cualquier dimensión de las funciones mentales superiores, de la cual se queja el paciente, pero se puede o no corroborar por pruebas neuropsicológicas, y que generalmente es multifactorial, tales como: depresión, déficit auditivo y visual, hipotiroidismo, efectos adversos de

medicamentos, entre otros dan lugar a una sola manifestación. La demencia es un trastorno neurológico con manifestaciones neuropsicológicas y neuropsiquiátricas que se caracteriza por deterioro de las funciones cognitivas y por la presencia de cambios comportamentales de suficiente severidad para inferir con el funcionamiento social, ocupacional o ambos (40, 41, 42, 99). De acuerdo con cifras de la OMS, la demencia afecta aproximadamente a 20 millones de personas alrededor del mundo y se estima que para el año 2050 la población con demencia podría triplicarse y alcanzar más de 100 millones de personas (43). La prevalencia de los dos tipos más importantes de demencia, la enfermedad Alzheimer y demencia vascular, es de aproximadamente 4.4% y 1-2% respectivamente y entre las dos representan el 90-95% de los casos de demencia en países desarrollados (44, 45).

La demencia vascular es una condición irreversible que puede ser atribuible a diversas enfermedades cerebrovasculares como la hipoperfusión, hipoxia, isquemia e infarto, caracterizada por deterioro cognitivo progresivo y dificultades con la memoria, lenguaje, habilidad de socializar. Las células cerebrovasculares endoteliales son usualmente las primeras en ser afectadas por la hipoperfusión, causando compromiso de la barrera hematoencefálica y exponiendo a las neuronas a sustancias perjudiciales (46, 47, 48, 49).

La estructura de la barrera hematoencefálica se compone por las células endoteliales, las cuales se encuentran unidas de forma estrecha por proteínas que colectivamente regulan estrictamente el transporte trans y paracelular (46, 50, 51, 52, 53). La vía paracelular de las células endoteliales cerebrovasculares se abre

únicamente en estados patológicos. Generalmente la vía transcelular puede ser clasificada en tres categorías: a) difusión pasiva de las moléculas lipofílicas, oxígeno y dióxido de carbono; b) difusión facilitada de glucosa, amino-ácidos y nucleósidos a través de transportadores; y c) transporte de macromoléculas mediante vesículas (54). Algunas de las proteínas expresadas por las células endoteliales actúan como transportadores de nutrientes hacia el interior del cerebro. De estos el transportador de glucosa 1 (GLUT-1) es vital en el funcionamiento cerebral, manteniendo un nivel suficiente de glucosa para el desempeño neuronal. (55, 56, 57). Así mismo los aminoácidos son esenciales como neurotransmisores y en la síntesis proteica cerebral. Algunos estudios han demostrado que la alteración en la expresión del GLUT - 1 y aminoácidos excitatorios en las células endoteliales cerebrales pueden llevar al deterioro cognitivo (58).

El transporte mediado por vesículas también juega un papel vital en el mantenimiento de la homeostasis cerebral. La transcitosis es la vía más empleada por las macromoléculas como la insulina o la transferrina para ingresar al cerebro (59). De acuerdo con la literatura las caveolas son la forma predominante de vesículas en las células endoteliales cerebrales (60), son estructuras quísticas que ocupan poco más del 50% del plasma de la superficie de la membrana y que expresan las proteínas caveolin 1 - 3 (CAV 1, 2, 3) involucradas en la transducción de señal, transporte vesicular y permeabilidad de la barrera hematoencefálica (57). Durante un estado de reposo la CAV - 1 se une con la ON sintasa (eNOS) endotelial para mantenerla inactiva (61). Sin embargo, durante el estímulo (P ej: presencia de factor de crecimiento vascular), el incremento intracelular de Calcio

y calmodulina/ Ca^{2+} promueve la disociación de eNOS de la CAV – 1 (62). Posteriormente la eNOS es transferida al citoplasma, donde se empareja con los cofactores tales como el tetrahidrobiopterino (BK4) para posteriormente producir ON (63, 64, 65, 66). Durante este proceso la proteína de choque térmico 90 (HSP0) no solo promueve la activación de la eNOS sino que también promueve la disociación de la CAV – 1 (62, 64, 67, 68, 69, 70).

El ON es un gas reactivo, secretado por las células endoteliales que a nivel sistémico actúa sobre el control del tono vascular sistémico y la agregación plaquetaria. El ON puede ser generado a través de dos vías: 1) la vía de síntesis enzimática en la que ON sintasa convierte la L – arginina en una cantidad equimolar de ON y citrulina y 2) por la vía no enzimática que inicia con la reducción de nitratos inorgánicos en nitritos por bacterias orales y posteriormente la reducción de nitritos en ON en el estómago por el pH gástrico ácido y la actividad reductasa de algunas enzimas (71).

La producción de ON en el cerebro y su rol en el control de las funciones neuronales ha sido extensamente investigado en animales (72), pero la evidencia en el cerebro humano es menor. Algunos estudios han demostrado que el ON está relacionado con el aprendizaje y los procesos de memoria. Se han realizado estudios a nivel molecular con donadores de ON y L – arginina que han demostrado mejorar el aprendizaje y la memoria (73, 74). Además, se ha asociado a análogos de la arginina (inhibidores de la síntesis de ON) con deterioro cognitivo en los adultos mayores con o sin demencia (75). Los efectos benéficos del ON en la función cerebral están mediados por varios mecanismos entre los cuales se incluye la

nitrosilación del ácido N – Metil – D – aspártico y el aumento de la excitabilidad a través de la modulación de canales de potasio activados por voltaje, los cuales pueden mediar una activación calcio dependiente de la ON sintasa (76).

Después de su producción, el ON interactúa con el guanilato ciclasa soluble (sGC) en las células musculares lisas vasculares para generar monofosfato de guanocina cíclico (cGMP) y posteriormente transduce las señales vía cGMP – proteincinasa G (PKG), que finalmente se traduce en los efectos biológicos, tales como inhibición de la agregación plaquetaria, mantiene una baja expresión de adhesión de moléculas en la superficie de las células endoteliales e inhibir la adhesión y la penetración de leucocitos (77, 78). Por otro lado, el ON puede activar el receptor de peroxisoma proliferador activado gamma a través de la vía NO/cGMP/PKG y promover la síntesis de proteínas y DNA mitocondrial involucradas en la regulación de la función mitocondria y en el estrés oxidativo (79, 80). En este concepto el ON es un factor protector en contra de la inflamación y el estrés oxidativo tanto en la vasculatura central como en la sistémica.

En el sistema nervioso central, el ON derivado de las células endoteliales cerebrales es un mediador vital para mantener el tono vascular y regular el flujo sanguíneo cerebral (81). Así mismo el ON regula la neurogénesis, crecimiento axonal y plasticidad sináptica, principalmente en el hipocampo y la corteza (82, 83, 84), esenciales en la formación de la memoria (85).

El estrés oxidativo juega una función mayor en el deterioro de la vía del ON, la cual se manifiesta principalmente en los siguientes aspectos: 1) menor producción de ON disminuye principalmente por la influencia que tienen las especies reactivas de

oxígeno (ROS) sobre la actividad de la eNOS (86, 87). Debido a que la dimetilarginina dimetilaminohidrolasa (DDAH) es sensible a la actividad de las ROS, no se degrada la dimetilarginina asimétrica (ADMA) y el aumento significativo del ADMA en adultos mayores puede incrementar la hipercolesterolemia y la aterosclerosis (88, 89). La eNOS desacoplada interactúa con oxígeno (O_2) para producir superóxido en lugar de catalizar L-arginina para producir ON, formando un círculo vicioso de estrés oxidativo (90).

Segundo, las especies reactivas de oxígeno disminuyen la biodisponibilidad de ON. Al incrementar O_2^- reacciona con el ON para formar peroxinitrito ($OONO^-$), lo cual resulta en un decremento del ON, que es el principal mecanismo por el que las ROS median la disfunción endotelial (91).

Dado el extendido papel del ON, el daño generado por la vía eNOS/ON puede tener efectos severos en el sistema nervioso central. La disminución en la producción del ON o disminución en su biodisponibilidad puede producir daño en la regulación del flujo sanguíneo cerebral, llevando posteriormente a una reducción en la perfusión cerebral. Además, la reducción del ON es también el mayor contribuyente de la inflamación vascular. La atenuada función en la inhibición de la agregación plaquetaria y adhesión leucocitaria del ON promueve la activación de las células endoteliales cerebrales pero también conduce a la penetración de células inflamatorias y proteínas tóxicas en el cerebro a través de las vías transcelular e intercelular, provocando efectos neurotóxicos (92).

La vía eNOS/ON es esencial para el mantenimiento de la memoria y el aprendizaje ya que promueve la producción del factor neurotrófico derivado del cerebro por

las células endoteliales cerebrales (93, 94), por lo que un deterioro en esta vía, debilita la plasticidad sináptica y la regeneración neural (95, 96), lo que pudiera considerarse como una de las principales causas en el daño temprano de la plasticidad sináptica. Ambos procesos patológicos, estrés oxidativo, activación/inflamación y el deterioro de la vía eNOS/ON pueden actuar de forma conjunta y llevar al malfuncionamiento de las células endoteliales cerebrales.

JUSTIFICACIÓN

La transición demográfica mundial es un proceso irreversible de envejecimiento poblacional. Para el año 2000 había cerca de 600 millones de personas de 60 años o más, se estima que para el año 2020 esta población sea mayor que la de niños menores de 5 años y para el año 2025 este número incremente a 1.2 billones. Esta transición conlleva a cambios importantes en los esquemas de salud. La edad es uno de los factores de riesgo de ECV más importantes y está asociada a cambios deletéreos del sistema cardiovascular. La rigidez y dilatación de las grandes arterias es uno de los cambios más frecuentes relacionado con la edad y la velocidad de onda de pulso está ampliamente aceptada en la determinación de la rigidez arterial (indicador pronostico tanto de los niveles de presión arterial como de la evaluación de riesgo CV).

Por su parte, la demencia a nivel mundial es una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre los mayores. En la mayoría de los países de alguna manera existe una falta de conciencia y comprensión de esta enfermedad, lo cual causa estigmatización, barreras para el diagnóstico y la atención, e impacta en los cuidadores y familiares desde el punto de vista físico, psicológico y económico. En México el trabajo no remunerado en salud, es un rubro que representa el 19% del PIB se salud y refleja la carga económica de los cuidados en nuestro país.

Las enfermedades cardiovasculares han sido consistentemente asociadas al deterioro cognitivo y demencia. Sin embargo, el mecanismo subyacente de esta asociación no está bien esclarecido.

En un estudio reciente realizado en nuestro hospital se demostró la asociación de la rigidez de las grandes arterias y el deterioro cognitivo, sentando las bases para el presente estudio, en el cual evaluaremos la relación que hay entre los parámetros clínicos de la rigidez arterial y la vía de producción del Óxido Nítrico en las células endoteliales vasculares.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN (PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA)

- ¿Cuál es la relación que existe entre los niveles de óxido nítrico y la velocidad de onda de pulso con el deterioro cognitivo en pacientes mayores de 50 años con enfermedad cardiovascular?

OBJETIVOS

Objetivo General:

- Determinar la asociación entre los niveles séricos de óxido nítrico y la onda de pulso como marcadores tempranos de deterioro cognitivo en pacientes mayores de 50 con enfermedad cardiovascular.

Objetivos Secundarios:

- Determinar la prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad cardiovascular.
- Determinar la patología cardiovascular que más se asocia a deterioro cognitivo.
- Determinar la asociación de la velocidad de onda de pulso con los niveles séricos de óxido nítrico.
- Determinar la asociación de los niveles séricos de ON con el deterioro cognitivo en adultos mayores con ECV.

HIPÓTESIS

La velocidad de onda de pulso tendrá un aumento proporcional a la edad del paciente y estará relacionada con la biodisponibilidad de óxido nítrico y deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad cardiovascular.

MATERIAL Y MÉTODOS

MARCO POBLACIONAL.

1. Población diana.

Pacientes mayores de 50 años con enfermedad cardiovascular.

2. Población accesible.

Pacientes mayores de 50 años derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social con vigencia que ameritaron ser hospitalizados en la UMAE Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del 01 de marzo de 2018 al 20 de enero de 2019 por patología cardiovascular.

DISEÑO MUESTRAL.

1. Tipo de muestreo

No aleatorio, de casos consecutivos.

2. Tamaño de muestra.

De acuerdo con los antecedentes de Wilkinson IB et al. (Br J Clin Pharmacol. 2002 Feb;53(2):189-92.) se calculó el tamaño muestral con diferencia de medias para el tiempo de retorno de onda de pulso e índice de aumentación, asumiendo un poder 0.80 y un alfa 0.05 resulta un total de 25 pacientes.

$$n = (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 * 2 * \sigma^2 / d^2,$$

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, transversal, prolectivo, analítico.

CRITERIOS DE LOS PARTICIPANTES:

Criterios de inclusión:

- Pacientes hospitalizados en la UMAE hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI que cumplieran con los siguientes criterios:
 - Edad mayor de 50 años.
 - Diagnóstico de alguna enfermedad cardiovascular.
 - Condiciones apropiadas para contestar un interrogatorio.
 - Firma de consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Antecedente de deterioro neurológico y cualquier enfermedad orgánica del sistema nervioso central.
- Antecedente de cirugía cardiovascular en los seis meses previos a la obtención de muestras.
- Pacientes que no estén en condiciones adecuadas para la aplicación de los test neurológicos.
- Pacientes que se reúsen a firmar el consentimiento informado.

Criterios de eliminación:

- Decisión propia de abandonar en el estudio.
- Cuatro mediciones de onda de pulso con índice de calidad subóptimo.
- Pacientes que no acepten la toma de muestra sanguínea.
- Pacientes sin expediente clínico disponible para su consulta durante el periodo de tiempo del estudio.

VARIABLES

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- **Edad.**
 - **Definición conceptual:** tiempo que ha vivido una persona en años.
 - **Definición operacional:** tiempo de vida en años, registrado en el expediente clínico.
 - **Tipo de variable:** cuantitativa discreta.
 - **Escala de medición:** numérica.
- **Índice de masa corporal.**
 - **Definición conceptual:** razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo.
 - **Definición operacional:** se calcula de acuerdo a la operación $\text{masa}/\text{estatura}^2$.
 - **Tipo de variable:** cuantitativa continua.
 - **Escala de medición:** $\text{Kg}/\text{m}^2\text{SC}$.
- **Género.**

- **Definición conceptual:** conjunto de características biológicas que definen al espectro de humanos como mujeres y hombres.
 - **Definición operacional:** sexo registrado en el expediente clínico, como masculino o femenino.
 - **Tipo de variable:** cualitativa nominal, dicotómica.
 - **Escala de medición:** masculino (1), femenino (2).
- **Diabetes Mellitus.**
 - **Definición conceptual:** enfermedad crónica que se presenta cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce.
 - **Definición operacional:** antecedente de diabetes mellitus registrado en el expediente clínico o que durante la hospitalización se haya integrado el diagnóstico tras dos determinaciones de glucosa en ayuno mayor de 126 mg/dl o hemoglobina glicada mayor a 8%.
 - **Tipo de variable:** cualitativa nominal, dicotómica.
 - **Escala de medición:** si (1), no (2).
- **Hipertensión arterial sistémica.**
 - **Definición conceptual:** nivel de presión arterial al que los beneficios del tratamiento superan los riesgos.
 - **Definición operacional:** pacientes con antecedente de hipertensión arterial sistémica registrado en el expediente clínico o que durante la hospitalización se haya integrado el diagnóstico tras dos determinaciones de presión arterial mayor a 140/90 mmHg o que haya cursado con crisis hipertensiva.
 - **Tipo de variable:** cualitativa nominal, dicotómica.

- **Escala de medición:** si (1), no (2).
- **Dislipidemia.**
 - **Definición conceptual:** elevación de los niveles de lípidos en suero (especialmente de la lipoproteína de baja densidad) y se basa en su relación con el riesgo cardiovascular para delimitar su límite superior: 1) bajo riesgo (<1% de riesgo cardiovascular) < 70 mg/dl; riesgo intermedio (1-5% de riesgo cardiovascular) >70 mg/dl pero <155 mg/dl; riesgo alto (5-10% de riesgo cardiovascular) > 155 mg/dl pero < 190 mg/dl; riesgo muy alto (> 10% de riesgo cardiovascular) > 190 mg/dl.
 - **Definición operacional:** antecedente de dislipidemia registrado en el expediente clínico o que durante su hospitalización se haya integrado el diagnóstico mediante la determinación de cifras de colesterol en suero mayor de 200 mg/dl.
 - **Tipo de variable:** cualitativa nominal, dicotómica.
 - **Escala de medición:** si (1), no (2).
- **Antecedente de enfermedad vascular cerebral.**
 - **Definición conceptual:** síndrome clínico caracterizado por el rápido desarrollo de síntomas neurológicos focales, que persisten por más de 24 horas, sin otra causa aparente.
 - **Definición operacional:** antecedente de enfermedad vascular cerebral registradas en el expediente clínico.
 - **Tipo de variable:** cualitativa nominal, dicotómica.
 - **Escala de medición:** si (1), no (2).
- **Fibrilación auricular.**

- **Definición conceptual:** registro electrocardiográfico del patrón típico de fibrilación auricular: intervalos R-R irregulares, ondas P ausentes o no definidas, identificación de ondas f.
 - **Definición operacional:** antecedente de fibrilación auricular registrado en el expediente clínico o que durante su hospitalización se haya integrado el diagnóstico.
 - **Tipo de variable:** cualitativa nominal, dicotómica.
 - **Escala de medición:** si (1), no (2).
- **Cardiopatía isquémica.**
 - **Definición conceptual:** enfermedad cardíaca producida como consecuencia de las alteraciones fisiopatológicas secundarias a la aparición de un desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno del músculo cardíaco.
 - **Definición operacional:** antecedente de cardiopatía isquemia registrado en el expediente clínico o motivo de la hospitalización actual.
 - **Tipo de variable:** cuantitativa nominal, dicotómica.
 - **Escala de medición:** si (1), no (2).
- **Cardiopatía valvular**
 - **Definición conceptual:** inflamación, engrosamiento, rigidez, rotura, mala coaptación o calcificación de las valvas que intervengan en el funcionamiento normal valvular.
 - **Definición operacional:** antecedente de cardiopatía valvular registrada en el expediente clínico o que durante su hospitalización se haya integrado el diagnóstico.
 - **Tipo de variable:** cualitativa nominal, dicotómica.

- **Escala de medición:** si (1), no (2).
- **Trastornos de la conducción.**
 - **Definición conceptual:** trastornos de generación y/o conducción del impulso eléctrico del corazón que determinan asincronía entre la contracción auricular y ventricular.
 - **Definición operacional:** antecedente de trastornos de la conducción registrados en el expediente clínico o que durante su hospitalización se haya integrado el diagnóstico o portador de marcapaso definitivo aun sin un diagnóstico establecido.
 - **Tipo de variable:** cualitativa nominal, dicotómica.
 - **Escala de medición:** si (1), no (2).
- **Tabaquismo.**
 - **Definición conceptual:** actividad que involucra el consumo de productos del tabaco en cualquiera de sus presentaciones.
 - **Definición operacional:** antecedente de tabaquismo en el expediente clínico durante el último año.
 - **Tipo de variable:** cualitativa nominal, dicotómica.
 - **Escala de medición:** si (1), no (2)
- **Glucosa.**
 - **Definición conceptual:** molécula no ionizada de 6 átomos de carbono, el control y la regulación de la glucosa en el organismo dependen sustancialmente de la interacción entre las hormonas pancreáticas glucagón e insulina secretadas por las células alfa y beta respectivamente.

- **Definición operacional:** cuantificación de glucosa en suero, determinada por el laboratorio la UMAE Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- **Tipo de variable:** cuantitativa continua.
- **Escala de medición:** mg/dl.
- **Creatinina.**
 - **Definición conceptual:** producto de la degradación de las enzimas musculares creatina y el creatinfosfato. Se elimina por riñón mediante filtración glomerular. La determinación de la creatinina en suero sirve para el diagnóstico y el control de la enfermedad renal aguda y crónica, así como para la estimación del filtrado glomerular.
 - **Definición operacional:** cuantificación de creatinina en suero determinada por el laboratorio la UMAE Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
 - **Tipo de variable:** cuantitativa continua.
 - **Escala de medición:** mg/dl.
- **Colesterol.**
 - **Definición conceptual:** es un esteroide que se forma en el hígado y es necesario para el funcionamiento normal del organismo. En condiciones normales se encuentra en la membrana plasmática celular. Se desplaza mediante lipoproteínas de tres tipos. Lipoproteína de baja densidad (LDL); lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL); lipoproteínas de alta densidad (HDL).

- **Definición operacional:** cuantificación del colesterol total en suero, así como sus fracciones HDL, LDL, VLDL por el laboratorio la UMAE Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- **Tipo de variable:** cuantitativa continua.
- **Escala de medición:** mg/dl.
- **Triglicéridos,**
 - **Definición conceptual:** es un éster derivado de glicerol y tres ácidos grasos. Son los principales constituyentes de la grasa corporal de los seres humanos.
 - **Definición operacional:** cuantificación de triglicéridos en suero determinada por el laboratorio la UMAE Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
 - **Tipo de variable:** cuantitativa continua.
 - **Escala de medición:** mg/dl.
- **Hemoglobina.**
 - **Definición conceptual:** proteína globular que se encuentra dentro de los glóbulos rojos, cuya función consiste en captar el oxígeno de los alveolos pulmonares y transportarlo a los tejidos, tomar el dióxido de carbono de los mismo y transportarlo de nuevo a los pulmones para expulsarlo.
 - **Definición operacional:** cuantificación de hemoglobina en suero determinada por el laboratorio la UMAE Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
 - **Tipo de variable:** cuantitativa continua.
 - **Escala de medición:** mg/dl.
- **Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.**

- **Definición conceptual:** parámetro ecocardiográfico que mide la el porcentaje de sangre expulsada del ventrículo izquierdo con cada latido.
- **Definición operacional:** cuantificación de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo obtenida por ecocardiograma transtorácico o transesofágico obtenida por método de Simpson.
- **Tipo de variable:** cuantitativa continua.
- **Escala de medición:** porcentaje (%).
- **Dilatación auricular.**
 - **Definición conceptual:** Medición ecocardiográfica de los diámetros auriculares y volumen auricular izquierdo por arriba del limite superior normal de acuerdo a la guía de cuantificación de cavidades de la American society of echocardiography.
 - **Definición operacional:** evaluación del volumen auricular izquierdo, obtenido por ecocardiograma transtorácico o transesofágico obtenido por método biplanar mayor a 34 ml.
 - **Tipo de variable:** cualitativa nominal, dicotómica.
 - **Escala de medición:** si (1), no (2).

VARIABLE PENDIENTE

- **Deterioro Cognitivo.**
 - **Definición conceptual:** síndrome clínico caracterizado por la pérdida o deterioro de las funciones mentales en distintos dominios conductuales y neuropsicológicos, tales como memoria, orientación,

cálculo, comprensión, juicio, lenguaje, reconocimiento visual, conducta y personalidad.

- **Definición operacional:** evaluación mediante Minimental test y la escala de demencia de Blessed. Positiva a deterioro cognitivo con valor mayor a 4 puntos en la escala de demencia de Blessed; menor de 24 puntos en pacientes con escolaridad mayor a 12 años o 19 puntos en pacientes sin escolaridad mediante el Minimental test.
- **Tipo de variable:** cualitativa nominal, dicotómica.
- **Escala de medición:** si (1), no (2).

VARIABLES INDEPENDIENTES

- **Velocidad de onda de pulso (PWVao)**
 - **Definición conceptual:** es determinada por las características de la pared aórtica. Es normal por debajo de 9 m/s. Un incremento en los valores se relaciona con un incremento del riesgo cardiovascular.
 - **Definición operacional:** determinación de la PWVao mediante el dispositivo Arteriograph de Tensiomed.
 - **Tipo de variable:** cuantitativa continua.
 - **Escala de medición:** metros/segundo (m/s).
- **Tiempo de retorno de la onda de pulso (RT).**
 - **Definición conceptual:** refleja las características de la pared aortica. Cuanto más rígida sea la pared aortica, menor será el RT. El valor es normal por arriba de 124 msecs.

- **Definición operacional:** determinación de la PWVao mediante el dispositivo Arteriograph de Tensiomed.
 - **Tipo de variable:** cuantitativa continua.
 - **Escala de medición:** metros/segundo (m/s).
- **Índice de aumentación aórtico (Aix).**
 - **Definición conceptual:** está determinado por el tono arterial periférico (resistencia) de las arterias pequeñas y arteriolas, que son influenciadas por la síntesis de óxido nítrico endotelial. El Aix aórtico es normal por debajo de 33%.
 - **Definición operacional:** determinación del Aix mediante el dispositivo Arteriograph de Tensiomed.
 - **Tipo de variable:** cuantitativa continua.
 - **Escala de medición:** porcentaje (%).
- **Óxido Nítrico.**
 - **Definición conceptual:** es un gas reactivo, secretado por las células endoteliales que a nivel sistémico actúa sobre el control del tono vascular sistémico y la agregación plaquetaria
 - **Definición operacional:** cuantificación del óxido nítrico en suero determinada por el laboratorio la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
 - **Tipo de variable:** cuantitativa continua.
 - **Escala de medición:**

PROCEDIMIENTOS

RECLUTAMIENTO

Los pacientes hospitalizados en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional por enfermedad cardiovascular que cumplan los criterios de inclusión, dentro del periodo de tiempo establecido, serán los que formen parte del estudio.

Se tendrá disponible el listado diario de pacientes que se encuentren en el área de hospitalización y a aquellos que reúnan los criterios de inclusión al protocolo se explicará verbalmente el mismo, y se invitara a participar mediante consentimiento informado.

MANIOBRAS

A los pacientes que hayan aceptado participar en el estudio mediante el consentimiento informado se les realizaran las siguientes maniobras:

- Interrogatorio de datos personales y antecedentes personales patológicos.
- Evaluación neurológica mediante la aplicación del Minimental State Examination y escala de demencia de Blessed.
- Medición de la velocidad de la onda de pulso aórtica, el índice de aumentación aórtica, y la presión arterial sistémica mediante el dispositivo Arteriograph de la marca TensioMed.
- Previa asepsia y antisepsia se puncionará con aguja hipodérmica 20G x 32 mm una vena periférica del miembro torácico no dominante, de la cual se

obtendrán 5 cc de sangre venosa, la cual será colectada en un tubo seco con tapa roja.

MANEJO DE MUESTRAS

Cada muestra de sangre recolectada en la UMAE Hospital de Cardiología será transportada a la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en donde será resguardada.

PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA

La muestra de sangre será centrifugada a 2000g por 10min. El sobrenadante será almacenado a -80°C hasta ser utilizada.

DETERMINACIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO EN SUERO

Para la determinación de óxido nítrico (ON) se determinó la concentración de nitrito utilizando la reacción de Griess que detecta nitritos y no nitratos. Esta reacción de basa en la formación de un cromóforo por la reacción de sulfanilamida con nitrito en medio ácido, seguido de un acoplamiento con aminas básicas como el N-1-(naftil) etilendiamina dihidrocloruro. Posteriormente, las muestras se midieron a 540 nm de absorbancia en un espectrofotómetro (EPOCH).

RECOLECCIÓN DE DATOS

Del expediente clínico se obtendrán datos de características basales, exámenes de laboratorio y gabinete, antecedentes personales patológicos. La información obtenida se agregará a una base de datos general para poder realizar el análisis estadístico de la misma.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se expresarán con frecuencias absolutas y relativas. Se probará la distribución de los datos con test de Shapiro-Wilk.

Las variables cuantitativas con distribución semejante a la normal se resumirán con media y desviación estándar. En caso de distribución no paramétrica, con mediana y rangos intercuartílicos.

La correlación entre los niveles del ON y las velocidades arteriales se hará con prueba de Pearson o Spearman según sea el caso.

La asociación del deterioro cognitivo con los niveles del ON se hará con t de Student para muestras independientes o bien, en caso necesario con U de Mann-Whitney.

Todos los contrastes de hipótesis serán bajo un nivel de confianza de 0,05.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con la Ley General de Salud en el capítulo 1 artículo 17 se considerada este protocolo de estudio como investigación con riesgo mayor que el mínimo para el paciente.

Conforme a los establecido en la declaración de Helsinki se solicitará autorización previa firma de consentimiento informado para la participación en el estudio y se otorgará información al paciente en todo momento de la realización del proyecto de investigación. Se cuenta con una carta de consentimiento informado y además se explicará con lenguaje claro y sencillo el estudio a realizar, el papel del paciente en el estudio y los riesgos que pueden producirse.

Pueden existir molestias derivadas de la necesidad de realizar una toma de muestra sanguínea venosa periférica, como hematomas en el sitio de punción, así como dolor y enrojecimiento.

De acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación, todo evento adverso será registrado, y se someterá a análisis por el Comité de Ética para determinar si es o no un efecto adverso de la maniobra empleada.

Confidencialidad: la identidad de los participantes y sus resultados serán reservados, y no se revelará bajo ninguna circunstancia. Esta información fue señalada en el consentimiento informado.

Los investigadores declaran que NO existe conflicto de interés con la industria farmacéutica.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS

Tutores de tesis, personal asignado a la UIM en Enfermedades Neurológicas de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, médicos residentes de cardiología asignados a la UMAE Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

RECURSOS MATERIALES

Dentro de los recursos físicos propios del estudio serán computadoras, impresora, hojas de papel, lápices y plumas, software estadístico SPSS versión 24.

FACTIBILIDAD

El proyecto puede llevarse a cabo dentro de las instalaciones del Centro Médico Nacional Siglo XXI y cuenta con financiamiento.

RESULTADOS

Se incluyeron 101 pacientes mayores de 50 años hospitalizados en la UMAE Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido del 01 de marzo de 2018 al 20 de enero de 2019 por patología cardiovascular. De este grupo se identificaron 43 pacientes con deterioro cognitivo y 58 sin deterioro cognitivo.

La **Tabla 1** muestra las características demográficas y clínicas de ambos grupos. El grupo etáreo en pacientes con deterioro cognitivo presentó media de 75.2 (+ 8) años y sin deterioro cognitivo de 65 (+ 8.3) años, con una $p < 0.001$.

Dentro de los pacientes con deterioro cognitivo, 19 correspondieron a mujeres, lo que corresponde al 44.2%; 24 pacientes fueron del género masculino, correspondiendo a 55.8%, con una p de 0.17.

El índice de masa corporal fue de 27.4 (+ 3.8) en pacientes con deterioro cognitivo y 27 (+ 4.3) en pacientes sin deterioro cognitivo, con una p de 0.75.

Dentro del grupo de pacientes con antecedente de diabetes mellitus 21 (48.8%) presentaron deterioro cognitivo y 29 (50%) pacientes no tuvieron deterioro cognitivo, con una p de 0.90.

Se identificaron 66 pacientes con hipertensión arterial sistémica, de los cuales 31 (72.1%) presentaron deterioro cognitivo y 35 (60.3%) no tuvieron deterioro cognitivo, con una p de 0.22.

En total se identificaron 25 pacientes con tabaquismo activo, de los cuales 8 (18.6%) presentaron deterioro cognitivo y 17 (29.3%) no lo tuvieron, con una p de 0.21.

En total 22 de los pacientes participantes contaban con el diagnóstico de Fibrilación auricular, de estos 11 (26.2%) presentaban deterioro cognitivo y 11 (19%) no presentaron deterioro cognitivo, con una p de 0.38. Por otro lado se identificaron 17 casos con fibrilación auricular diagnosticada por primera vez, de los cuales 9 (20.9%) presentaron deterioro cognitivo y 8 (13.8%) no presentaron deterioro cognitivo, con una p de 0.31. Así mismo con diagnóstico de fibrilación auricular crónica se registraron 21 pacientes, de los cuales 11 (25.5%) presentaron deterioro cognitivo y 10 (17.2%) no presentaron deterioro cognitivo, con una p de 0.27.

Ocho pacientes con dislipidemia (18.6%) presentaron deterioro cognitivo y 21 (36.2%) no lo tuvieron, con una p de 0.05.

Se identificó cardiopatía isquémica en 61 pacientes, de los cuales 26 (60.5%) presentaron deterioro cognitivo y 35 (60.3%) no presentaron deterioro cognitivo con una p de 0.99.

Se encontró afección valvular en 27 pacientes, de los cuales 9 (20.9%) se encontraron en el grupo de deterioro cognitivo y 18 (31%) en el grupo sin deterioro cognitivo, con una p de 0.25.

Treinta y seis de los pacientes estudiados presentaron alteraciones de la conducción, dentro de los cuales 18 (41.9%) tuvieron deterioro cognitivo y 18 (31%) no, con una p de 0.26.

Se identificaron 18 pacientes con antecedente de enfermedad vascular cerebral, 11 (25.6%) con deterioro cognitivo y 7 (12.1%) no presentaron deterioro cognitivo, con una p de 0.07.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis del uso de fármacos entre los grupos (**Tabla 1**). El uso de ácido acetilsalicílico se identificó en 65 pacientes, de estos, 25 (58.1%) tuvieron deterioro cognitivo y 40 (69%) no tuvieron deterioro cognitivo, con una p de 0.32.

La prescripción de beta-bloqueador se presentó en 62 pacientes, dentro de los cuales 23 (53.4%) tuvieron deterioro cognitivo y 39 (67.2%) no tuvieron deterioro cognitivo con una p de 0.20.

Sesenta y cinco pacientes evaluados, se encontraban bajo tratamiento con estatinas, de los que 24 (55.8%) tuvieron deterioro cognitivo y 41 (70.7%) no tuvieron deterioro cognitivo, con una p de 0.12.

Dentro de los parámetros ecocardiográficos, encontramos que de los pacientes con deterioro cognitivo presentaban una mediana de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo de 46% (40-56%) y de 52% (41-60%) en aquellos sin deterioro cognitivo, con una p de 0.31. Se reportó dilatación auricular en 33 pacientes de los cuales 12 (27.9%) presentaron deterioro cognitivo y 21 (36.2%) no presentaron deterioro cognitivo, con una p de 0.55%.

Se analizaron estudios de laboratorio de los pacientes estudiados (**Tabla 2**), encontrando en aquellos con deterioro cognitivo glucosa en ayuno de 117 mg/dl con rangos entre 99 mg/dl y 154 mg/dl y en los pacientes que no presentaron

deterioro cognitivo la se presentó una mediana de 97 mg/dl con rangos entre 89 mg/dl y 125 mg/dl con una p de 0.02.

Los pacientes con deterioro cognitivo presentaron una determinación de creatinina de 1.0 (0.89-1.1 mg/dl) y de 0.98 (0.81-1.1 mg/dl) en aquellos sin deterioro cognitivo, con una p de 0.33.

La mediana del colesterol total de los pacientes con deterioro cognitivo fue de 132.5 mg/dl (107-158 mg/dl) y en pacientes sin deterioro cognitivo fue de 122 mg/dl (92-147 mg/dl) con una p de 0.24. De estos el HDL fue de 36.5 mg/dl (31-52 mg/dl) en pacientes con deterioro cognitivo y 39 mg/dl (32-46 mg/dl) en pacientes sin deterioro cognitivo, con una p de 0.74; el LDL fue de 62 mg/dl (44-81 mg/dl) en aquellos sujetos con deterioro cognitivo y 51 mg/dl (37-75 mg/dl) en aquellos sin deterioro cognitivo, con una p de 0.18, y el VLDL se encontró en 23 mg/dl (18-33 mg/dl) en los que presentaron deterioro cognitivo y 23 mg/dl (18-28 mg/dl) en aquellos sin deterioro cognitivo, con una p de 0.60.

En los triglicéridos se presentó una mediana de 116 mg/dl (91.5-166 mg/dl) en aquellos pacientes con deterioro cognitivo y 125 mg/dl (91-146 mg/dl) en aquellos sin deterioro cognitivo, con una p de 0.78.

En cuanto al ON se identificó una mediana de 1.07 micromoles/microlitro (0.68-2.08 micromoles/microlitro) en pacientes que presentaron deterioro cognitivo y 0.59 micromoles/microlitro (0.49-1.5 micromoles/microlitro) en pacientes que no presentaron deterioro cognitivo.

Los resultados obtenidos de la medición de la función vascular (rigidez aórtica) con el Arteriograph se muestran en la **Tabla 3**.

La media del índice de aumentación aórtico (Aix) fue de 29.5% (+ 18%) en pacientes con deterioro cognitivo y 31.9% (+ 22.01%) en pacientes sin deterioro cognitivo, con una p de 0.56.

La media del tiempo de retorno de onda de pulso aórtico (RT) fue de 109.7 ms (+ 30 ms) en pacientes con deterioro cognitivo y 20.3 ms (+ 0.19 ms) en pacientes sin deterioro cognitivo, con una p de 0.54.

Se encontró diferencia significativa en el análisis de la velocidad de onda de pulso (PWVao), en pacientes con deterioro cognitivo la media fue de 9.5 m/s (+ 2.5 m/s) y de 8.6 m/s (+ 1.8 m/s) en pacientes sin deterioro cognitivo, p=0.04.

TABLA 1

| TABLA 1 | | | |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|----------|
| CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS | | | |
| VARIABLES | CON DETERIORO COGNITIVO (n=43) | SIN DETERIORO COGNITIVO (n=58) | P |
| GÉNERO | | | 0.17 |
| • HOMBRE | 24 (55.8%) | 40 (69%) | |
| • MUJER | 19 (44.2%) | 18 (31%) | |
| EDAD (años) | 75.2 + 8 | 65 + 8.3 | < 0.001 |
| IMC (Kg/m²) | 27.4 + 3.8 | 27 + 4.3 | 0.75 |
| DIABETES | 21 (48.8%) | 29 (50%) | 0.90 |
| HAS | 31 (72.1%) | 35 (60.3%) | 0.22 |
| TABAQUISMO | 8 (18.6%) | 17 (29.3%) | 0.21 |
| DISLIPIDEMIA | 8 (18.6%) | 21 (36.2%) | 0.05 |
| CARDIOPATÍA ISQUÉMICA | 26 (60.5%) | 35 (60.3%) | 0.99 |
| CARDIOPATÍA VALVULAR | 9 (20.9%) | 18 (31%) | 0.25 |
| TRASTORNOS DE CONDUCCIÓN | 18 (41.9%) | 18 (31%) | 0.26 |
| FIBRILACIÓN AURICULAR | 11 (26.2%) | 11 (19%) | 0.38 |
| • DE NOVO | 9 (20.9%) | 8 (13.8%) | 0.31 |
| • CRÓNICA | 11 (25.5%) | 10 (17.2%) | 0.27 |
| ÁCIDO ACETILSALICÍLICO | 25 (58.1%) | 40 (69%) | 0.32 |
| ANTICOAGULANTES ORALES | 12 (27.9%) | 20 (34.5%) | 0.53 |
| BLOQUEADORES BETA | 23 (53.4%) | 39 (67.2%) | 0.20 |
| ESTATINAS | 24 (55.8%) | 41 (70.7%) | 0.12 |
| EVC | 11 (25.6%) | 7 (12.1%) | 0.07 |
| FEVI | 46 (40-56) | 52 (41-60) | 0.31 |
| DILATACIÓN AURICULAR | 12 (27.9%) | 21 (36.2%) | 0.55 |

IMC: Índice de masa corporal; EVC: Enfermedad vascular cerebral; FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; HAS: Hipertensión arterial sistémica.

TABLA 2

| TABLA 2 | | | |
|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------|
| CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS | | | |
| VARIABLES | CON DETERIORO COGNITIVO (n=43) | SIN DETERIORO COGNITIVO (n=58) | P |
| GLUCOSA | 117 (99-154) | 97 (89-125) | 0.02 |
| CREATININA | 1.0 (0.89-1.2) | 0.98 (0.8-1.1) | 0.33 |
| COLESTEROL | 132.5 (107-158) | 122 (92-147) | 0.24 |
| TRIGLICERIDOS | 116 (91.5-166) | 125 (91-146) | 0.78 |
| HDL | 36.5 (31-52) | 39 (32-46) | 0.74 |
| LDL | 62 (44-81) | 51 (37-75) | 0.18 |
| VLDL | 23 (18-33) | 23 (18-28) | 0.52 |
| HEMOGLOBINA | 13.5 ± 2.6 | 13.8 ± 2.1 | 0.60 |
| ÓXIDO NÍTRICO | 1.07 (0.68-2.08) | 0.59 (0.49-1.5) | 0.48 |

HDL: Lipoproteínas de alta densidad; LDL: Lipoproteínas de baja densidad; VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad.

TABLA 3

| TABLA 3 | | | |
|-----------------------------------|--|--|----------|
| PARAMETROS DE ARTERIOGRAPH | | | |
| VARIABLES | PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO | PACIENTES SIN DETERIORO COGNITIVO | P |
| Aix (%) | 29.5 ± 18 | 31.9 ± 22.01 | 0.56 |
| RT (ms) | 109.7 ± 30 | 20.3 ± 0.19 | 0.54 |
| PWVao (m/s) | 9.5 ± 2.5 | 8.6 ± 1.8 | 0.04 |

Aix: Índice de aumentación aórtico; PWVao: Velocidad de onda de pulso; RT: Tiempo de retorno de la onda de pulso aórtico.

DISCUSIÓN

Dentro de los hallazgos identificados encontramos que la velocidad de onda de pulso aórtico (PWVAo) presentó mayores rangos en aquellos pacientes con deterioro cognitivo, con una media de 9.5 m/s, con respecto a 8.6 m/s en aquellos sin deterioro cognitivo; corroborándose lo descrito en estudios previos en que se define que un incremento en los valores de la PWVao se relaciona con un incremento del riesgo cardiovascular (CV) y daño de otros órganos incluyendo el sistema nervioso central; con una media entre grupos con deterioro neurológico y sin deterioro neurológico de 9.05 m/s para nuestra población estudiada.

La edad presentó una diferencia estadísticamente significativa con una media de 75.2 años en pacientes con deterioro cognitivo respecto a los pacientes sin deterioro neurológico que presentaron una media de edad de 65 años, relacionando claramente la longevidad con el deterioro cognitivo.

Dentro del análisis de las características bioquímicas encontramos que el ON tuvo una asociación estadísticamente significativa con una p de 0.048 de las cifras en suero de ON con deterioro cognitivo. La glucosa presentó una diferencia estadísticamente significativa con una mediana de 117 mg/dl en pacientes con deterioro neurológico.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas de otras variables, sin embargo, llama la atención que, en el análisis realizado, la dislipidemia muestra un valor de p discretamente superior al valor de corte por lo que podrían considerarse como tendencia a significancia estadística, sin embargo, es probable requiera una N mayor para lograr dichos resultados.


CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados obtenidos en el análisis estadístico podemos concluir que la rigidez arterial es el resultado de múltiples factores que se presentan más comúnmente en personas de edad avanzada. Existe asociación de una mayor velocidad de onda de pulso con la presencia de deterioro cognitivo en pacientes mayores de 50 años con patología cardiovascular. Los niveles de óxido nítrico en suero están asociados con el deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad cardiovascular. La asociación de los niveles de glucosa más elevados en pacientes con deterioro cognitivo, probablemente sea el reflejo del estado inflamatorio crónico que condiciona el mal control de la diabetes mellitus.


ANEXOS

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

| | |
|--|---|
| <p>NEXO 1</p> | |
|  INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL | |
|  INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS) | |
| CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN | |
| Nombre del estudio: | BIMARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ADULTOS MAYORES HIPERTENSOS Y/O DIABÉTICOS CON DETERIORO COGNITIVO VASCULAR |
| Lugar y fecha: | México DF, a |
| Número de registro: | |
| Justificación y objetivo del estudio: | Se le invita a participar en este proyecto que tiene por objetivo estudiar si existen biomarcadores, es decir, análisis en sangre, que identifiquen a personas con deterioro cognitivo, esto es, con disminución de algunas capacidades mentales como es la memoria y que pueden estar relacionados con la edad y con otras enfermedades como la diabetes y la hipertensión. |
| Procedimientos: | <p>Si acepta participar, se le entregará esta Forma de Consentimiento para que la firme. Si decide no participar no afectará los cuidados, atención o tratamiento que recibe.</p> <p>El estudio consistirá en realizar las siguientes evaluaciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluación clínica, incluyendo un examen neurológico, que se realizará por un médico Geriatra. 2. Una evaluación Neurocognitiva, que consistirá en realizar varias preguntas sobre cálculo mental, memoria y comprensión y la realizará un psicólogo. 3. Toma de muestra sanguínea de 10 mL, que equivale aproximadamente al volumen de 2 cucharitas cafeteras. 4. Se efectuará un estudio de Rayos X, llamado Resonancia Magnética Simple, la cual no implica riesgos para usted y es parte de los estudios que se requieren para el diagnóstico. 5. Medición de la función del corazón, esto se efectuará con el equipo Arteriograph. Este estudio es similar a la toma de la presión arterial común, pero en este caso el equipo que se coloca en el brazo para la toma habitual de la presión arterial, está unido a una computadora portátil que realizará otras mediciones de su función del corazón. El estudio dura aproximadamente 2 minutos y no implica ningún riesgo para usted. <p>Para efectuar todos estos estudios, se requerirá que acuda a dos citas</p> |
| Posibles riesgos y molestias: | <ol style="list-style-type: none"> 1. La toma de muestra de sangre no implica riesgos para su salud, solo eventualmente puede presentarse un moretón en el sitio de punción. 2. El estudio de resonancia magnética no causa dolor. Durante el mismo se le solicitará que se mantenga quieto durante algunos minutos. Durante este lapso escuchará ruidos y zumbidos durante algunos minutos. Para este estudio no se utilizan radiaciones ionizantes. 3. Recuerde que usted puede suspender la participación en este estudio cuando lo desee. Después de una resonancia magnética, usted puede regresar a su dieta, actividades y medicinas normales. |
| Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: | <p>Se le darán todos los resultados de las evaluaciones mencionadas. En caso que se detecte algún problema de salud, además de darle orientación para mejorar la salud, se le dará por escrito la información a fin que su Médico Familiar pueda darle el tratamiento o de acuerdo al caso, referirlo a la especialidad correspondiente.</p> <p>Por su participación no existirá remuneración económica.</p> |
| Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: | <p>Los resultados de todas las evaluaciones serán entregados en el cubículo 1 del Laboratorio de Análisis Clínico de 8am a 2pm del Hospital de Especialidades CMN SXXI. Por vía telefónica se le informará las fechas y sin sacar ninguna cita usted puede acudir por ellos el día y la hora que elija. En el caso de detectarse en sus estudios evidencia de deterioro cognitivo, es decir disminución de la memoria, será evaluado por el Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades, quien informará a su Médico Familiar sobre el probable tratamiento y el procedimiento a seguir.</p> |
| Participación o retiro: | <p>La participación en este proyecto es completamente voluntaria. Si acepta participar pero en el transcurso del protocolo desea retirarse, puede hacerlo sin afectar su esquema de tratamiento, la atención del médico tratante o cualquier otro servicio que el IMSS le otorga como</p> |

| | |
|---|--|
|  INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL | |
| | derechohabiente. Gracias por leer esta información. Por favor pregunte al doctor en el estudio todas las dudas que tenga, para asegurar que entiende completamente los procedimientos que se harán si acepta participar. |
| Privacidad y confidencialidad: | Si Usted acepta participar en este estudio, su expediente médico será revisado directamente por los investigadores para saber la evolución de su enfermedad y también puede ser revisado por el Comité de Ética para confirmar que el estudio se está llevando de manera correcta. La información recolectada durante el estudio será almacenada sin incluir su nombre, solo el número de paciente correspondiente al estudio, es decir, solo los investigadores y el médico durante el estudio, sabrá que la información se relaciona a Usted. Los resultados del estudio pueden ser publicados en la literatura médica, pero su identidad nunca será revelada. |
| Coloque una cruz (x) según el caso: Pruebas de evaluación neurocognitiva: | |
| <input type="checkbox"/> | NO autoriza que se realicen las pruebas neuropsicológicas |
| <input type="checkbox"/> | Si autoriza que se realicen las pruebas neuropsicológicas |
| Colección de material biológico (muestra de sangre): | |
| <input type="checkbox"/> | No autoriza que se tome la muestra de sangre. |
| <input type="checkbox"/> | Si autoriza que se tome la muestra de sangre solo para este estudio. |
| <input type="checkbox"/> | Si autoriza que se tome la muestra de sangre para este estudio y estudios futuros que tengan relación con biomarcadores y daño cognitivo. |
| Beneficios al término del estudio: | Al término del estudio las personas con Deterioro Cognitivo vascular se les invitará, junto con su Cuidador, a un curso de cuidados especiales del adulto mayor en el Centro de Atención Social a la Salud de las y los Adultos Mayores "CASSAAM" dentro de las instalaciones de la Unidad Morelos del Instituto Mexicano del Seguro Social. En caso de que usted no pueda asistir se le puede proporcionar un manual de cuidados con instrucciones claras, de cualquier manera el manual tiene números telefónicos para atender sus dudas. |
| En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a: | |
| Investigador Responsable: | Dra. Paola García de la Torre, responsables del proyecto en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas, Tel. 55780240, de 8:00 a 16:00 |
| Colaboradores: | Dra. Rosalinda Sánchez Arenas y Dr. Sergio Sánchez García, Unidad de Investigación Epidemiológica y Servicios de Salud, Tel. 56276900 ext. 21846 de 8:00 a 16:00. Dra. Lourdes Basurto Acevedo, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Tel. 56276900 ext. 21479 de 8:00 a 16:00. (Resguardo de las muestras) |
| Este proyecto fue evaluado por el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional "Siglo XXI". En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Avenida Cuauhtémoc 330, piso 4 de la Coordinación de Investigación, Colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21784, Correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com | |
| _____ Nombre y firma del participante Testigo 1 | _____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento Testigo 2 |
| _____ Nombre, dirección, relación y firma | _____ Nombre, dirección, relación y firma |
| Clave: 28 10-009-013 | |

ANEXO 3. HERRAMIENTA: EVALUACIÓN DE DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA



UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLOGICA Y EN SERVICIOS DE SALUD DEL AREA DE ENVEJECIMIENTO

C2 ESCALA DE DEMENCIA DE BLESSED

Nota: La información de sujetos con demencia es obtenida de un informante.

C2.1 Memoria y capacidad en actividades diarias:

Instrucción: En la escala de la izquierda califique la PERDIDA de capacidad para realizar las actividades enlistadas. Si la calificación es 0.5 o 1 indique, a la derecha, si la causa es física (F), mental (M) o ambas (A).

C2.1.1 Pérdida de Capacidad

| No | Poco | Total | | | E | M | A | |
|----|------|-------|--------------------------|--|---|---|---|--------------------------|
| 0 | 0.5 | 1 | <input type="checkbox"/> | A. Realizar tareas caseras | 0 | 1 | 2 | <input type="checkbox"/> |
| 0 | 0.5 | 1 | <input type="checkbox"/> | B. Manejar pequeñas cantidades de dinero | 0 | 1 | 2 | <input type="checkbox"/> |
| 0 | 0.5 | 1 | <input type="checkbox"/> | C. Recordar listas pequeñas (ej. mandado) | 0 | 1 | 2 | <input type="checkbox"/> |
| 0 | 0.5 | 1 | <input type="checkbox"/> | D. Orientación en sitios familiares (ej. hogar) | 0 | 1 | 2 | <input type="checkbox"/> |
| 0 | 0.5 | 1 | <input type="checkbox"/> | E. Orientación en el vecindario (ej. calles vecinas) | 0 | 1 | 2 | <input type="checkbox"/> |
| 0 | 0.5 | 1 | <input type="checkbox"/> | F. Valorar el entorno o comprender explicaciones | 0 | 1 | 2 | <input type="checkbox"/> |
| 0 | 0.5 | 1 | <input type="checkbox"/> | G. Recordar hechos o cosas recientes | 0 | 1 | 2 | <input type="checkbox"/> |
| 0 | 0.5 | 1 | <input type="checkbox"/> | H. Tendencia a "regresar" al pasado | 0 | 1 | 2 | <input type="checkbox"/> |
| 0 | 0.5 | 1 | <input type="checkbox"/> | (0 = nunca; 0.5 = a veces; 1 = frecuentemente) | 0 | 1 | 2 | <input type="checkbox"/> |

C2.1.2 Cambios en Hábitos

| | | |
|---|--|--|
| <p>A. Alimentación <input type="checkbox"/></p> <p>0 = come sin necesidad de ayuda 1 = Come con ayuda mínima (ej. cortar la carne) 2 = Come con ayuda 3 = Tiene que ser alimentado</p> | <p>B. Vestido: <input type="checkbox"/></p> <p>0 = Sin ayuda 1 = Requiere ayuda mínima (ej. algunos botones, etc.) 2 = Requiere ayuda (ej. olvida cosas o equivoca secuencias) 3 = Incapaz de vestirse por sí mismo</p> | <p>C. Continencia: <input type="checkbox"/></p> <p>0 = Limpio, no requiere supervisión 1 = Incontinencia urinaria ocasional, requiere supervisión 2 = Incontinencia frecuente, requiere ayuda en el W.C. 3 = Poca o ninguna continencia, incontinencia doble.</p> |
|---|--|--|

C2.1.3. Cambios en personalidad, intereses y motivación

| | SI | NO | |
|---|----|----|--------------------------|
| CONDUCTAS EGOCENTRICAS | | | |
| 1. Rigidez de pensamiento creciente | 1 | 0 | <input type="checkbox"/> |
| 0. Egocentrismo aumentado | 1 | 0 | <input type="checkbox"/> |
| 3. Pérdida de interés en los sentimientos de los otros | 1 | 0 | <input type="checkbox"/> |
| 4. Afecto aplanado, embotado | 1 | 0 | <input type="checkbox"/> |
| 5. Labilidad emocional (susceptibilidad o irritabilidad) | 1 | 0 | <input type="checkbox"/> |
| CONDUCTAS PASIVAS: | | | |
| 6. Hilaridad inapropiada (accesos de risa) | 1 | 0 | <input type="checkbox"/> |
| 7. Respuesta emocional disminuida | 1 | 0 | <input type="checkbox"/> |
| 8. Falta de interés en pasatiempos habituales | 1 | 0 | <input type="checkbox"/> |
| 9. Pérdida de la iniciativa o apatía progresiva | 1 | 0 | <input type="checkbox"/> |
| CONDUCTAS AGITADAS | | | |
| 10. Indiscreciones o verbalizaciones sexuales (recientemente) | 1 | 0 | <input type="checkbox"/> |
| 11. Hiperactividad o deambulación inapropiada | 1 | 0 | <input type="checkbox"/> |
| Puntuación total en la escala de demencia de Blessed : / 28 | | | |

8



UNIDAD DE INVESTIGACION EPIDEMIOLOGICA Y EN SERVICIOS DE SALUD DEL AREA DE ENVEJECIMIENTO

| | | FI. ESTADIAJE CDR (Clinical Dementia Rating) | | | |
|--------------------------------------|--|--|--|--|--|
| | | DETERIORO | | | |
| | | 0 | 1 | 2 | 3 |
| | | NINGUNO | LEVE | MODERADO | GRAVE |
| MEMORIA | <p>Sin pérdida de memoria o leves olvidos ocasionales</p> | <p>Olvidos leves constantes; recolección parcial de eventos; olvidos "benignos"</p> | <p>Pérdida moderada de memoria; más marcada para eventos recientes; el defecto interfiere con las actividades diarias</p> | <p>Pérdida grave de memoria; sólo retiene información con mucho aprendizaje; información nueva se pierde con rapidez</p> | <p>Pérdida grave de memoria; sólo retiene fragmentos</p> |
| ORIENTACION | <p>Completamente orientado</p> | <p>Completamente orientado pero con leve dificultad para las relaciones temporales</p> | <p>Dificultad moderada con las relaciones temporales; orientado en el lugar del examen; puede tener algo de desorientación geográfica en otro lugar</p> | <p>Dificultad grave con las relaciones temporales; habitualmente desorientado en el tiempo; a menudo en el lugar</p> | <p>Orientado sólo en persona</p> |
| RAZONAMIENTO Y SOLUCION DE PROBLEMAS | <p>Resuelve los problemas diarios y se encarga bien de los negocios y finanzas; razonamiento bueno con relación al comportamiento previo</p> | <p>Leve dificultad para resolver problemas, similitudes y diferencias</p> | <p>Dificultad moderada para hacer frente a problemas, similitudes y diferencias; razonamiento social habitual manteniendo</p> | <p>Grandes dificultades para hacer frente a problemas, similitudes y diferencias; juicio social habitual limitado</p> | <p>Incapaz de razonar o resolver problemas</p> |
| ACTIVIDADES FUERA DE CASA | <p>Función independiente a su nivel habitual en el trabajo, compras, voluntariado y agrupaciones sociales</p> | <p>Leve dificultad en estas actividades</p> | <p>Incapaz de ser independiente en estas actividades, aunque aun puede participar en algunas; parece normal a primera vista</p> | <p>Incapaz de ser independiente fuera de casa; parece estar lo suficientemente bien como para realizar funciones fuera de casa</p> | <p>Incapaz de ser independiente fuera de casa; parece demasiado enfermo para realizar las mismas funciones fuera de casa</p> |
| ACTIVIDADES DOMESTICAS Y AFICIONES | <p>Vida en casa, aficiones e intereses intelectuales bien conservados</p> | <p>Vida en casa, aficiones e intereses intelectuales algo limitados</p> | <p>Dificultad leve pero clara de su actividad doméstica; abandono de las tareas más difíciles; abandono de las aficiones e intereses más complicados</p> | <p>Sólo realiza tareas simples; intereses muy restringidos y mal mantenidos</p> | <p>Sin función significativa fuera de casa</p> |
| CUIDADO PERSONAL | <p>Completamente capaz de cuidarse por sí mismo</p> | <p>Completamente capaz de cuidarse por sí mismo</p> | <p>Necesita recordatorios</p> | <p>Requiere ayuda para vestirse, asearse y encargarse de sus efectos personales</p> | <p>Requiere mucha ayuda para su cuidado personal; incontinencia frecuente</p> |

CDR TOTAL: _____

CDR SUM OF BOXES: _____

| EXAMEN MINIMO DEL ESTADO MENTAL | | | | | |
|--|------------------|------------------|----------------------------|----------|---------|
| Nombre del Paciente | Apellido Paterno | Apellido Materno | Nombre(s) | | |
| ORIENTACIÓN DEL TIEMPO | | | Respuesta del entrevistado | | Puntaje |
| | | | Incorrecto | Correcto | |
| J1. ¿Qué fecha es hoy? (Día, mes, año) | | | 0 | 1,2,3 | |
| J2. ¿Qué día de la semana es hoy? | | | 0 | 1 | |
| J3. ¿En que estación del año estamos? | | | 0 | 1 | |
| ORIENTACIÓN EN EL ESPACIO | | | Respuesta del entrevistado | | Puntaje |
| | | | Incorrecto | Correcto | |
| J4. ¿Dónde estamos ahora? (hospital, piso, delegación, ciudad, país) | | | 0 | 1 | |
| J5. ¿En qué piso o departamento estamos ahora? | | | 0 | 1 | |
| J6. ¿Qué delegación es esta? | | | 0 | 1 | |
| J7. ¿Qué ciudad es esta? | | | 0 | 1 | |
| J8. ¿Qué país es este? | | | 0 | 1 | |
| REGISTRO | | Objetos | Respuesta del entrevistado | | Puntaje |
| | | | Incorrecto | Correcto | |
| J9.- Le voy a decir tres objetos, cuando yo termine quiero que por favor usted los repita, sólo se las puede decir una vez. | | MESA | 0 | 1 | |
| | | LLAVE | 0 | 1 | |
| | | LIBRO | 0 | 1 | |
| ATENCIÓN Y CÁLCULO | | Restas | Respuesta del entrevistado | | Puntaje |
| | | | Incorrecto | Correcto | |
| Con estudios. | | 93 | 0 | 1 | |
| J10a. ¿Le voy a pedir que reste de 7 a 100 y al resultado vuélvale a restar 7 | | 86 | 0 | 1 | |
| | | 79 | 0 | 1 | |
| | | 72 | 0 | 1 | |
| | | 65 | 0 | 1 | |
| Sin estudios | | Letras | Respuesta del entrevistado | | Puntaje |
| | | | Incorrecto | Correcto | |
| J10b. ¿Le voy a pedir que Deletree la palabra MUNDO al revés. | | M | 0 | 10 | |
| | | U | 0 | 1 | |
| | | N | 0 | 1 | |
| | | D | 0 | 1 | |
| | | O | 0 | 1 | |
| MEMORIA DIFERIDA | | Objetos | Respuesta del entrevistado | | Puntaje |
| | | | Incorrecto | Correcto | |
| J11. Dígame los tres objetos que le mencioné al principio: Nota: De un tiempo prudente para que el entrevistado pueda recordar las palabras SIN AYUDA | | MESA | 0 | 1 | |
| | | LLAVE | 0 | 1 | |
| | | LIBRO | 0 | 1 | |
| DENOMINACIÓN DE OBJETOS | | Objetos | Respuesta del entrevistado | | Puntaje |
| | | | Incorrecto | Correcto | |
| J12. Nota-Muestre mi RELOJ y diga: ¿Qué es esto? | | RELOJ | 0 | 1 | |
| J13. Nota-Muestre el LAPIZ y diga: ¿Qué es esto? | | LAPIZ | 0 | 1 | |
| REPETICIÓN | | | Respuesta del entrevistado | | Puntaje |
| | | | Incorrecto | Correcto | |
| J14. Ahora le voy a decir una frase que tendrá que repetir después de mí. Sólo se la puede decir una vez, así que ponga mucha atención. "NI SIES, NI NO ES, NI PEROS" | | | 0 | 1 | |
| LENGUAJE | | | Respuesta del entrevistado | | Puntaje |
| | | | Incorrecto | Correcto | |
| J15. ¿Le voy a dar algunas instrucciones. Por favor sigalas en el orden en que se las voy a decir. Sólo se las puede repetir una vez:"a).- Tome este papel con la mano derecha b).- dóblelo a la mitad-y c).- tírela al piso". | | | Instrucción | | |
| | | | a) | 0 | 1 |
| | | | b) | 0 | 1 |
| | | | c) | 0 | 1 |
| COMPRESIÓN DE INSTRUCCIÓN ESCRITA | | | Respuesta del entrevistado | | Puntaje |
| | | | Incorrecto | Correcto | |
| J16.- Lea esto y haga lo que allí dice (C I E R R E L O S O J O S) | | | 0 | 1 | |
| J17.-Escriba una Frase, Emunciando u Omisión con cualquier cosa que me quiera decir | | | 0 | 1 | |
| J18.-Copie por favor este dibujo tal como está.(Pentágonos cruzados) | | | 0 | 1 | |
| PUNTAJE TOTAL | | | | | |

ANEXO 4. HOJA DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA



NOMBRE: _____ EDAD: _____

SEXO: _____ NSS: _____ FECHA: _____

ANTECEDENTES HEREDO FAMILIARES:

CARDIOPATIA ISQUEMICA: MADRE PADRE HERMANOS

AIT: MADRE PADRE HERMANOS

ARTERIOPATIA PERIFERICA: MADRE PADRE HERMANOS

MUERTE SUBITA TEMPRANA (< 40 AÑOS): MADRE PADRE HERMANOS

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS:

TABAQUISMO SI NO DURACION _____

ALCOHOLISMO SI NO DURACION _____

TOXICOMANIAS SI NO

SEDENATARIO SI NO

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS:

DIABETES MELLITUS SI NO EVOLUCION _____

TRATAMIENTO: _____

HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA SI NO EVOLUCION _____

TRATAMIENTO: _____

DISLIPIDEMIA: SI NO EVOLUCION _____

TRATAMIENTO: _____

HISTORIA CARDIOVASCULAR:

CARDIOPATIA ISQUEMICA SI NO

IAM: SI NO FECHA: _____ ESPECIFIQUE: _____

ARRITMIAS CARDIACAS SI NO ESPECIFIQUE: _____

ICP: SI NO FECHA: _____ ESPECIFIQUE: _____

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA



CRM: SI NO FECHA: _____ ESPECIFIQUE: _____

ICTUS ATERTROMBOTICO SI NO FECHA: _____

ARTERIOPATIA PERIFERICA SI NO

OTRA: _____

OTROS ANTECEDENTES:

EPOC SI NO TRATAMIENTO: _____

INSUFICIENCIA RENAL SI NO

DIALISIS PERITONEAL SI NO FECHA DE INICIO: _____

HEMODIALISIS SI NO FECHA DE INICIO: _____ ACCESO: _____

LABORATORIOS:

| LAB/FECHA | | | | | |
|-------------|--|--|--|--|--|
| GLUCOSA | | | | | |
| BUN | | | | | |
| UREA | | | | | |
| CR | | | | | |
| CK | | | | | |
| CK-MB | | | | | |
| TROPONINA T | | | | | |
| HB | | | | | |
| HTO | | | | | |
| LEUCOS | | | | | |
| NEUTROS | | | | | |
| TP | | | | | |
| TPT | | | | | |
| INR | | | | | |

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sepulveda C, Palomo I, Fuentes E. Mechanisms of endothelial dysfunction during aging: predisposition to thrombosis. *Mechanism of ageing and development* 164 (2017) 91- 99.
2. WHO. Preventing chronic diseases: A vital investment. <http://www.who.int/chp>.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global.
4. Gao B, Zhang L, Wang H. Clustering of Major Cardiovascular Risk Factors and the Association with Unhealthy Lifestyles in the Chinese Adult Population. *PLoS One* 2013;8:e66780.
5. Daviglius ML, Talavera GA, Aviles-Santa ML, Allison M, Cai J, Criqui MH, et al. Prevalence of major cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases among Hispanic/Latino individuals of diverse backgrounds in the United States. *JAMA* 2012;308:1775-84.
6. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 1999;99:1165-72.
7. Kato N, Tatara Y, Ohishi M, Takeya Y, Onishi M, Maekawa Y, et al. Angiotensin-converting enzyme single nucleotide polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease: a cohort study of hypertensive patients. *Hypertens Res* 2011;34:728-34.
8. Moebus S, Balijepalli C, Losch C, Gores L, von Stritzky B, Bramlage P, et al. Age- and sex-specific prevalence and ten-year risk for cardiovascular disease of all 16 risk

- factor combinations of the metabolic syndrome - A cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:1475-2840.
9. Shechter M, Issachar A, Marai I, Koren-Morag N, Freinark D, Shahar Y, et al. Long-term association of brachial artery flow-mediated vasodilation and cardiovascular events in middle-aged subjects with no apparent heart disease. *Int J Cardiol* 2009;134:52-8.
 10. Shechter M, Shechter A, Koren-Morag N, Feinberg MS, Hirsch L. Usefulness of brachial artery flow-mediated dilation to predict long-term cardiovascular events in subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 2014;113:162-7.
 11. Chong AY, Blann AD, Patel J, Freestone B, Hughes E, Lip GY. Endothelial dysfunction and damage in congestive heart failure relation of flow-mediated dilation to circulating endothelial cells, plasma indexes of endothelial damage, and brain natriuretic peptide. *Circulation* 2004;110:1794-8.
 12. Gerzanich V, Ivanova S, Simard JM. Early pathophysiological changes in cerebral vessels predisposing to stroke. *Clin Hemorheol Microcirc* 2003;29:291-4.
 13. Stepha B., Harrison S. Keage H, et Al. Cardiovascular disease, the nitric oxide pathway and risc of cognitive impairment and dementia. *Curr Cardiol Rep* (2017) 19: 87.
 14. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):788-94.
 15. Sharp SI, Aarsland D, Day S, Sonnesyn H, Ballard C. Hypertension is a potential risk factor for vascular dementia: systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(7):661-9.
 16. Snyder HM, Corriveau RA, Craft S, Faber JE, Greenberg SM, Knopman D, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2015;11(6):710-7.

17. Paneni F, Diaz, C, Libby P, et Al. The aging cardiovascular system. *Journal of the American college of cardiology* vol. 69, No 15, 2017.
18. Kuller LH, Lopez OL, Mackey RH, et al. Subclinical cardiovascular disease and death, dementia, and coronary heart disease in patients 80p years. *J Am Coll Cardiol* 2016;67: 1013–22.
19. Newman AB, Naydeck BL, Ives DG, et al. Coronary artery calcium, carotid artery wall thickness, and cardiovascular disease outcomes in adults 70 to 99 years old. *Am J Cardiol* 2008;101:186–92.
20. Camici GG, Savarese G, Akhmedov A, et al. Molecular mechanism of endothelial and vascular aging: implications for cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2015;36:3392–403.
21. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25: 932–43.
22. McEniery CM, Wilkinson IB, Avolio AP. Age, hypertension and arterial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:665–71.
23. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk-factors for coronary-artery disease. *Circulation* 1990;81:491–7.
24. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the agerelated decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:471–6.
25. Snyder HM, Corriveau RA, Craft S, Faber JE, Greenberg SM, Knopman D, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2015;11(6):710–7.
26. Pressler SJ, Subramanian U, Kareken D, Perkins SM, Gradus-Pizlo I, Sauve MJ, et al. Cognitive deficits in chronic heart failure. *Nurs Res.* 2010;59(2):127–39.

27. Cannon JA, Moffitt P, Perez-Moreno AC, Walters MR, Broomfield NM, McMurray JJV, et al. Cognitive impairment and heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail.* 2017;23:464–75.
28. Eggermont LH, de Boer K, Muller M, Jaschke AC, Kamp O, Scherder EJ. Cardiac disease and cognitive impairment: a systematic review. *Heart.* 2012;98(18):1334–40.
29. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, Mohanty S, Pump A, Cereceda Brantes M, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2012;9(11):1761–8.
30. Vogels RL, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, Weinstein HC. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(5):440–9.
31. Harrison SL, Ding J, Tang EY, Siervo M, Robinson L, Jagger C, et al. Cardiovascular disease risk models and longitudinal changes in cognition: a systematic review. *PLoS One.* 2014;9(12):e114431.
32. Harrison SL, de Craen AJ, Kerse N, Teh R, Granic A, Davies K, et al. Predicting risk of cognitive decline in very old adults using three models: the Framingham Stroke Risk Profile; the cardiovascular risk factors, aging, and dementia model; and oxii-inflammatory biomarkers. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(2):381–9.
33. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2006;5(1):64–74.
34. Purnell C, Gao S, Callahan CM, Hendrie HC. Cardiovascular risk factors and incident Alzheimer disease: a systematic review of the literature. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2009;23(1):1–10.
35. Dregan A, Stewart R, Gulliford MC. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 50 and over: a populationbased cohort study. *Age Ageing.* 2013;42(3):338–45.

36. Keage HA, Kurylowicz L, Lavrencic LM, Churches OF, Flitton A, Hofmann J, et al. Cerebrovascular function associated with fluid, not crystallized, abilities in older adults: a transcranial Doppler study. *Psychol Aging*. 2015;30(3):613–23.
37. Kramer JH, Reed BR, Mungas D, Weiner MW, Chui HC. Executive dysfunction in subcortical ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(2):217–20.
38. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev*. 2011;12(5):e426–37.
39. Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2008;9(3):204–18.
40. Jagtap A, Gawande S, Sharma S. Biomarkers in vascular dementia: A recent up date. *Biomarkers and Genomic Medicine* (2015) 7, 43e56.
41. Mills S, Cain J, Purandare N, et al. Biomarkers of cerebrovascular disease in dementia. *Br J Radiol*. 2007;80: S128eS145.
42. Kirshner HS. Vascular dementia: A review of recent evidence for prevention and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9:437e442.
43. Shoji M. Biomarkers of the dementia. *Int J Alzheimers Dis*. 2011;564321.
44. Ray L, Khemka V, Behera P, et al. Serum homocysteine, dehydroepiandrosterone sulphate and lipoprotein (a) in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Aging Dis*. 2013;4: 57e64.
45. Simonsen AH, Hagnelius NO, Waldemar G, et al. Protein markers for the differential diagnosis of vascular dementia and Alzheimer's disease. *Int J Proteomics*. 2012:824024.

46. Wang F, Ma L, Pei H, et al. Dysfunction of cerebrovascular endothelial cells: Prelude to vascular dementia. *Front. Aging Neurosci.* 10:376. 2018.
47. O'Brien, J. T., and Thomas, A. (2015). Vascular dementia. *Lancet* 386, 1698–1706. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00463-8
48. Mansour, A., Niizuma, K., Rashad, S., Sumiyoshi, A., Ryoke, R., Endo, H., et al. (2018). A refined model of chronic cerebral hypoperfusion resulting in cognitive impairment and a low mortality rate in rats. *J. Neurosurg.* doi: 10.3171/2018.3. JNS172274 [Epub ahead of print].
49. Di Marco, L. Y., Venneri, A., Farkas, E., Evans, P. C., Marzo, A., and Frangi, A. F. (2015). Vascular dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease— A review of endothelium-mediated mechanisms and ensuing vicious circles. *Neurobiol. Dis.* 82, 593–606. doi: 10.1016/j.nbd.2015.08.014.
50. Claudio, L., Kress, Y., Norton, W. T., and Brosnan, C. F. (1989). Increased vesicular transport and decreased mitochondrial content in blood-brain barrier endothelial cells during experimental autoimmune encephalomyelitis. *Am. J. Pathol.* 135, 1157–1168.
51. Enerson, B. E., and Drewes, L. R. (2006). The rat blood-brain barrier transcriptome. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 26, 959–973. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600249.
52. Uchida, Y., Ohtsuki, S., Katsukura, Y., Ikeda, C., Suzuki, T., Kamiie, J., et al. (2011). Quantitative targeted absolute proteomics of human blood-brain barrier transporters and receptors. *J. Neurochem.* 117, 333–345. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07208.x
53. Kubo, Y., Ohtsuki, S., Uchida, Y., and Terasaki, T. (2015). Quantitative determination of luminal and abluminal membrane distributions of transporters in porcine brain capillaries by plasma membrane fractionation and quantitative targeted proteomics. *J. Pharm. Sci.* 104, 3060–3068. doi: 10.1002/jps.24398.

54. Pardridge, W. M. (2005). Molecular biology of the blood-brain barrier. *Mol. Biotechnol.* 30, 57–70.
55. O'Kane, R. L., Martinez-Lopez, I., DeJoseph, M. R., Vina, J. R., and Hawkins, R. A. (1999). NaC-dependent glutamate transporters (EAAT1, EAAT2, and EAAT3) of the blood-brain barrier. A mechanism for glutamate removal. *J. Biol. Chem.* 274, 31891–31895.
56. Hawkins, R. A. (2009). The blood-brain barrier and glutamate. *Am. J. Clin. Nutr.* 90, 867S–874S. doi: 10.3945/ajcn.2009.27462BB.
57. Barar, J., Rafi, M. A., Pourseif, M. M., and Omid, Y. (2016). Blood-brain barrier transport machineries and targeted therapy of brain diseases. *Bioimpacts* 6, 225–248. doi: 10.15171/bi.2016.30.
58. Zhang, X., Li, G., Guo, L., Nie, K., Jia, Y., Zhao, L., et al. (2013a). Age-related alteration in cerebral blood flow and energy failure is correlated with cognitive impairment in the senescence-accelerated prone mouse strain 8 (SAMP8). *Neurol. Sci.* 34, 1917–1924. doi: 10.1007/s10072-013-1407-8.
59. Jiang, X., Andjelkovic, A. V., Zhu, L., Yang, T., Bennett, M. V. L., Chen, J., et al. (2017). Blood-brain barrier dysfunction and recovery after ischemic stroke. *Prog. Neurobiol.* 163–164, 144–171. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.10.001.
60. Simionescu, M., Popov, D., and Sima, A. (2009). Endothelial transcytosis in health and disease. *Cell Tissue Res.* 335, 27–40. doi: 10.1007/s00441-008-0688-3.
61. Gratton, J. P., Fontana, J., O'Connor, D. S., Garcia-Cardena, G., McCabe, T. J., and Sessa, W. C. (2000). Reconstitution of an endothelial nitric-oxide synthase (eNOS), hsp90, and caveolin-1 complex in vitro. Evidence that hsp90 facilitates calmodulin stimulated displacement of eNOS from caveolin-1. *J. Biol. Chem.* 275, 22268–22272. doi: 10.1074/jbc.M001644200.

62. Dessy, C., Feron, O., and Balligand, J. L. (2010). The regulation of endothelial nitric oxide synthase by caveolin: a paradigm validated in vivo and shared by the 'endothelium-derived hyperpolarizing factor'. *Pflugers Arch.* 459, 817–827. doi: 10.1007/s00424-010-0815-3.
63. Fleming, I. (2010). Molecular mechanisms underlying the activation of eNOS. *Pflugers Arch.* 459, 793–806. doi: 10.1007/s00424-009-0767-7.
64. Michel, T., and Vanhoutte, P. M. (2010). Cellular signaling and NO production. *Pflugers Arch.* 459, 807–816. doi: 10.1007/s00424-009-0765-9.
65. Forstermann, U., and Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart J.* 33, 829–37, 837a–837d. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304.
66. Zhao, Y., Vanhoutte, P. M., and Leung, S. W. (2015). Vascular nitric oxide: beyond eNOS. *J. Pharmacol. Sci.* 129, 83–94. doi: 10.1016/j.jphs.2015.09.002.
67. Garcia-Cardena, G., Fan, R., Shah, V., Sorrentino, R., Cirino, G., Papapetropoulos, A., et al. (1998). Dynamic activation of endothelial nitric oxide synthase by Hsp90. *Nature* 392, 821–824. doi: 10.1038/33934.
68. Gratton, J. P., Fontana, J., O'Connor, D. S., Garcia-Cardena, G., McCabe, T. J., and Sessa, W. C. (2000). Reconstitution of an endothelial nitric-oxide synthase (eNOS), hsp90, and caveolin-1 complex in vitro. Evidence that hsp90 facilitates calmodulin stimulated displacement of eNOS from caveolin-1. *J. Biol. Chem.* 275, 22268–22272. doi: 10.1074/jbc.M001644200.
69. Natarajan, M., Konopinski, R., Krishnan, M., Roman, L., Bera, A., Hongying, Z., et al. (2015). Inhibitor-kappaB kinase attenuates Hsp90-dependent endothelial nitric oxide synthase function in vascular endothelial cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 308, C673–C683. doi: 10.1152/ajpcell.00367.2014.

70. Vanhoutte, P. M., Zhao, Y., Xu, A., and Leung, S. W. (2016). Thirty years of saying NO: sources, fate, actions, and misfortunes of the endothelium-derived vasodilator mediator. *Circ. Res.* 119, 375–396. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306531.
71. Keage HA, Gupta S, Brayne C. Risk for dementia and age at measurement. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011;26(3):329–30.
72. Harrison SL, Stephan BC, Siervo M, Granic A, Davies K, Wesnes KA, et al. Is there an association between metabolic syndrome and cognitive function in very old adults? The Newcastle 85+ Study. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(4):667–75.
73. Mielke MM, Zandi PP, Shao H, Waern M, Östling S, Guo X, et al. The 32-year relationship between cholesterol and dementia from midlife to late life (e-pub ahead of print). *Neurology.* 2010;75(21):1888–95.
74. Mielke MM, Zandi PP, Sjogren M, Gustafson D, Ostling S, Steen B, et al. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology.* 2005;64(10):1689–95.
75. Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(2):363–81.
76. Rodriguez A, Ezquerro S, Mendez-Gimenez L, Becerril S, Fruhbeck G. Revisiting the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;309(8):E691–714.
77. Gao, Y. (2010). The multiple actions of NO. *Pflugers Arch.* 459, 829–839. doi: 10.1007/s00424-009-0773-9.
78. Vanhoutte, P. M., Shimokawa, H., Feletou, M., and Tang, E. H. (2017). Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta Physiol.* 219, 22–96. doi: 10.1111/apha.12646.

79. Nisoli, E., Falcone, S., Tonello, C., Cozzi, V., Palomba, L., Fiorani, M., et al. (2004). Mitochondrial biogenesis by NO yields functionally active mitochondria in mammals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101, 16507–16512. doi: 10.1073/pnas.0405432101.
80. Miller, M. W., Knaub, L. A., Olivera-Fragoso, L. F., Keller, A. C., Balasubramaniam, V., Watson, P. A., et al. (2013). Nitric oxide regulates vascular adaptive mitochondrial dynamics. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 304, H1624–H1633. doi: 10.1152/ajpheart.00987.2012.
81. Atochin, D. N., and Huang, P. L. (2010). Endothelial nitric oxide synthase transgenic models of endothelial dysfunction. *Pflugers Arch.* 460, 965–974. doi: 10.1007/s00424-010-0867-4.
82. Haul, S., Godecke, A., Schrader, J., Haas, H. L., and Luhmann, H. J. (1999). Impairment of neocortical long-term potentiation in mice deficient of endothelial nitric oxide synthase. *J. Neurophysiol.* 81, 494–497. doi: 10.1152/jn.1999.81.2.494.
83. Blackshaw, S., Eliasson, M. J., Sawa, A., Watkins, C. C., Krug, D., Gupta, A., et al. (2003). Species, strain and developmental variations in hippocampal neuronal and endothelial nitric oxide synthase clarify discrepancies in nitric oxide-dependent synaptic plasticity. *Neuroscience* 119, 979–990.
84. Doreulee, N., Sergeeva, O. A., Yanovsky, Y., Chepkova, A. N., Selbach, O., Godecke, A., et al. (2003). Cortico-striatal synaptic plasticity in endothelial nitric oxide synthase deficient mice. *Brain Res.* 964, 159–163.
85. Katusic, Z. S., and Austin, S. A. (2014). Endothelial nitric oxide: protector of a healthy mind. *Eur. Heart J.* 35, 888–894. doi: 10.1093/eurheartj/ehf544.
86. Forstermann, U. (2010). Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflugers Arch.* 459, 923–939. doi: 10.1007/s00424-010-0808-2.

87. Forstermann, U., and Munzel, T. (2006). Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation* 113, 1708–1714. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602532.
88. Boger, R. H., Bode-Boger, S. M., Szuba, A., Tsao, P. S., Chan, J. R., Tangphao, O., et al. (1998). Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 98, 1842–1847.
89. Antoniadis, C., Demosthenous, M., Tousoulis, D., Antonopoulos, A. S., Vlachopoulos, C., Toutouza, M., et al. (2011). Role of asymmetrical dimethylarginine in inflammation-induced endothelial dysfunction in human atherosclerosis. *Hypertension* 58, 93–98. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168245.
90. Zheng, J. S., Yang, X. Q., Lookingland, K. J., Fink, G. D., Hesslinger, C., Kapatatos, G., et al. (2003). Gene transfer of human guanosine 50-triphosphate cyclohydrolase I restores vascular tetrahydrobiopterin level and endothelial function in low renin hypertension. *Circulation* 108, 1238–1245. doi: 10.1161/01.CIR.0000089082.40285.C3.
91. Munzel, T., Daiber, A., Ullrich, V., and Mulsch, A. (2005). Vascular consequences of endothelial nitric oxide synthase uncoupling for the activity and expression of the soluble guanylyl cyclase and the cGMP-dependent protein kinase. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25, 1551–1557. doi: 10.1161/01.ATV.0000168896.64927.bb.
92. Stasch, J. P., Schmidt, P. M., Nedvetsky, P. I., Nedvetskaya, T. Y., H S, A. K., Meurer, S., et al. (2006). Targeting the heme-oxidized nitric oxide receptor for selective vasodilatation of diseased blood vessels. *J. Clin. Invest.* 116, 2552–2561. doi: 10.1172/JCI28371.
93. De Caterina, R., Libby, P., Peng, H. B., Thannickal, V. J., Rajavashisth, T. B., Gimbrone, M. A., et al. (1995). Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J. Clin. Invest.* 96, 60–68. doi: 10.1172/JCI118074.

94. Monnier, A., Prigent-Tessier, A., Quirie, A., Bertrand, N., Savary, S., Gondcaille, C., et al. (2017). Brain-derived neurotrophic factor of the cerebral microvasculature: a forgotten and nitric oxide-dependent contributor of brain-derived neurotrophic factor in the brain. *Acta Physiol.* 219, 790–802. doi: 10.1111/apha.12743.
95. Pedard, M., Quirie, A., Garnier, P., Tessier, A., Demougeot, C., and Marie, C. (2017). The cerebral brain-derived neurotrophic factor pathway, either neuronal or endothelial, is impaired in rats with adjuvant-induced arthritis. connection with endothelial dysfunction. *Front. Physiol.* 8:1125. doi: 10.3389/fphys.2017.01125.
96. Doreulee, N., Sergeeva, O. A., Yanovsky, Y., Chepkova, A. N., Selbach, O., Godecke, A., et al. (2003). Cortico-striatal synaptic plasticity in endothelial nitric oxide synthase deficient mice. *Brain Res.* 964, 159–163.
97. Jani_c M, Lunder M, _Sabovi_c M. Arterial stiffness and cardiovascular therapy. *Biomed Res Int* 2014;2014:621437.
98. Horváth I, Németh A, Lenkey S, et al. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J Hypertens* 28:2068–2075. 2010.
99. Consejo de Salubridad genera. Diagnóstico y tratamiento del deterioro cognoscitivo en el adulto mayor en el primer nivel de atención. Guía de práctica clínica. 2012. IMSS-144-08