



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

Presencia de comorbilidades, tratamiento farmacológico y deterioro cognitivo en pacientes con diagnóstico de TNC del hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez

T E S I S

QUE PARA OPTAR EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

PRESENTA

Paola Mejía Ortiz

Asesor

Dra. Alma Delia Genis Mendoza

Co-asesor

Dra. Jazmin Flores Monroy

Cuatitlán Izcalli, Estado de México, 2022



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DEPARTAMENTO DE

ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de tesis y examen profesional.

Presencia de comorbilidades, tratamiento farmacológico y deterioro cognitivo en pacientes con diagnóstico de TNC del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

Que presenta la pasante: Paola Mejía Ortiz

Con número de cuenta: 313249925 para obtener el título de: Licenciada en Bioquímica Diagnóstica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 09 de Mayo de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. Andrés Romero Rojas	
VOCAL	Dra. Norma Laura Delgado Buenrostro	
SECRETARIO	Dra. Jazmín Flores Monroy	
1er. SUPLENTE	L.F. Miguel Angel Trejo Rodríguez	Trejo Rodríguez Miguel A.
2do. SUPLENTE	M. en C. Diana Ramírez Hernández	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

LMCF/cga*

Con amor, a mis padres Pablo Mejía y Norma Ortiz.

Agradecimientos

A mis hermanos, quienes formaron parte de mi crecimiento personal, Alberto y Frida, a mis abuelos Toñita y Lalito, por brindarme la motivación de superarme. Con especial mención, a mis padres Pablo y Norma, quienes con su ejemplo, entrega, amor y fortaleza me han forjado con valores, carácter, disciplina y responsabilidad, haciendo posible la conclusión de mis estudios profesionales; con admiración les agradezco estar presentes en cada etapa de mi vida, guiando y apoyando todas las decisiones que he tomado.

Por supuesto a mi asesora Dra. Alma por su interés, apoyo y paciencia en este trabajo, al Dr. Jaime por su instrucción y atinados comentarios, al Dr Nicolini por darme la oportunidad de trabajar en su laboratorio. Así mismo, agradezco a mi co-asesora Dra. Jazmín, quien fue mi profesora en la carrera, sin duda una de las mejores. A mi cuerpo tutorial por su dedicación e interés Dr. Andrés, Dra. Norma Laura, L.F Miguel y M. en C. Diana.

Este trabajo se realizó como análisis secundario al proyecto “Tamizaje del gen APOE y su asociación con demencia y psicosis en población Mexicana” aprobado por el **Comité de Ética del Instituto Nacional de Medicina Genómica** y del **Comité de Ética e Investigación del Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”** (ver anexos A y B)

Índice

<i>Índice de ilustraciones</i>	7
<i>Índice de tablas</i>	7
<i>Índice de Anexos</i>	8
<i>Abreviaturas</i>	9
<i>Resumen</i>	10
<i>Introducción y antecedentes</i>	11
<i>Marco teórico</i>	13
Capítulo 1 Cognición	13
Funciones cognitivas.....	14
Capítulo 2 Trastornos neurocognitivos	16
Signos y síntomas.....	16
Trastorno neurocognitivo menor.....	17
Trastorno neurocognitivo mayor.....	18
Epidemiología.....	18
Diagnóstico.....	20
Capítulo 3. Factores de riesgo	27
Sociodemográficos.....	27
Vasculares y metabólicos.....	30
Factores genéticos.....	31
Capítulo 4. Fisiopatología	31
Placas de péptido beta amiloide.....	31
Proteína TAU.....	34
Cambios sinápticos.....	34
Capítulo 5. Tratamiento farmacológico	38
Inhibidores de la acetilcolinesterasa.....	38
Moduladores glutamatérgicos.....	41
Tratamiento para síntomas psiquiátricos y psicoafectivos.....	42
Capítulo 6. Comorbilidades	44
Enfermedades metabólicas.....	45
Enfermedades circulatorias.....	46
Trastornos mentales y neurológicos.....	48
Capítulo 7. Polifarmacia	50
Interacciones farmacológicas.....	50
Interacciones farmacológicas en pacientes con TNC.....	51
<i>Planteamiento del problema</i>	53
<i>Objetivos</i>	54
General.....	54
Específicos.....	54
<i>Justificación</i>	55
<i>Hipótesis</i>	56
<i>Material y métodos</i>	57
<i>Resultados</i>	60
<i>Discusión</i>	72
<i>Conclusión</i>	76

Índice de ilustraciones

<i>Ilustración 1. Esquema para el diagnóstico de Trastorno neurocognitivo menor.</i>	18
<i>Ilustración 2. Propuestas para el diagnóstico de trastornos neurocognitivos menores y mayores.</i>	24
<i>Ilustración 3. Vías de procesamiento de APP.</i>	32
<i>Ilustración 4. Fosforilación de la proteína TAU</i>	34
<i>Ilustración 5.-Estructuras anatómicas degeneradas en enfermedad de Alzheimer</i>	35
<i>Ilustración 6. Sinápsis colinérgica</i>	36
<i>Ilustración 7. Mecanismo de la sinápsis glutamatérgica en el TNC.</i>	37
<i>Ilustración 8. Función de los IACHE en la transmisión colérgica.</i>	39
<i>Ilustración 9. Mecanismo de acción de la memantina sobre los receptores NMDA</i>	42

Índice de gráficos.

<i>Gráfico 1. Porcentaje de población con discapacidad por edad.</i>	19
<i>Gráfico 2. Enfermedades crónicas en adultos mayores</i>	19
<i>Gráfico 3. Prevalencia de TNC en México</i>	20
<i>Gráfico 4. Comorbilidades más frecuentes.</i>	61
<i>Gráfico 5. Clasificación de las comorbilidades y grado de deterioro cognitivo.</i>	62
<i>Gráfico 6. Hipertensión arterial y deterioro cognitivo</i>	62
<i>Gráfico 7. Tratamiento farmacológico para la HTA y deterioro cognitivo</i>	65
<i>Gráfico 8. Tratamiento farmacológico para la DM y deterioro cognitivo.</i>	65
<i>Gráfico 9. Tratamiento farmacológico con antidepresivos</i>	66
<i>Gráfico 10. Tratamiento farmacológico con antipsicóticos</i>	66
<i>Gráfico 11. Tratamiento con ansiolíticos</i>	66
<i>Gráfico 12. Polifarmacia y deterioro cognitivo.</i>	67
<i>Gráfico 13. Interacción farmacológica y deterioro cognitivo</i>	68

Índice de tablas.

<i>Tabla 1. Principales hallazgos en imagen estructural de las demencias más frecuentes</i>	26
<i>Tabla 2. Clasificación del deterioro cognitivo.</i>	58
<i>Tabla 3. Resumen de las características clínicas y sociodemográficas de la población</i>	60

<i>Tabla 4. Presencia de comorbilidades y deterioro cognitivo.....</i>	<i>61</i>
<i>Tabla 5. Número de comorbilidades y grado de deterioro cognitivo.</i>	<i>62</i>
<i>Tabla 6. Clasificación de fármacos de acuerdo a la ATC</i>	<i>63</i>
<i>Tabla 7. Fármacos mas frecuentes y deterioro.</i>	<i>64</i>
<i>Tabla 8. Tipos de Interacciones farmacológicas y su frecuencia.....</i>	<i>67</i>
<i>Tabla 9. Número de interacciones farmacológicas y deterioro cognitivo</i>	<i>68</i>
<i>Tabla 10. Efecto de las interacciones entre fármacos</i>	<i>69</i>
<i>Tabla 11. Efecto de las interacciones entre fármacos y deterioro cognitivo.....</i>	<i>70</i>
<i>Tabla 12. Tipo de interacciones farmacológicas con memantina.</i>	<i>71</i>
<i>Tabla 13. Número de interacciones y su relación con el número de comorbilidades.</i>	<i>71</i>

Índice de Anexos

<i>Anexo A Dictamen aprobatorio por el comité de ética del INMEGEN</i>	<i>86</i>
<i>Anexo B. Carta de aprobación del comité de ética del Hospital PFA.....</i>	<i>87</i>
<i>Anexo C Notificación de término del estudio de investigación</i>	<i>88</i>
<i>Anexo D. Tabla de comorbilidades y morbilidades asociadas incluidas en la encuesta a los individuos del estudio.....</i>	<i>89</i>
<i>Anexo E. Examen Mini Mental de Folstein.</i>	<i>90</i>
<i>Anexo F Examen Mini Mental de Folstein para personas con 3 años o menos de escolaridad.</i>	<i>91</i>
<i>Anexo G Tabla de interacciones farmacológicas presentes en el tratamiento de los individuos.</i>	<i>92</i>

Abreviaturas

ACh: Acetilcolina
AChE: Acetilcolinesterasa
ACV: Accidente cerebrovascular
APP: Proteína precursora amiloide
ASA: Ácido acetilsalicílico
AVD: Actividades de la vida diaria.
BA: Beta-amiloide
BHE: Barrera hematoencefálica
DC: Deterioro cognitivo
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Cronica
DCL: Deterioro cognitivo leve
DM: Diabetes mellitus
EA: Enfermedad de Alzheimer
Enf. Enfermedad
HTA: Hipertensión arterial
IACH: Inhibidores de acetilcolinesterasa
LCR: Líquido cefalorraquídeo
NMDA: N-metil-D-aspartato
NFT: Ovillos neurofibrilares
PF: Polifarmacia
Prob : Problema
TDAH: Trastorno de déficit de atención e hiperactividad.
TNC: Trastorno neurocognitivo
Ts: Trastorno
ATC: Sistema de clasificación anatómica
CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades
DSM-V: Manual de Diagnóstico y Enfermedades Mentales V edición
ENASEM: Estudio Nacional de Salud y Envejecimiento
INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía.
INMEGEN: Instituto Nacional de Medicina Genómica
MMSE: Mini Mental de Folstein
OMS: Organización Mundial de la Salud
CONAPO: Consejo Nacional de Población

Resumen

Los trastornos neurocognitivos son enfermedades caracterizadas por un deterioro progresivo de la funciones cognitivas, cuyo principal factor de riesgo es la edad; además, se considera una enfermedad con alta comorbilidad, que propicia la presencia de polifarmacia e interacciones farmacológicas. Este estudio se enfocó en indagar la relación que tienen dichas variables con el deterioro cognitivo, para contribuir con la mejora en la atención médica de pacientes psicogerítricos. A partir de una encuesta, se obtuvo la información de las comorbilidades y el tratamiento farmacológico presente en 156 individuos con diagnóstico de TNC y mayor de 60 años; para la evaluación cognitiva se aplicó el test MMSE y se reconocieron tres categorías de deterioro cognitivo: Normal, leve, moderado y grave. Los resultados muestran que la hipertensión arterial (HTA) fue la enfermedad más frecuente, en promedio los individuos toman 3.10 fármacos y tienen 3.03 interacciones, sin embargo no se asoció con un peor estado cognitivo. El tratamiento con ansiolíticos y antidepresivos, evidenció una correlación con menor deterioro cognitivo ($p=0.0194$ y $p=0.00024$ respectivamente); del mismo modo, en la relación de los individuos con tratamiento para la diabetes se obtuvo significancia estadística ($p\text{-value}=0.0209$), sin embargo la evidencia sugiere un mayor deterioro cognitivo. En cuanto a las interacciones, las de tipo sinérgica con memantina provoca un deterioro más grave. Es necesario realizar más estudios, incrementando el tamaño de la muestra y de tal forma, establecer una mejor relación entre las comorbilidades, la terapia farmacológica y el deterioro cognitivo.

Palabras clave

Trastorno neurocognitivo, cognición, deterioro cognitivo, comorbilidades, polifarmacia, interacción farmacológica

Introducción y antecedentes.

Los trastornos neurocognitivos (TNC) se describen como síndromes clínicos crónico degenerativos, con manifestaciones neuropsicológicas y neuropsiquiátricas, en los que existe una disminución o pérdida progresiva de al menos dos funciones cognitivas como la atención, funciones ejecutivas, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidades visoperceptivas y cognición social. (Tello, Vizacarra y D, 2016)

Conforme el manual de diagnóstico y estadística de trastornos mentales quinta edición (DSM-5), los trastornos neurocognitivos se clasifican en dos categorías principales, tomando en cuenta la severidad del daño, la intensidad de los síntomas y la repercusión en la funcionalidad del individuo: trastorno neurocognitivo menor y mayor. Características establecidas, el DSM reconoce los TNC asociados con la enfermedad de parkinson, los cuerpos de Lewy, traumatismo craneoencefálico, enfermedad de Huntington, enfermedad por priones, inducido por sustancias, demencia vascular y asociado con la enfermedad de Alzheimer. (López y Agüera; 2015)

En México, actualmente el Estudio Nacional sobre Salud y Envejecimiento (ENASEM) reportó que un 7% de la población presenta algún tipo de TNC leve y el 3% cursa un estado mayor. La aparición del deterioro cognitivo leve, o TNC menor, es el punto inicial de la pérdida de componentes que afectan la capacidad cognitiva y en un tercio de esta población, progresa hasta un estado severo e irreversible. (Genis et. al; 2018)

En el desarrollo de los TNCs influyen diversos factores que incrementan el riesgo de la enfermedad, tales como la edad avanzada, el nivel educativo, el estilo de vida, las mutaciones genéticas y la presencia de comorbilidades. (Campbell et. al; 2013) Este último es un aspecto que cada vez tiene mayor importancia, debido a la alta incidencia de enfermedades crónico degenerativas en la población; diversos investigadores han observado que los pacientes que cursan por un TNC, generalmente también presentan otras afecciones médicas crónicas, como la hipertensión arterial, obesidad, diabetes, depresión, trastorno metabólico y osteoporosis. (Schubert et. al; 2006)

Además de considerarse un factor de riesgo para el desarrollo de los TNC, las comorbilidades han mostrado evidencia de su impacto en el progreso del deterioro cognitivo, compartiendo mecanismos que potencian el daño cerebral. En un estudio realizado por Murali y colaboradores, evaluaron la prevalencia de comorbilidades en pacientes con enfermedad de Alzheimer en diferentes niveles de gravedad; los resultados mostraron una fuerte asociación entre la comorbilidad médica y el estado cognitivo de la enfermedad de Alzheimer, con niveles más bajos de cognición y autocuidado, así como la presencia de problemas de movilidad e incontinencia. (Murali et. Al; 2002)

El segundo problema asociado a la multimorbilidad que enfrenta la población diagnosticada con TNC, es la polifarmacia; este fenómeno propicia la aparición de interacciones farmacológicas que generan una mayor carga médica. Las estadísticas indican que del 65-90% de los adultos mayores consumen 3 o más medicamentos, mientras que el 12% se medica con más de 10, alcanzando un promedio de 5 a 7 fármacos por cada adulto mayor. (Castro, 2015) Por otro lado, el estudio de Tersvisan y colaboradores, encontraron que la probabilidad de desarrollar demencia en pacientes

con deterioro cognitivo leve incrementó seis veces en los individuos que tomaban más de tres medicamentos al día, mientras que para aquellos con más de una interacción farmacológica, el riesgo fue ocho veces mayor. (Tervisan; 2021)

Tomando en cuenta estas características, surge la necesidad de estudiar la patología de los TNCs involucrando todos los fenómenos que potencializan el daño y se encuentran en la mayoría de los sujetos afectados. Este trabajo, retoma los hallazgos en torno al tema para continuar evaluando la relación entre los factores antes mencionados y el deterioro cognitivo, con la finalidad de comprender todos los mecanismos que aceleran el progreso de la enfermedad, brindando la oportunidad de mejorar la atención y calidad de vida de los pacientes.

Marco teórico.

Capítulo 1 Cognición

Desde que nacemos, los seres humanos mantenemos una interacción con el medio que nos rodea, percibiendo los estímulos externos a través de los sentidos; la información obtenida se internaliza para ser procesada y transformada, con la cual, se construye posteriormente una representación mental que nos permita comprender el mundo, a esto se le denomina cognición. (Manrique, 2020)

La cognición se compone de múltiples procesos que permiten percibir, codificar, sintetizar, almacenar, transportar y usar la información obtenida. Dichos procesos se ponen en funcionamiento cuando el ser humano observa, escucha, mira, interactúa y responde a las necesidades, expectativas, intereses y valores de cada uno; de esta forma, el sistema nervioso central integra la información con la historia corporal, la experiencia y el significado personal. (Fuenmayor y Villasmil, 2008)

Finalmente, el proceso cognitivo genera una representación mental, relacionándola con información almacenada en la memoria e interpretando la realidad para emitir una respuesta adecuada. Las representaciones mentales finales pueden ser de distintos tipos, ya sea sonoras, visuales, espaciales, de acción, de objetos, palabras, conceptos y teorías; las más complejas, implican esquemas, es decir una estructura cuyos componentes se especifican al entrar en relación con el contexto (Manrique, 2020)

Todas las habilidades y funciones mentales que permiten llevar a cabo el proceso cognitivo se denominan funciones cognitivas y se pueden diferenciar de múltiples formas; algunos autores las clasifican por el proceso general involucrado, mientras que otros lo hacen en torno a las regiones cerebrales donde se originan (lóbulo frontal, temporal, parietal, hipocampo, etc) Otra clasificación se basa en la complejidad de las acciones. (Mora, 2018)

De acuerdo con la complejidad, se distinguen las básicas y complejas: Las funciones cognitivas básicas son aquellas que se realizan de forma autónoma o no consciente de los individuos y tienen una base biológica; dentro de estas se puede considerar la percepción, la atención y la memoria.

Por otro lado, las funciones cognitivas complejas que describe la neuropsiquiatría clínica, son la capacidad de juicio, síntesis, abstracción, planificación, reflexión, pensamiento crítico y creativo, resolución de problemas, toma de decisiones, entre otras.

Existen múltiples regiones cerebrales involucradas en el proceso cognitivo, sin embargo, las principales son la neocorteza, lóbulo frontal, estructuras subcorticales como el hipocampo y la amígdala, entre otras.

Funciones cognitivas

Entendiendo a las funciones cognitivas como aquellas habilidades y capacidades que hacen posible el procesamiento, creación y transformación de la información, las funciones cognitivas son múltiples y muy diversas, sin embargo, el DSM-V resalta aquellas a evaluar un TNC: Atención, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidades perceptuales motoras y reconocimiento social.

La guía para el diagnóstico de los TNCs considera entre las más importantes la memoria, lenguaje y habla, orientación, atención, función ejecutiva, función sensorial, juicio, abstracción, cálculo y concentración.

Percepción

Es uno de los pilares del proceso cognitivo y consiste en poder identificar un estímulo significativo del todo, entendido como el medio que ofrece la información, agruparlo y posteriormente procesarlo para otorgar un significado. En esta función cognitiva es activa, selectiva, constructiva e interpretativa. (Fuenmayor y Villasmil, 2008)

Atención

Función que permite captar y enfocar activamente lo que se está percibiendo del medio, de manera que el ser humano puede seleccionar estímulos que desea atender de acuerdo a una acción o tarea específica, o a los intereses y emociones, filtrando y desechando aquellos que no son relevantes. (Manrique, 2020) La atención hace consciente lo que se percibe de un estímulo, por ser relevante ante una situación y evita el desbordamiento o saturación de la capacidad cognitiva.

Los científicos dividen la atención principalmente en dos: sostenida y selectiva (Manrique, 2020); la primera es la capacidad de mantenerse enfocado durante un tiempo determinado en la información seleccionada, depende del interés y la dificultad de la tarea implicada.

Por otro lado, la atención selectiva permite elegir la información y enfocarse en un estímulo concreto, diferenciando los que son relevantes y significativos de los que no lo son, esta jerarquización ofrece la capacidad adaptativa de seleccionar los estímulos más importantes

Memoria

Proceso cognitivo capaz de almacenar información para su posterior uso; es un proceso secuencial que incluye la codificación, el almacenamiento y recuperación de la información. Existen múltiples modelos que clasifican a la memoria desde perspectivas diferentes, el más común se basa en la temporalidad; en este sentido se identifica la memoria a corto y la memoria a largo plazo. (Díaz, 2009)

- La memoria a corto plazo almacena poca información por tiempo limitado, es transitoria y vulnerable a las interferencias, por lo que la información se olvida poco

tiempo después. Por otro lado, la memoria a largo plazo tiene la capacidad de almacenar información por tiempo indefinido, es estable y poco vulnerable, sin embargo depende de la previa codificación y organización de la información recibida. (Morgado, 2005)

- La memoria es una función cognitiva con múltiples funciones, puede participar en el aprendizaje de tareas y condicionamientos (operativa), además de utilizar el recuerdo de dicha información para ejecutar una acción o tarea ya sea solicitada o futura (prospectiva). (Gordillo et. al; 2010). Así mismo, tiene la capacidad de utilizar la información adquirida para expresar un lenguaje y comprender qué se expresa.

Funciones ejecutivas

Esta habilidad cognitiva se conoce también como razonamiento o resolución de problemas y enmarca un conjunto de procesos que depende de otras funciones cognitivas básicas y complejas; aunque no se han establecido todas las que se involucran, sí se consideran aquellas que son fundamentales en la vida diaria. La principal función del razonamiento es utilizar los recursos obtenidos de otras habilidades cognitivas para generar respuestas adaptativas que resuelvan problemas, planifiquen y realicen tareas complejas. (Bausela, 2014).

Los procesos de esta función se dividen en cinco: 1) procesamiento de la información y desarrollo de la atención, 2) control de los impulsos y auto-regulación, 3) flexibilidad cognitiva, 4) establecimiento de objetivos y 5) selección de estrategias efectivas. Estos cuatro dominios interaccionan entre sí bidireccionalmente (Bausela, 2014).

Lenguaje

Es la facultad de comunicarnos mediante expresiones codificadas por el pensamiento a partir de la organización del contenido mental que forma los modelos de la realidad; (Mora, 2018) en el lenguaje se lleva a cabo el procesamiento de un conjunto de códigos auditivos o gráficos para ser conceptualizados, organizados y categorizados para construir un significado. (Moreno 2016)

El lenguaje se compone de tres principales estructuras: 1) la semántica, que es la capacidad de reconocer y comprender las palabras o símbolos, así como de darles significado; 2) sintaxis, como la producción y organización de las palabras para construir una palabra o frase adecuada, haciendo uso de las normas gramaticales. 3) la pragmática o repetición: es el uso adecuado del tipo y forma de expresión con el que se da a conocer el resultado del procesamiento de los objetos y facilitan el uso del lenguaje en un contexto determinado para la comunicación (Mora, 2018)

Habilidades visoespaciales

Visoperceptiva: Función que permite analizar y sintetizar información para lograr un reconocimiento de aquello que se observa. La función visoespacial, por su parte, es el procesamiento de la localización espacial y orientación de los objetos percibidos.

Finalmente, la habilidad visoconstructiva es la capacidad de dibujar o construir una imagen a partir de los objetos parciales observados, integrando una imagen utilizando las habilidades visuales y motoras.

Praxias

La praxia es el control de los movimientos complejos que permiten realizar una secuencia motora para cumplir con una orden o tarea determinada. La habilidad práxica está compuesta por aspectos espaciales, temporales y por el uso y comprensión de los conceptos y una consciencia del cuerpo y de los componentes necesarios para llevar a cabo la tarea. Estos movimientos, en algunos casos incluyen la elaboración de un plan de acción para realizar los movimientos que concuerden con el contexto. (Peña, 2007)

Los componentes de las praxias son la comprensión conceptual (saber utilizar conocer el funcionamiento de los objetos tensiolios o herramientas. Sistema de producción: llevar a cabo el programa motor y encargado de almacenar y realizar la representación sensorimotora necesaria para ejercer la actividad motriz (habilidades motoras) y la acción propia. El proceso práxico puede incluir una serie de movimientos conscientes, por imitación o automáticos, una vez que han sido aprendidos.

Capítulo 2 Trastornos neurocognitivos

Signos y síntomas

Los trastornos neurocognitivos (TNC) son enfermedades que presentan una degeneración de distintas áreas y componentes encargadas de procesos cognitivos y funciones cerebrales superiores. Tal degeneración deriva en la alteración de al menos dos dominios cognitivos, presentando un deterioro cognitivo superior al esperado por la edad y con respecto al funcionamiento normal anterior.

Entre las afecciones generales de los dominios cognitivos en los TNCs se encuentran principalmente el aprendizaje, habilidad constructiva, memoria, funcionamiento social, lenguaje y fluencia verbal, función visoespacial, juicio y razonamiento, atención compleja, funcionamiento ejecutivo y planificación (Pérez. 2005)

Al ser enfermedades sindrómicas, se hace evidente la aparición de manifestaciones neuropsiquiátricas y neuropsicológicas durante el curso clínico de los TNCs, de forma fluctuante en frecuencia e intensidad; se estima que aproximadamente el 80% de los pacientes con un TNC mayor presentan síntomas conductuales y psicológicos. Entre dichas manifestaciones, se encuentran síntomas psicóticos, ideas delirantes, apatía, agitación, inhibición, depresión, irritabilidad, ansiedad, etc. Los signos y síntomas se relacionan con el grado de atrofia cerebral y la estructura anatómica afectada, según la etapa y el tipo del trastorno padecido. (Baquero et. Al, 2004)

Estas manifestaciones repercuten en la calidad de vida de los pacientes, deteriorando la autonomía e incrementando la dependencia de un cuidador, además, muchos autores afirman que la presencia de dichos signos y síntomas predisponen a un declive cognitivo más acelerado.

En la mayoría de los casos de TNC se ha visto un predominio de la disminución de la función amnésica, sin embargo, hay que considerar que en dicha enfermedad la alteración de la memoria no se debe a trastornos propios de la atención, del lenguaje, defectos sensoriales o depresión, y detallar que las alteraciones cognitivas no deben estar presentes desde temprana edad.

Durante las últimas décadas, las investigaciones han cobrado mayor importancia en el estudio de enfermedades neurodegenerativas, delimitando cada vez con mayor precisión los aspectos a evaluar para diagnosticar los TNCs. El manual de Diagnóstico y Estadística de enfermedades Mentales quinta edición (DMS-V) clasifica a los trastornos neurocognitivos en dos, tomando en cuenta la severidad del daño en las funciones cognitivas: trastorno neurocognitivo menor y trastorno neurocognitivo mayor, con sus respectivos subtipos etiológicos. (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013)

Trastorno neurocognitivo menor

En el campo de investigación en torno a los TNCs, en principio, se consideraba el deterioro cognitivo como un estado propio del envejecimiento, en el que el deterioro de la memoria se asociaba con la edad; sin embargo, fue necesario establecer los límites para definir el punto en que tal declive neurológico correspondía a un estado patológico.

Los primeros en introducir el concepto de deterioro cognitivo leve fueron Reinsberg en 1988, seguido por Flicker en 1991 no obstante, Petersen fue quien estableció los criterios de la clínica mayo. De tal manera, se define a la enfermedad como un estado patológico intermedio entre los cambios propios del envejecimiento normal y un TNC mayor.

En este estado transicional, el deterioro cognitivo leve fue descrito como un síndrome en el que los individuos presentan un déficit cognitivo mayor al esperado por la edad y cultura, pero sin cumplir con la severidad de los signos y síntomas de la demencia.

Petersen enfatizó en que la principal alteración cognitiva es la memoria, mientras que las demás funciones cognitivas pueden estar preservadas, orientando así el diagnóstico específicamente a la enfermedad de Alzheimer. Para 2003, en una conferencia internacional se determinó que la función amnésica no es la única que puede estar deteriorada, ampliando el espectro de la enfermedad al declive en otras funciones cognitivas, tal como se observa en la ilustración 1.

Por consiguiente, se propusieron cuatro categorías o subtipos diferentes de deterioro cognitivo leve: DCL amnésico de dominio único, DCL amnésico dominio múltiple, DCL no amnésico dominio único y DCL no amnésico dominio múltiple.

Es importante destacar que, de acuerdo al manual DSM-V, la pérdida de las funciones cognitivas no representa una afectación considerable en las actividades de la vida diaria.

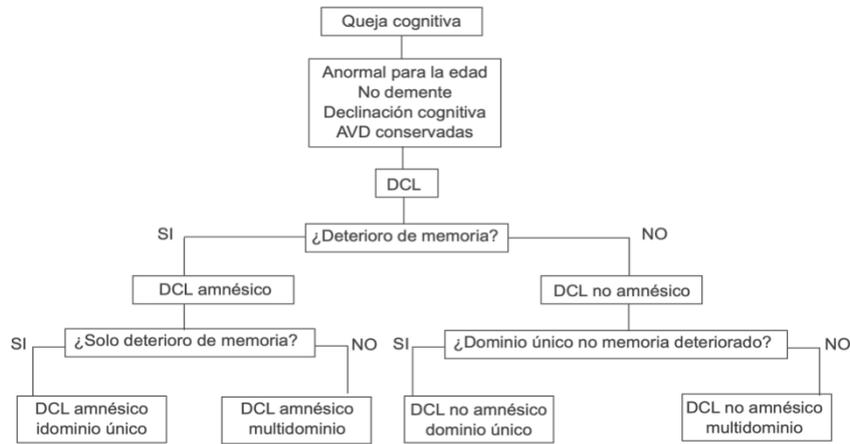


Ilustración 1. Esquema para el diagnóstico de Trastorno neurocognitivo menor.

Guía para la diferenciación de los tipos de deterioro cognitivo menor con base en los dominios afectados. Extraído de Pose y Manes, 2010.

Trastorno neurocognitivo mayor

El trastorno neurocognitivo mayor, denominado anteriormente demencia, es el estado mental en donde la pérdida de las funciones cognitivas es tan grande que puede afectar las actividades de la vida diaria de los individuos. De acuerdo con la OMS, la demencia es un síndrome clínico que afecta la capacidad funcional e intelectual de los individuos que la padecen, llegando a presentar además cambios en la personalidad.

Como ya se ha mencionado, el TNC es una enfermedad multifactorial, por lo que existen diversos tipos que difieren en su etiología, curso clínico y trastornos asociados. Los trastornos neurocognitivos mayores, independientemente de su etiología, se caracterizan por alterar dos o más dominios cognitivos con tal gravedad que las actividades diarias de la vida no pueden ser efectuadas, incrementando la dependencia del paciente.

Epidemiología

El crecimiento en la expectativa de vida ha incrementado a lo largo de las últimas décadas, en gran parte, gracias a los avances en múltiples áreas de la salud; de acuerdo con el Consejo Nacional de Población (CONAPO) hasta el 2019, la esperanza de vida alcanzó los 75.2 años, ubicando en 78 años para las mujeres y en 72 años para los hombres.

El envejecimiento conlleva la reducción de las capacidades físicas y cognitivas, considerándose una de las principales causas del aumento de la carga global de la enfermedad (CGE). En el último censo realizado por el INEGI en el 2020, se reportó que el 20.4% de la población con discapacidades tienen 60 años o más, cifra que supera los demás rangos de edad en más del 15%. (Ver gráfico 1)

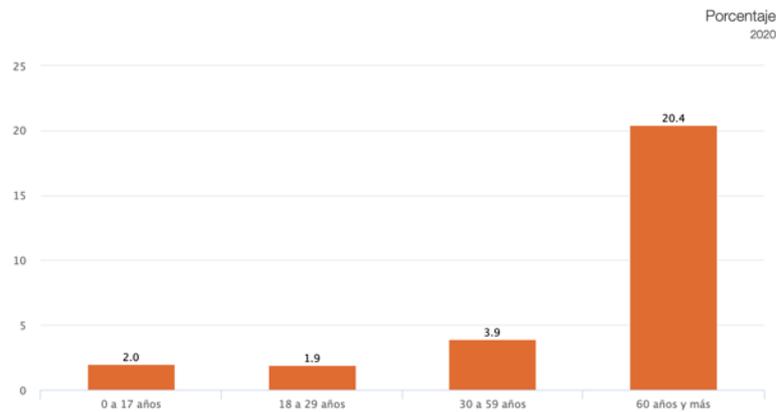


Gráfico 1. Porcentaje de población con discapacidad por edad.

Muestra los porcentajes de personas con discapacidad por rangos de edad, desde 0 a 17 años hasta 60 años o más. Extraído de: INEGI, censo de población y vivienda 2020

La multimorbilidad también es un fenómeno característico de las personas mayores, con estadísticas que reportan al 65% de los individuos de 65 a 84 años con presencia de más de una enfermedad y en las personas mayores de 85, un 82%. Las enfermedades más frecuentes en este sector de la población son la Diabetes mellitus, Hipertensión arterial y los TNCs, caracterizadas por ser crónicas y degenerativas. El informe publicado por el ENASEM indica que la segunda enfermedad más frecuente es la obesidad y en tercer lugar la enfermedad cardiovascular, cuyas cifras se pueden contemplar en la gráfico 2. (Avila et. al; 2020)

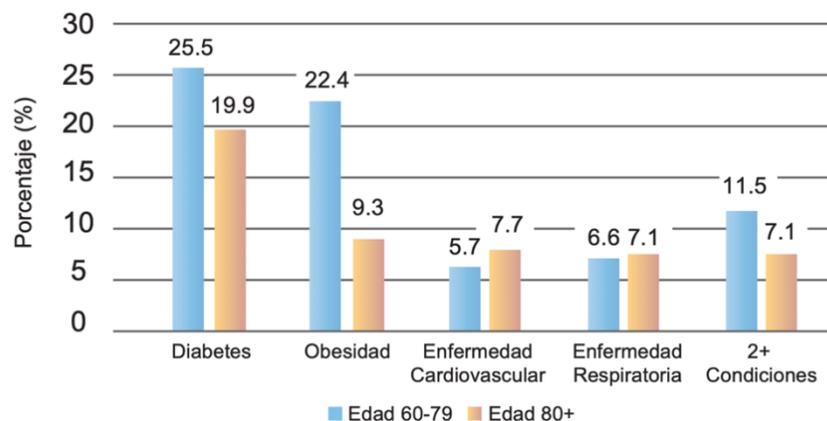


Gráfico 2. Enfermedades crónicas en adultos mayores

Muestra las estadísticas en porcentaje de enfermedades más frecuentes por rangos de edad divididos en dos. Extraído de www.ENASEM.org

La prevalencia del deterioro cognitivo es alrededor del 8% de la población mundial, mientras que en personas de entre 65 y 75 años alcanza el 22-23%. Estas cifras se incrementan al doble cada cinco años, alcanzando el 45% en adultos mayores de 85 años. Genis et. al. menciona que en Mexico, el Estudio Nacional sobre Salud y Envejecimiento (ENASEM) reportó un 7% de la población con algún tipo de TNC leve.

La OMS, estima que aproximadamente 50 millones de personas en el mundo cursan por un TNC mayor, 5% y 8% de la población mundial mayor de 60 años; con proyecciones que apuntan a un incremento de 10 millones de casos nuevos cada año. En México, las cifras indican que el 3% de los adultos mayores se encuentran en un estado de deterioro grave, la gráfica 3 muestra los porcentajes de los TNC en México. (OMS, septiembre 2020)



Gráfico 3. Prevalencia de TNC en México

Fuente: Elaboración propia con base en los datos del ENASEM.

Diagnóstico

El diagnóstico de los TNCs ha sido difícil de abordar, principalmente por los límites entre el deterioro cognitivo causado por un TNC y la disminución de funciones propias de la vejez.

Los cambios morfológicos, bioquímicos y psicológicos acumulados por el paso de los años, repercuten en la interacción del individuo con las situaciones de la vida cotidiana y en la función mental; este fenómeno debe diferenciarse de un deterioro cognitivo patológico, por lo que es importante contar con la historia clínica de los pacientes geriátricos, con la finalidad de detectar algún cambio de interés que pueda evidenciar signos de trastorno neurocognitivo. (INGER, 2017)

Este problema se extrapola, pues es habitual que los médicos y familiares no consideren significativos los cambios cognitivos de los pacientes, atribuyéndose a la edad, de manera que la atención médica se presente hasta que los signos clínicos se hacen más evidentes, momento en que el daño cognitivo ha progresado de tal forma que es irreversible y se ha afectado gran parte de las estructuras neuronales.

Por ello es importante tener en cuenta tanto las habilidades cognitivas como las funcionales y determinar los dominios específicos de las actividades que comúnmente se ven afectadas en los TNC, además de establecer, en la medida de lo posible, los niveles específicos de la edad de funcionamiento cognitivo y las tasas normales de deterioro cognitivo en periodos de tiempo. (Windblad,2004)

A lo largo de la historia, diferentes autores e instancias dedicadas al estudio de los TNC han tratado de resolver las consideraciones anteriores, estableciendo criterios para realizar el diagnóstico desde diferentes puntos de vista, que en conjunto, facilitan el abordaje de la enfermedad. (Claver, 2008)

Quejas en la alteración del funcionamiento

El primer paso es la detección de alteraciones o cambios en el funcionamiento cognitivo o ejecutivo del paciente en actividades cotidianas, observados inicialmente por sus familiares, cuidadores o incluso por el paciente. La preocupación por el cambio en la cognición se hace con

respecto al nivel anterior de la persona; estas observaciones pueden ser poco claras, pero es un punto importante de partida para que el médico dé seguimiento y establezca un diagnóstico. (Choreño et.al., 2020)

El algoritmo desarrollado por la Secretaría de Salud para el diagnóstico de TNCs en adultos mayores establece que la evaluación cognitiva debe realizarse al menos una vez por año a todos los adultos mayores, con el fin de tener antecedentes que faciliten la detección de cambios en las funciones cognitivas que sean señales de un TNC. (Diagnóstico y tratamiento del deterioro cognoscitivo en el adulto mayor en el primer nivel de atención, GPC, 2012)

Evaluación del estado cognitivo

Para la evaluación de la función mental existen pruebas neuropsicológicas que ayudan al tamizaje y detección de los individuos con deterioro cognitivo debido a un TNC, diferenciando aquellos cuyas alteraciones corresponden al envejecimiento normal por la edad. (Choreño et.al., 2020)

El DSM-V establece que los dominios a evaluar son principalmente seis: atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad visoperceptiva y cognición social. (González et. al., 2015).

Algunos de los test más utilizados en el diagnóstico del estado mental son el Mini Examen del Estado Mental de Folstein (MMSE, *Mini-Mental State de Folstein*) (ver Anexo E), el test del reloj, la Evaluación Cognitiva Montreal (MOCA, *Montreal Cognitive Assessment*), la evaluación neuropsicológica breve NEUROPSI, entre otras. (Claver, 2008)

Por su parte, el grupo de trabajo de la Asociación de Alzheimer del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (National Institute on Aging-Alzheimer's Association) recomienda también la aplicación de pruebas de memoria para identificar a pacientes con deterioro cognitivo leve y diferenciar un TNC con afectación amnésica o no amnésica. (Albert, 2011). Algunas de las pruebas utilizadas para tal fin son el test de recuerdo verbal selectivo (TRVS), la prueba de recordatorio selectivo gratuito y con claves (FCSRT), la prueba de aprendizaje verbal auditivo de Rey (RAVLT), la prueba de aprendizaje verbal de california, la escala de memoria de Wechsler 4ed (WMS-IV), entre otras. (Ojea, 2013)

- MMSE: El Mini-Examen del Estado Mental (MMSE) es una prueba que evalúa el rendimiento cognitivo y excluye trastornos emocionales o conductuales, además de ser muy breve, entre 5-10 minutos. Ha sido utilizado en todo el mundo, pues las principales guías de práctica clínica de evaluación de alteración cognitiva lo recomiendan en pacientes mayores de 60 años, además de considerarse como la prueba de tamizaje más frecuentemente utilizada para enfermedades neuropsiquiátricas de diferente índole.

El test MMSE consta de 11 ítems que suman un total de 30 puntos, obtenidos a partir de la evaluación de cinco dominios cognitivos: orientación temporoespacial, memoria diferida, atención y cálculo, lenguaje y capacidad visoconstructiva de dibujo. Tiene una sensibilidad de 45% a 60% y una especificidad de 65% a 90% para detectar deterioro cognitivo leve

utilizando puntos de corte de 27 o 28, mientras que tiene 88.3% de sensibilidad y 86.2% de especificidad para TNC mayor.

De acuerdo con diferentes estudios, clínicamente se ha considerado diferentes niveles de deterioro cognitivo de acuerdo con las puntuaciones obtenidas en el test; entre 18 y 26, se considera un TNC mayor leve, entre 11 y 17 moderado y 10 puntos o menos, un deterioro grave. Dichas puntuaciones son variables ya que el nivel educativo, la edad e incluso algunas deficiencias sensoriales (auditivas o visuales) afectan la puntuación del test.

- Test del reloj: Es una prueba desarrollada para evaluar las habilidades visuoespaciales, aunque también abarca funciones como la comprensión auditiva, plan de acción, memoria visual, reconstrucción de objetos, habilidad visoespacial, pensamiento abstracto, programación y ejecución. La evaluación proporciona evidencia de un deterioro cognitivo y daño en los lóbulos frontales o lesión cerebral difusa.

La prueba del reloj consiste en pedir al individuo que dibuje un reloj analógico que marque una hora específica y se evalúa en una escala de 0 a 10 puntos. Cada parte del dibujo representa un puntaje específico: 0-2 dibujo de la esfera, 0-4 las agujas, 0-4 los números. Tiene una sensibilidad del 92% y un 93.4% de especificidad, utilizando un punto de corte de 6.

-
- NEUROPSI: Este test fue elaborado para realizar la valoración neuropsicológica a pacientes tanto con problemas psiquiátricos como neuropsicológicos, tiene la ventaja de que se adapta a las variaciones sociodemográficas de los individuos, como la edad y el nivel educativo, además de contar con preguntas relevantes para población hispanohablante. Las funciones cognitivas que evalúa esta prueba son la orientación, atención, memoria, lenguaje, cálculo, funciones ejecutivas, visoespaciales y visoperceptivas; se conforma por cuatro niveles de edad: 16-30, 31-50, 51-65, 66-85 años, además de cuatro niveles educativos: 0 años, 1-4, 5-9 y más de 10 años de estudio. Los puntajes obtenidos permiten clasificar la alteración cognitiva en normal, leve, moderada y severa, cuenta con un 98% de confiabilidad y 93% de sensibilidad.
- MoCa: La Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) es una herramienta de diagnóstico que se desarrolló específicamente para la detección de DCL y se realiza en 10 minutos. Dicha prueba califica ocho dominios cognitivos: atención, concentración, memoria de trabajo, memoria de corto plazo, fluidez verbal, funciones ejecutivas, habilidad visoespacial y lenguaje con una puntuación máxima de 30 puntos. MoCA tiene sensibilidad del 80% al 100% y especificidad de 50 a 76% para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve con un punto de corte de 25 a 26.

1. Pruebas de memoria episódica.

Estas pruebas evalúan tanto el recuerdo inmediato como el recuerdo retrasado y así determinan la retención. Las pruebas se basan principalmente en el aprendizaje de listas de 3 a 10 palabras, pidiendo al paciente que las repita hasta 5 veces con un tiempo designado para su memorización; tras 5 o 10 minutos de distracción con otras pruebas, se pide al paciente que repita las palabras

iniciales e identifique las palabras omitidas en una lista mezclada con palabras no incluidas en un principio. Esto expone la tasa de aprendizaje a través del tiempo y la cantidad máxima adquirida en el transcurso de las pruebas aplicadas y a su vez, puede evaluar la atención a la tarea del individuo. Los pacientes con un deterioro cognitivo amnésico no aprenderán la información presentada y mostrarán un déficit en la repetición e identificación posterior de las palabras. (Ojea, 2013)

Para que las pruebas tengan validez, deben ser estandarizadas de tal manera que sean aplicables a toda la población, tomando en cuenta su nivel educativo, grupo de edad y otras características. Para esto, cada entidad ha desarrollado los puntos de corte adecuados a su población, para aumentar la especificidad de las pruebas; aunado a esto, la literatura establece que el uso de baterías de pruebas neuropsicológicas debe incluir la mayor cantidad de dominios cognitivos como sea posible. (González, 2015)

Evaluación del estado funcional

Si bien, la aplicación de pruebas neuropsicológicas sirve como punto inicial para detectar alteraciones en las funciones mentales superiores y /o ejecutivas, arroja también el grado de deterioro que el individuo cursa, colaborando con el siguiente paso del diagnóstico, determinar si se trata de un TNC mayor o menor.

De acuerdo con el DSM-V, los criterios para diferenciar un TNC menor de un TNC mayor se basan en la intensidad de los síntomas y la repercusión en la vida funcional del paciente, algunos de los puntos importantes son los siguientes:

- 1.- En el TNC menor las actividades básicas de la vida diaria (AVD) no se encuentran afectadas considerablemente, pues existe un esfuerzo coestásatorio. De esta manera, la independencia aún no ha sido perjudicada. Por el contrario, en el TNC mayor si existe interferencia con las AVD al punto de necesitar asistencia para realizar las tareas complejas.
- 2.- La disminución neuropsicológica evidenciada en los test debe estar dos desviaciones estándares debajo de lo esperado por pruebas validadas o con respecto al funcionamiento normal anterior.
- 3.- Las alteraciones cognitivas no deben estar presentes únicamente en condiciones de delirium y no se atribuyen a la presencia de otros trastornos mentales (como depresión, esquizofrenia, etc)

Por su parte, la guía de referencia de la secretaría de salud establece que además de las consideraciones anteriores, para establecer un diagnóstico de TNC menor, no deben existir las características de demencia o TNC mayor especificadas en la CIE-10.

Si la evidencia sugiere un TNC menor, se debe continuar con el diagnóstico diferencial, utilizando las bases establecidas por Petersen en 2004: 1) DCL amnésico de dominio único, 2) DCL amnésico con afección en múltiples dominios, 3) DCL no amnésico con afección en dominio único, 3) DCL no amnésico con afección de dominios múltiples. (González, 2015)

El trastorno neurocognitivo mayor también se ha clasificado en tres subtipos: 1) Leve, 2) Moderado y 3) Grave. Para diferenciar el grado de severidad se toman en cuenta los tipos de

actividades diarias afectadas, si son únicamente instrumentales se habla de un TNC mayor leve, si las actividades de la vida diaria afectadas son las básicas, corresponde a un TNC moderado y cuando las personas son totalmente dependientes se considera un estado grave. (González, 2015)

La evaluación de la independencia en los pacientes se mide a través de escalas de funcionalidad aplicables a adultos mayores, como el índice de Katz o la escala FAST (Estadificación de la evaluación funcional) (Choreño,2020)



Ilustración 2. Propuestas para el diagnóstico de trastornos neurocognitivos menores y mayores.

Muestra las diferencias en las desviaciones estándar (DE) en las funciones cognitivas y la conservación de las actividades de la vida diaria (AVD) asociadas al grado de deterioro cognitivo. Extraído del manual Diagnóstico y Estadística de los Trastornos mentales V edición, 2015

Exploración física y diferenciación

El resultado de la evaluación mental a través de pruebas neuropsicológicas no es suficiente para establecer un diagnóstico, ya que para tener un juicio clínico objetivo y fundamentado se utilizan adicionalmente otras herramientas, como pruebas de neuroimagen, biomarcadores y factores genéticos.

En la primera línea de atención médica es importante realizar estudios de laboratorio para descartar un declive cognitivo por causas reversibles, tales como deficiencia de vitaminas, uso de fármacos, hipotiroidismo, etc; también se descarta su origen por trastornos mentales como depresión, neoplasias, esquizofrenia. Las pruebas básicas del análisis de sangre incluyen hemograma, volumen de sedimentación globular, niveles de vitamina B12, ácido fólico, hormona estimulante de la tiroides, glucemia y perfil hepático, función renal, virus de inmunodeficiencia humana y otras pruebas de gabinete tal como la resonancia magnética. (Álvarez, 2018)

Neuroimagen

La presentación clínica de los trastornos neurocognitivos es muy variable y dependiendo de la etiología del mismo, son las zonas cerebrales afectadas y su repercusión en las habilidades cognitivas y funcionales.

Dada la necesidad de caracterizar los TNCs, los avances en tecnología y ciencia han desarrollado biomarcadores en neuroimágenes que planean caracterizar las presentaciones de los trastornos mediante la búsqueda de patrones afectados, diferenciados en estructuras y funcionalidad. (del

Pilar, 2018) Además, las técnicas de neuroimagen proveen información acerca de la progresión del daño tisular, un pronóstico de la probabilidad de desarrollar demencias y la diferenciación de causas tratables. (Winbland, 2004)

Dentro de las herramientas más utilizadas en la rutina clínica se encuentra la Tomografía computarizada de cráneo (TAC), la resonancia magnética estructural (RMs), la resonancia magnética de difusión (dMRI), la resonancia magnética funcional (RMf), tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía computada por emisión de fotón único cerebral (SPECT), volumetría cerebral, entre otras. (Rojas, 2016)

La TAC es la herramienta más comúnmente aplicada, pues tiene la capacidad de diferenciar alteraciones cognitivas por causas reversibles y es la más accesible. La RM suele emplearse para la obtención tanto de imágenes estructurales como funcionales, dependiendo del tipo (RMs o RMf). La primera, sirven para visualizar alteraciones en el tejido, como pérdida de neuronas, sinapsis, dendritas, células gliales y vasos sanguíneos, la dimensión de daño por atrofas y daño vascular, mientras que la RMf provee información fisiológica dinámica. (del Pilar, 2018)

Con la RM se han revelado diferencias en el volumen de estructuras corticales entre individuos con una vejez sana y con patologías, principalmente el grado de adelgazamiento en corteza temporal, disminución del volumen cerebral hipocampal y en regiones lobulares, atrofia de la corteza prefrontal y subcortical. (González, 2016)

En cuanto al PET, se usa como herramienta para las primeras etapas de TNC mayor, detecta cambios y mide los depósitos de proteína beta-amiloide y proteína Tau; dicha funcionalidad se ha empleado para predecir la transformación de un TNC menor a un TNC mayor. (del Pilar, 2018)

Ha sido cuestionado el uso de herramientas de neuroimagen para emitir un diagnóstico temprano y predecir el progreso a demencias específicas, sin embargo, en conjunto con las evaluaciones neuropsicológicas incrementa la sensibilidad y favorece la emisión de un diagnóstico acertado. Las técnicas, por su alto costo, se han utilizado para diferenciar principalmente los TNCs por diferentes etiologías, encontrando patrones de afección corroborados en estudios post-mortem. En el siguiente cuadro se muestran algunos hallazgos encontrados, descritos por E. Arana Fernández:

Tabla 1. Principales hallazgos en imagen estructural de las demencias más frecuentes.

Demencia	Hallazgo imagen principal	Papel de la imagen/criterios diagnósticos
Enfermedad de Alzheimer	Atrofia cortical con gradiente parietotemporal, especialmente valorable en formación hipocampal	Recomendado. NINCDS-ADRDA / DSM-IIIIR ²⁰
Demencia vascular	Infartos lacunares múltiples o de grandes vasos. Extensas lesiones de sustancia blanca, mayores a las del envejecimiento normal	Imprescindible. NINDS-AIREN ³¹
Demencia de cuerpos de Lewy Degeneración lobar frontotemporal (demencia frontotemporal)	Atrofia inespecífica Atrofia asimétrica de lóbulos frontales (variedad conductual) o porción anterior de lóbulos temporal (variedades semánticas/afásicas)	Recomendado Consorcio DCL ⁴¹ Recomendado. Consorcio DLF ⁴⁴
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	Primero, restricción de la difusión en ganglios basales, posteriormente en áreas corticales; segundo, hiperintensidades en T2y FLAIR en estas áreas	Recomendado, especialmente útil RM. OMS ⁵¹
Demencia VIH	Atrofia cortical desproporcionada y lesiones de sustancia blanca periventriculares, inhabituales para la edad del paciente	Recomendado. Criterios Academia Americana de Neurología ⁵²
Hidrocefalia crónica del adulto	Dilatación del sistema ventricular, especialmente ventrículos laterales, desproporcionado a los surcos corticales	Imprescindible. Relkin et al ⁴⁸

RM: resonancia magnética; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

(Extraído de E. Arana, 2010)

Biomarcadores bioquímicos

Aunque el diagnóstico de los TNC se hace con base en criterios clínicos, en el campo de la investigación se han estudiado moléculas relacionadas con el deterioro cognitivo. Los estudios de esta categoría se sugieren en segundo o tercer nivel de atención médica, con fines de investigación.

Los cambios bioquímicos como biomarcadores se relacionan con procesos de deposición de proteínas, estrés oxidativo, muerte celular o inflamación que generan el daño cognitivo. Las moléculas alteradas en pacientes con TNC son generalmente la proteína Tau y la beta-amiloide en su forma de 42 aminoácidos (A β 42). Se ha visto que, dependiendo de la etiología del TNC es el comportamiento de dichas proteínas, que pueden ser medidas en líquido cefaloraquídeo (LCR) o en estudios de neuroimagen. (Winblad, 2004)

La caracterización fisiopatológica de la enfermedad de Alzheimer afirma la presencia de placas de A β y/o ovillos neurofibrilares constituidos por proteína tau; con base en esto, los biomarcadores en LCR encuentran niveles altos de la proteína tau (fosforilada y total) y la proteína neurofilamento ligero, a diferencia de la A β 42, presentando niveles bajos. En la demencia frontotemporal, por el contrario, la proteína Tau está elevada inespecíficamente. (Albert, 2011)

Es importante destacar que el comportamiento de las proteínas por separado puede ser similar en otros trastornos neurodegenerativos, de manera que la combinación de los dos biomarcadores aumenta la certeza del diagnóstico con una relación estrecha entre el daño neuronal y sináptico y la medición de tau. (Albert, 2011)

En cuanto al estudio de biomarcadores de inflamación, las investigaciones siguen en curso, hasta ahora la medición citológica y citoquímica da indicios de un diagnóstico orientado a enfermedades inflamatorias. Por otro lado, el estrés oxidativo es un fenómeno que contribuye ampliamente al deterioro mental, pero los biomarcados son difíciles de establecer.

Capítulo 3. Factores de riesgo

Los trastornos neurocognitivos son enfermedades multifactoriales y sindrómicas, por lo que resulta difícil establecer una evidencia concluyente sobre los factores de riesgo que repercuten seriamente en el desarrollo de los mismos. Los hallazgos observacionales han determinado factores modificables y no modificables, con base en la investigación epidemiológica; sin embargo, los estudios son de tipo correlacional por lo que se limitan a no poder distinguir la causa del efecto ni los factores de confusión que inducen la presencia de una asociación. (Kuzma; 2018)

Los factores de riesgo estudiados hasta la fecha pueden clasificarse en sociodemográficos (estilo de vida, nivel educativo, edad sexo, etc.), factores genéticos y factores vasculares (presencia de diabetes hipertensión, accidente cerebrovascular, etc.).

Sociodemográficos

Edad

Como se ha mencionado anteriormente, la edad representa uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de los TNCs, con edad de aparición promedio de 60 años, esta prevalencia a esta edad es del 4%, doblando la cifra cada 5 años; (Prince, 2013) en adultos de 85 años, se reporta un 38% y en los mayores de 90 del 43%. Hay que destacar que la edad avanzada no constituye por sí sola un factor determinante para el desarrollo, pues los TNCs no son parte de un envejecimiento saludable, sin embargo la probabilidad de cursar por un estado patológico incrementa con los años. (Fisher; 2010)

Sexo

En cuanto al sexo, los estudios epidemiológicos indican que las mujeres son más afectadas por los TNCs que los hombres, con una prevalencia de 10% más. Algunos autores atribuyen este hecho al predominio de mujer de más de 60 años en la población, además de alcanzar una esperanza de vida superior a los hombres. Los componentes que contribuyen al deterioro cognitivo como la presencia de comorbilidades y factores psicoafectivos, también perjudican la salud principalmente de las mujeres. (Bosch, 2017)

Estadísticamente, los TNCs más frecuentes son por enfermedad de Alzheimer, con evidencia de que las mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollarla en edad adulta. El estudio Framingham evaluó una población de 2611 individuos sin deterioro cognitivo a través de 20 años, indicó que el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer en mujeres superó casi el doble del porcentaje (6.2% y 12% respectivamente). Para otro tipo de enfermedad causante de TNC mayor obtuvieron el mismo comportamiento (10.9% y 19%). (Podcasy, 2016)

Por otro lado, en el TNC de tipo vascular y por cuerpos de Lewy los análisis de autopsias muestran mayor incidencia en hombres del 6% y casi el triple respectivamente, sin importar la edad de aparición.

Evidencias en cuanto a la progresión del trastorno indican que la vulnerabilidad neurobiológica en mujeres posmenopáusicas es uno de los aceleradores importantes; los niveles reducidos de la hormona estradiol en etapas avanzadas de la vida de mujeres está relacionado con los déficits del metabolismo cerebral y patologías vasculares, incrementando los factores de riesgo para el desarrollo de TNCs. (Podcasy, 2016)

Otro factor diferencial entre hombres y mujeres, es la cantidad de microglía, pues algunos estudios afirman que las mujeres tienen más células de este tipo desde la adolescencia, etapa de la vida en que las fluctuaciones hormonales y emocionales incrementan primero en las mujeres. Además, la relación del sexo femenino con la depresión es importante, pues los primeros tratamientos para TNC se centran en los inhibidores de la recaptación de la serotonina, mostrando una disminución de la acumulación de placas seniles y una posible mejora del estado cognitivo.

Aunque no hay resultados contundentes que señalen un mayor riesgo de desarrollar demencia en mujeres, la presencia de los factores mencionados apunta a una probable vulnerabilidad a desarrollar un TNC, especialmente tipo Alzheimer.

Nivel educativo

Algunos autores han discutido el impacto de los años de estudio sobre el riesgo de padecer un TNC, con el fundamento de la reserva cognitiva. Sin embargo, otros ponen en duda este hecho por la implicación socioeconómica que desfavorece a los grupos de estratos bajos a tener acceso a la atención primaria en salud. (McDowell, 2007)

La hipótesis de la reserva cognitiva señala que la educación puede ejercer efectos sobre la sinapsis y vascularización cerebral, con cambios en la estructura que protegen al cerebro de una degeneración rápida, ya sea mediante un proceso adaptativo, al incrementar las vías alternas de respuesta cognitiva o bien, con una reserva de circuitos cerebrales que incrementa el umbral para la presentación de la sintomatología clínica de demencia. (Díaz, 2010)

Apoyando los efectos de la hipótesis, en diferentes análisis bibliográficos, como lo hicieron Beydom y sus colaboradores, han encontrado una asociación de las personas con mayor alfabetización y un riesgo menor de demencia. (Beydoun, 2014)

En un estudio realizado por Nan-Tsing Chiu (2004), los hallazgos indican que un alto nivel educativo funciona como factor que incrementa el flujo sanguíneo en áreas específicas del cerebro, lo que se traduce en la tardía presentación de los síntomas de la demencia tipo Alzheimer, favoreciendo la densidad sináptica en el cerebro.

La caracterización de las fallas sinápticas presentes en estados cognitivos deteriorados indican una disminución de la transmisión cerebral, por lo que los investigadores proponen que la educación puede generar una reserva cerebral aumentando la densidad sináptica especialmente en el neurocortex. Estudios realizados en animales, demuestran que la estimulación temprana genera un incremento en el peso del cerebro adulto, así como la cantidad de procesos neuronales. (Nan-Tsing Chiu, 2004)

A pesar de que no atribuyen la baja educación a la progresión del TNC, el incremento en la perfusión neuronal y la estimulación comprobada por neuroimagen pueden jugar un papel protector para el desarrollo de una TNC mayor; aunado a esto, la reserva cognitiva es un factor potencial para retrasar la edad de aparición.

Estilo de vida

En el área de investigación sobre los factores de riesgo modificables, se ha establecido que el estilo de vida contribuye a la salud del cerebro de diferentes maneras; llevar a cabo una vida activa mental y socialmente, dieta equilibrada y el ejercicio físico pueden ser de ayuda para reducir el riesgo de presentar un TNC.

En cambio, el tabaquismo, consumo de alcohol y una alimentación rica en grasas saturadas generan un ambiente cerebral susceptible para la presentación de TNC de cualquier tipo, sin importar el sexo. (Podcasty, 2016)

Actividad física.

Hay investigadores que plantean la obesidad y la inactividad física como un factor influyente en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, estimando que hasta la mitad de los casos de demencia se ven condicionados por la inactividad. Estudios de neuroimagen han revelado que las personas que llevan a cabo actividad física a temprana edad, tienen una reducción del deterioro cognitivo en comparación con los que no realizaron ejercicio físico. (Castro, 2018)

Varios metaanálisis confirman un pequeño pero significativo, valor de la actividad física sobre la prevención de los daños cognitivos a largo plazo; además, este aspecto se encuentra estrechamente relacionado con los aspectos vasculares y metabólicos de los individuos, pues reduce el riesgo de padecer una enfermedad que comprometa la salud y ejerza un efecto aditivo en los factores de riesgo para los TNC.

Apoyando esta postura desde un enfoque bioquímico, se considera al ejercicio físico como un desencadenante de reacciones benéficas, como lo es la regulación de factores de crecimiento neurotróficos y vasculares, que son capaces de estimular la neurogénesis, angiogénesis y plasticidad sináptica del hipocampo y otras áreas corticales. Otra ruta metabólica implicada en la actividad física es la generación de endorfinas que mejora el estado anímico y disminuyen la probabilidad de padecer depresión. (Yhe et. al; 2017).

A pesar de los estudios favorables, aún hay resultados contradictorios en torno a este factor que no concluyen un efecto benéfico del ejercicio físico sobre el deterioro cognitivo, principalmente en estudios controlados aleatorios sobre entrenamiento aeróbico; por ejemplo, el ensayo que llevó a cabo Lamb y su equipo sobre un programa de ejercicio estructurado para pacientes con enfermedad de Alzheimer, no mostró un resultado significativo en la mejora de la calidad de vida. (Lamb, 2018)

La poca evidencia confirmatoria sobre la seguridad de la actividad física como mejora cognitiva en pacientes con TNC no descarta la implementación de rutinas como terapia alternativa, surgiendo así un nuevo enfoque que promete una mejora al menos en síntomas neuropsiquiátricos.

Tabaquismo

El tabaquismo, es un factor de riesgo que ha mostrado una relación con la demencia en diversos estudios tanto clínicos como de tipo observacional y metaanálisis. Durazzo, junto con sus colegas, encontraron en la literatura una asociación significativa entre el tabaquismo y el padecimiento de Alzheimer, mostrando un mayor riesgo en los pacientes que han fumado en su vida o lo hacen actualmente. La neuropatología explica que la relación se basa en la promoción del estrés oxidativo en el cerebro por el tabaco, influyendo en la patología por beta-amiloide y proteína Tau. (Durazzo, 2014)

El estudio realizado por Sonnen et. al. demostró la implicación del tabaquismo sobre el estrés oxidativo a nivel sistémico; observaron mediante autopsias de cerebros la generación de daño por radicales libres sobre las neuronas corticales en pacientes con enfermedad de Alzheimer y fumadores actuales, provocando un peor estado cognitivo en la enfermedad; los autores sugieren que fumar causa un efecto aditivo sobre los factores de riesgo para el desarrollo de algún TNC. (Sonnen, 2009)

Vasculares y metabólicos.

Las enfermedades cardiovasculares y metabólicas son consideradas el tipo de afección predominante en la población mundial, representando las primeras causas de morbilidad y mortalidad; además de ello, son un importante factor de riesgo para el desarrollo y progresión de trastornos neurocognitivos. (Samieri et. al; 2018) Dentro de este aspecto, se consideran un factor de riesgo modificable, pues se relacionan con el estilo de vida, de manera que su control y detección favorecería la disminución de las complicaciones de otras comorbilidades. (Beydoun et. al; 2014)

En los años recientes, las investigaciones que relacionan las enfermedades vasculares y metabólicas con el deterioro cognitivo, encuentran evidencia de la influencia en las células cerebrales que apoya la relación entre la presencia del factor de riesgo y la probabilidad de tener deterioro cognitivo.

Estudios han comparado la incidencia de TNC en pacientes con hipertensión, diabetes, dislipidemia y cardiopatías, encontrando una relación de al menos 50% con disfunción cognitiva. (Fernandez et. al; 2008). Dentro de las funciones afectadas son las habilidades visuoespaciales, velocidad y coordinación motriz. Los mecanismos por los que se relacionan dichos factores con el TNC son muchos, pero de manera general se ha planteado que existen cambios en las paredes vasculares cerebrales, en el suministro de oxígeno y glucosa, así como una disminución de neurotransmisores responsables del proceso cognitivo. (J. Mirabel et. al;2010)

Las enfermedades más fuertemente vinculadas con el riesgo de TNC son la diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, entre otros. (Vogelgsang et. al; 2018)

Factores genéticos

Los factores de riesgo genético se asocian generalmente con TNCs de etiologías específicas, por ejemplo, la más común es la enfermedad de Alzheimer. Para esta etiología, se han encontrado genes asociados con un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad, como son APOE con sus respectivos alelos (E1, E2, E3 y E4) y PSEN1, que se encuentra mutado en algunos casos de Enfermedad de Alzheimer de inicio tardío. (Carvajal, 2016)

El alelo del gen APOE que se ha asociado con un riesgo incrementado de padecer la enfermedad es el E4, principalmente de manera homocigota; la presencia de un alelo E4 incrementa tres veces el riesgo de la enfermedad de Alzheimer, mientras que ambas copias del mismo alelo llegan a representar un riesgo 15 veces mayor. Otras formas comunes del gen APOE son los alelos E2 y E3, quienes representan menor probabilidad o riesgo de desarrollar Alzheimer en la edad adulta. (Genis et. al; 2018)

Es importante destacar que estos factores no son determinantes para el desarrollo de un TNC mayor, sin embargo representan una fuerte predisposición al desarrollo incluso en edades más tempranas. (Reyna et. al; 2014)

Capítulo 4. Fisiopatología

Considerando que los trastornos neurocognitivos son enfermedades sindrómicas, podemos afirmar que existen múltiples mecanismos involucrados en la degeneración neuronal que conllevan a un deterioro de las funciones cognitivas.

Algunas hipótesis están orientadas al diagnóstico de TNC de etiologías específicas, como la enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal, Parkinson, etc. Sin embargo, en todos los trastornos existe una degeneración y pérdida de componentes celulares y proteicos, además de un ambiente citotóxico (Tapia, 2016)

Placas de péptido beta amiloide.

Una de las hipótesis ampliamente estudiadas para describir la fisiopatología del TNC por enfermedad de Alzheimer fue la del péptido amiloide; los primeros en describirla fueron Hardy y Higgins en 1992. Ellos propusieron que la acumulación del péptido A β en el cerebro era la causa de la enfermedad, apoyado por mutaciones encontradas en los genes que codifican para la proteína precursora amiloide (APP) y en las enzimas que la procesan. (Ricciarelli, 2017)

Es importante saber que la APP se codifica por un gen ubicado en el cromosoma 21, por lo que las primeras observaciones se hicieron en individuos con síndrome de Down, quienes presentaban un declive cognitivo después de los 30 años y una acumulación del péptido beta-amiloide. Dicha proteína es producida y ensamblada en la membrana, con dominio extracelular, intracelular y transmembranal; existen al menos 8 isoformas que difieren en la porción transmembranal y en la

cantidad de producción de beta-amiloide. Se ha propuesto su participación como factor de crecimiento o receptor de membrana acoplado a proteínas G. (Bernhardi, 2005)

Una vez que la proteína APP ha sido ensamblada en la membrana, es cortada por enzimas llamadas secretasas mediante dos vías, amiloidogénica y no amiloidogénica. El proceso más común es la escisión no amiloidogénica, en el que la gamma-secretasa que corta la proteína en la parte extracelular generando péptidos solubles de alrededor de 695 aminoácidos; la parte integrada a la membrana es escindida por gamma-secretasa, liberando la porción carboxilo terminal que será degradada por vesículas lisosomales. (Bernhardi, 2005)

Por otra parte, y la que se relaciona con el proceso patológico, es la vía amiloidogénica, en donde participan las enzimas β -secretasa y gamma-secretasa; en este procesamiento, la β -secretasa corta APP y genera un fragmento largo soluble (sAPP-beta) y el fragmento carboxilo de 99 aminoácidos anclado a la membrana; está porción es escindida por gamma secretasa, formando el péptido β A con solubilidad limitada, más hidrofóbico y fibrillogénico. El corte de las enzimas es tan impreciso que da lugar a una heterogenicidad en el péptido amiloide, ya sea 40 o la más tóxica, de 42 aminoácidos. (Kirouac, 2017)

La agregación del péptido β A en la región extracelular se lleva a cabo por un ensamblaje de dos fases, nucleación y elongación. En la primera fase, Beta-amiloide pasa de una conformación de alfa helice a beta-plegada, dando lugar a un producto intermedio de entre 8-70 KD. Posteriormente, la acumulación de beta-amiloide en el espacio extracelular da lugar a la elongación de los oligómeros intermedios hasta formar fibrillas que se depositan en las neuronas. A pesar de que el estudio del ensamblaje y agregación ha sido difícil, diversos estudios han llegado a la conclusión de que los oligómeros intermedios de beta-amiloide son los más citotóxicos, con evidencia que sugiere su efecto sobre la neurotransmisión y la sinapsis. (Estrada, 2017)

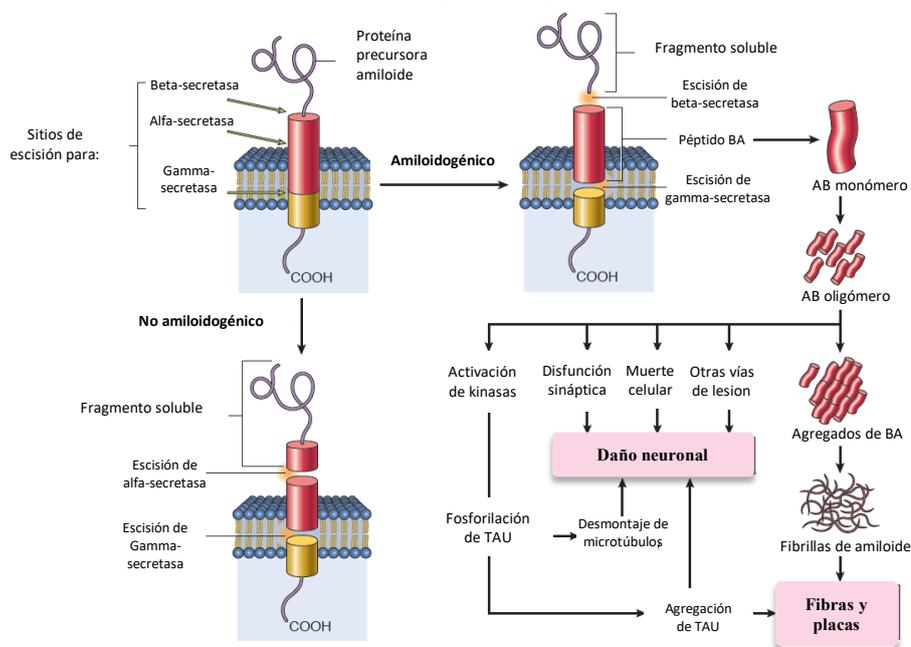


Ilustración 3. Vías de procesamiento de APP.

La proteína precursora amiloide es escindida mediante dos vías: Amiloidogénica y no amiloidogénica. En la vía no amiloidogénica participa la enzima gamma y alfa-secretasa, produciendo un fragmento de APP soluble; por otro lado, la vía amiloidogénica, participa además la beta-secretada, produciendo un fragmento pequeño soluble y el péptido beta-amiloide, quien forma oligómeros y se agrega en el cerebro formando pacas. Esto conduce a la activación de quinasas, muerte celular y disfunción sináptica que finaliza con el daño neuronal. Extraído de: Robins, <https://bit.ly/3zc6fGA>, traducción propia.

Las concentraciones que favorecen la fibrilación de beta-amiloide se relacionan con el proceso de degradación proteolítica que regula la cantidad y el tiempo de producción. Las principales enzimas encargadas de este proceso son por Neprisenina (NEP) e IDE, además de catepsina-D y BACE1. Diversos estudios han encontrado una disminución de NEP en el LCR en pacientes con enfermedad de Alzheimer de inicio temprano. La IDE, por su parte, tiene una regulación mitocondrial y su localización está en función del requerimiento de glucosa en cerebro, por lo que las zonas más dañadas son aquellas con un requerimiento y metabolismo energético menor. (Morelli, 2016) y (Estrada, 2017)

En la enfermedad de Alzheimer, la acumulación anormal de las placas A β , llamadas placas seniles, requiere de la liberación al espacio extracelular por medio de cuerpos multivesiculares asociados con exosomas, pues el procesamiento de escisión se realiza en el interior celular. Las vesículas por las que se libera el péptido están asociadas a procesos de eliminación de proteínas arcaicas y transmisión de patógenos. Estudios de inmunohistoquímica en autopsia de cerebros de pacientes con EA y Parkinson han tenido acumulación de proteínas exosomales cerca del péptido amiloide, lo que sugiere la participación de los complejos exosomales de los multivesículas en la formación de las placas. (Rajendran, 2006)

La afinidad de las proteínas de los exosomas con los lípidos de balsa de la membrana hacen posible la incorporación del péptido, además de que se ha demostrado la activación de beta-secretasa en los proteoliposomas. Además, la forma soluble de beta-amiloide se intercambia hacia la circulación a través de la BHE, mediada por receptores de lipoproteína de baja densidad relacionado a proteínas (LRP) y receptores de productos terminados de glicosilación avanzada (RAGE). Así, el daño o anomalías en la vasculatura cerebral pueden afectar las concentraciones patológicas del péptido. (Rajendran, 2006)

Hasta ahora, no está definida con certeza las causas del mal procesamiento amiloidogénico y la acumulación del péptido amiloide sin embargo, grandes estudios han relacionado la presencia de mutaciones en los genes de las enzimas que modifican las regiones de corte, además de la presencia del gen APOE que repercute en la APP. (Rajendran, 2006)

Aunque no en todos los TNCs mayores es evidente la formación de placas seniles, en el TNC mayor de tipo Alzheimer, la más frecuente, es una característica ampliamente estudiada que ayuda al diagnóstico diferencial; en otros tipos de TNC mayor como la demencia con cuerpos de Lewy y la enfermedad de Parkinson que puede encontrarse en menor proporción y presencia de las placas seniles, con diferentes estructuras afectadas. (von Bernhardi, 2005)

La acumulación del péptido amiloide en el cerebro es apenas el inicio de la patología neurocognitiva; a través de los años se han estudiado los efectos de esta alteración proteica en el ambiente cerebral. Algunos de los efectos patogénicos de la acumulación de BA es 1) interacción con la membrana celular, 2) Desregulación del ciclo celular, 3) deterioro de sistemas degradativos autofágicos y lisosomales, 4) alteración de la homeostasis de calcio, 5) disminución del metabolismo cerebral, 6) activación de la reacción inflamatoria 7) disminuye la perfusión y dificulta el contacto sináptico entre neuronas. (Morelli, 2016)

Proteína TAU

La proteína Tau es codificada por un gen del cromosoma 17, es una proteína hidrofílica, flexible y móvil y abundante en la parte axonal de las neuronas. Consta de 3 dominios, N-terminal con propiedades ácidas, C-terminal básico y una parte central rica en prolina. La función principal de Tau es dar estabilidad al citoesqueleto mediante la unión a los microtúbulos por los dominios repetidos R1-R4. (Cárdenas et. al; 2012)

El citoesqueleto interviene en los mecanismos de transporte de nutrientes y señales eléctricas de las neuronas. Sin embargo, las modificaciones postraduccionales de la proteína Tau pueden ocasionar una fosforilación, reduciendo la afinidad hacia los microtúbulos celulares.

El estado de fosforilación de Tau depende del equilibrio entre las proteínas quinasas y las fosfatasas; en estados patológicos, P-Tau presenta una predisposición de autoensamblarse con estructura beta plegada en forma de filamentos helicoidales pareados y por ende, una agregación intracelular (ovillos neurofibrilares). La disminución en la unión de Tau a los MT genera inestabilidad en el citoesqueleto, alterando la comunicación axonal. (Kirouac, 2017)

Algunos autores consideran la formación de los ovillos neurofibrilares (NFTs) como mecanismo neuroprotector al capturar P-Tau, quien ocasiona una ruptura microtubular. A pesar de dichas consideraciones, la agregación de tau con el tiempo disminuye la capacidad de secuestro de P-Tau, por lo que la red microtubular se ve altamente afectada. La presencia de los NFTs se relaciona directamente con la severidad del daño neuronal en TNC. (von Bernhardi, 2005)

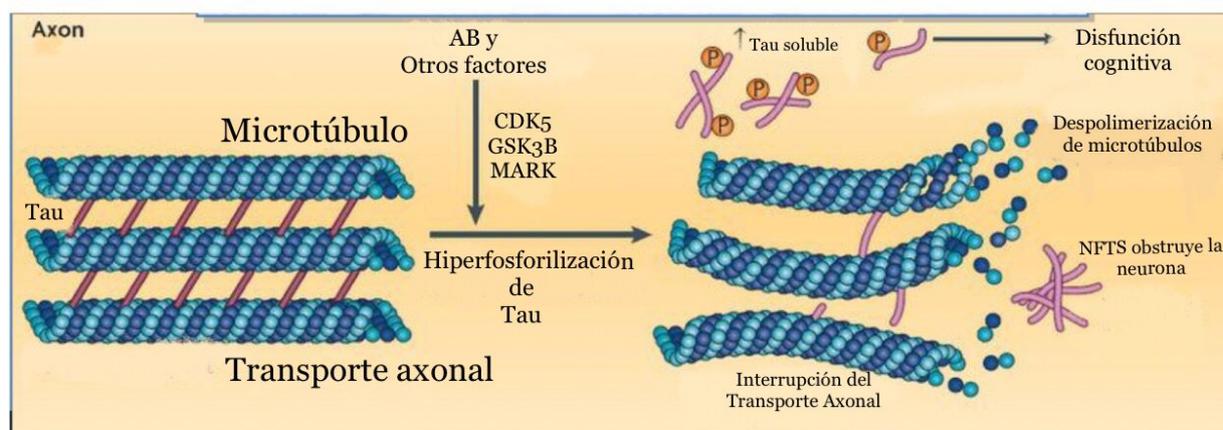


Ilustración 4. Fosforilación de la proteína TAU

Las quinasas CDk5, GSK3B, MARK entre otros, inducidos por las placas de Beta-amiloide fosforilan la proteína Tau, de forma que se vuelve más soluble y se desensambla de la proteína motora de los microtúbulos; esto provoca la despolimerización por desestabilización de los microtúbulos de las membranas y favorece la producción de ovillos neurofibrilares e interrupción del transporte axonal. Extraído de Das, 2018

Cambios sinápticos.

La disminución de las capacidades cognitivas había sido atribuida únicamente a la muerte y degeneración celular en las diferentes áreas del cerebro a causa de la agregación amiloide, sin

embargo, tras años de estudios clínicos se observó que la pérdida de componentes cerebrales da lugar a cambios en la actividad sináptica en pacientes.

De esta forma surge la primera teoría que relaciona los cambios sinápticos con la patología de TNC mayores, estudiada principalmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Los procesos degenerativos se dan en regiones como el hipocampo, córtex frontal, parietal y temporal, (Ilustración 3) en casos tempranos en el giro cingulado y corteza entorrinal. (ilustración 4)

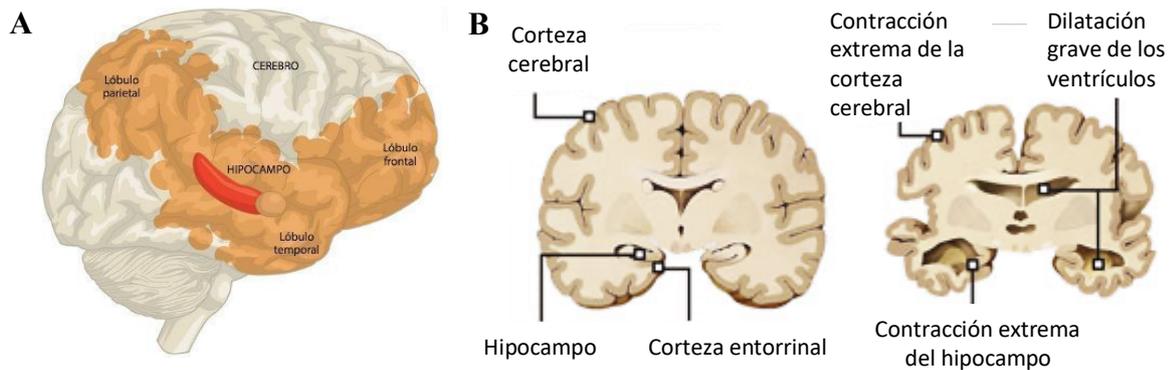


Ilustración 5.-Estructuras anatómicas degeneradas en enfermedad de Alzheimer.

A Se muestra de lado izquierdo la estructura cerebral con vista lateral los lóbulos principalmente afectados en la enfermedad de Alzheimer. **B** Se muestran dos imágenes de un corte frontal cerebral, señalando las estructuras involucradas en la patología de Alzheimer, en la parte derecha se ejemplifica un cerebro sano, mientras que en la parte izquierda se trata de un cerebro con Alzheimer. Extraído y modificado de la red.

La acetilcolina es un neurotransmisor con funciones en la plasticidad neuronal, conectividad de redes neuronales, promueve la vasodilatación y perfusión cerebral e interviene en procesos de aprendizaje y memoria. Los receptores nicotínicos alfa7 están involucrados en procesos antiinflamatorios y neuroprotectores, mediante la activación de PI3K-A, moléculas antiapoptóticas como bcl2, disminución de GSK3 y del NFKB; así mismo, los receptores alfa7 activa la potenciación neuronal de largo plazo en el hipocampo. (Harald Hampel, 2018)

En la hipótesis hipocolinérgica hay una disminución de la actividad del neurotransmisor debido a la pérdida neuronal encabezada por la patogénesis de BA que da lugar a un desequilibrio en el sistema colinérgico, con un fallo en las redes neuronales de tipo neuroquímico y estructural.

El fallo estructural se centra en la pérdida de neuronas colinérgicas en las diferentes áreas de cerebro y en la presencia de lesiones presinápticas que disminuyen la cantidad de receptores muscarínicos y nicotínicos. En los receptores muscarínicos (M1) de neuronas postsinápticas, hay una disfuncionalidad, mientras que en las neuronas presinápticas (M2) hay disminución del receptor. En la siguiente ilustración se muestra el proceso normal de señalización colinérgica, involucrando los principales receptores en las neuronas presinápticas y postsinápticas. (Harald Hampel, 2018)

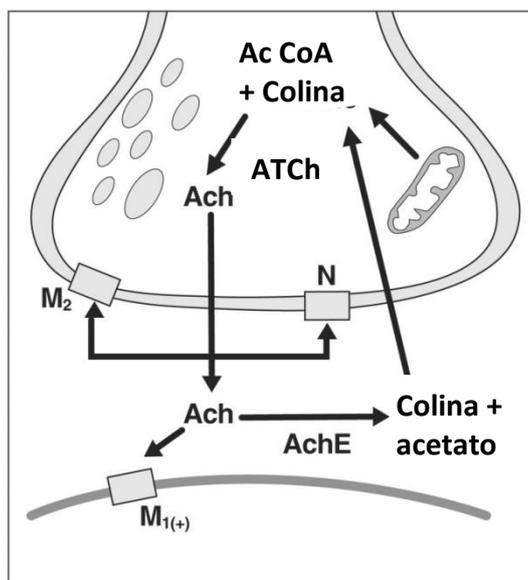


Ilustración 6. Sinápsis colinérgica.

A partir de la Colina, la acetil coenzima A (AcCoA) junto con la colina acetiltransferasa (ATCh) sintetizan la acetilcolina (ACh); este neurotransmisor se libera al espacio sináptico y activa el receptor M1, transmitiendo la señal neuronal. Posteriormente, la acetilcolina que se encuentra en excesos, es degradada por la acetilcolinesterasa (AChE) produciendo colina y acetato, que serán recapturados para iniciar el ciclo nuevamente. Extraído de Hampel et. al, 2018

Por otra parte, el fallo neuroquímico se relaciona con la disminución de acetilcolina (ACh), acetilcolinatransferasa (AChT) y acetilcolinesterasa (AChE) por efecto de las placas neuríticas y los ovillos neurofibrilares, quienes ocasionan una lesión e interrupción en la señalización colinérgica en áreas corticales y límbicas principalmente. La disminución de las enzimas que sintetizan ACh provoca un agotamiento colinérgico que promueve mecanismos proinflamatorios agudos y una retroalimentación de la agregación de las placas de BA. (Harald Hampel, 2018)

Además de las repercusiones en la memoria, aprendizaje y plasticidad celular por la desregulación del sistema colinérgico, hay una pérdida del control vasomotor del cerebro, alterando el transporte de proteínas por el LCR a través de la BHR. La activación del receptor alfa7 facilita la liberación de glutamato, generando alteración sináptica.

La desregulación colinérgica no es exclusiva de la enfermedad de Alzheimer, pues se han encontrado alteraciones en pacientes con demencia por cuerpo de Lewy, en donde la degeneración neuronal es más grave a nivel cortical que en la enfermedad de Alzheimer, así como en pacientes con Parkinson, con demencia frontotemporal, entre otras. (Harald Humprel, 2018)

Glutamato.

El glutamato es el neurotransmisor de tipo excitatorio más abundante en el sistema nervioso central, se localiza principalmente al interior de las células y dentro de sus funciones principales se encuentra la supervivencia neuronal a través de la activación de factores de transcripción, bloqueo de la apoptosis por la vía PUMA, suprime la función de las caspasas, además de favorecer la plasticidad sináptica interviniendo en los mecanismos de memoria y aprendizaje.

La cantidad extracelular de glutamato se encuentra regulada por receptores ionotrópicos activados por ligando (iGluR), especialmente por el N-metil D-aspartato (NMDAR). En los trastornos neurocognitivos mayores se ha encontrado en cerebros post mortem una actividad desregulada de glutamato, con efectos excitotóxicos. Hay evidencia de una disminución del transporte de

glutamato, pérdida del transportador vesicular de glutamato (vGluT) y del transportador de aminoácidos excitatorios (EAAT2). (Rui Wang, 2018)

Aunque no se ha dilucidado con certeza la causa de la alteración glutamatérgica, en estudios realizados en las últimas décadas revelan que BA altera del sistema de captación/reciclaje de glutamato, además de reducir la expresión de proteínas presinápticas que participan en la liberación de los neurotransmisores. Otro efecto de BA es la desregulación de los canales de calcio, que favorecen la despolarización de la membrana mediada por NMDAR, quien es más permeable a Ca^{2+} . Así, la BA genera corrientes sinápticas elevadas y un flujo prolongado en neuronas postsinápticas del neurotransmisor excitatorio. (Rui Wang, 2018) En la ilustración 7 se observa la señalización desregulada del glutamato en un caso particular de Parkinson.

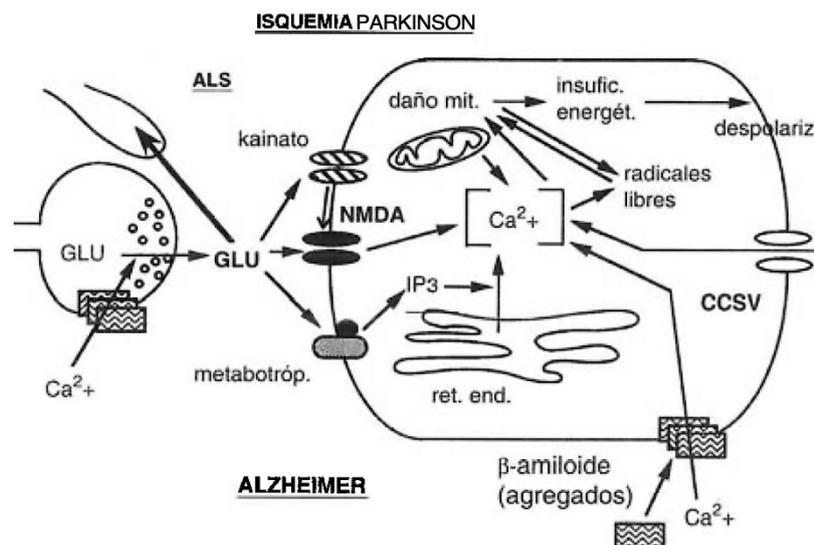


Ilustración 7. Mecanismo de la sinápsis glutamatérgica en el TNC.

El aumento en la concentración de Ca^{2+} liberado desde la terminal presináptica, sobreactiva los receptores de glutamato: NMDA, Kainato y los metabotrópicos. Posterior a esto, el segundo mensajero activado por los receptores metabotrópicos IP3, libera Ca^{2+} y junto con la entrada mediada por las placas de beta-amiloide, la concentración interna de este ion genera toxicidad, favoreciendo la producción de radicales libres, deficiencia mitocondrial y mayor despolarización membranal, potenciando excitotoxicidad. (Extraído de TapiaR., 1998)

Estrés oxidativo

Con el tiempo, va acumulándose una mayor disfunción a nivel mitocondrial y no puede mantenerse un buen equilibrio entre el metabolismo aerobio y el anaerobio, desencadenándose una serie de fenómenos que incluyen mecanismos de reentrada en el ciclo celular, hiperfosforilación de la proteína tau o acumulación de β -amiloide, el cual potencia aún más el metabolismo anaerobio, desarrollándose un bucle de retroalimentación positiva. La consecuencia de todo este proceso sería el fallo neuronal y los procesos degenerativos. (Lena, 2019)

A favor de esta teoría, el descubrimiento de que en la EA se da una caída en el gasto metabólico celular y las mitocondrias se encuentran distorsionadas, apoya la teoría del estrés oxidativo. También se ha encontrado fallo en la función de tres enzimas mitocondriales: complejo piruvato deshidrogenasa, alfa cetoglutarato deshidrogenasa y citocromo oxidasa. (Gómez, 2018)

Capítulo 5. Tratamiento farmacológico

Hasta la fecha, los trastornos neurocognitivos son enfermedades incurables, no se ha encontrado un fármaco con evidencia clínica que pueda detener o curar el progreso de degeneración en los TNC de forma significativa. A causa de esto, el tratamiento se ha basado en la disminución de los síntomas que causa la patología.

En primera instancia, el tratamiento que se proporciona a los individuos con TNC menor es de tipo no farmacológico, modificando factores como estilo de vida, ejercicio, dieta y disminución de riesgos vasculares. Una vez que el TNC progresa a un estadio mayor y con resultados poco eficientes de la terapia conductual, la prescripción de fármacos se hace necesaria.

Con el fin de controlar los efectos adversos y los cambios en el organismo al administrar un nuevo fármaco, se debe considerar la supervisión por cuidadores primarios antes de iniciar la prescripción de medicamentos que controlen los síntomas del TNC mayor; esta debe tener un seguimiento por el médico responsable e incluir una valoración cognitiva para monitorear la respuesta al fármaco (López, 2015) .

Existen dos tipos de fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de TNC, los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACHÉ) y los moduladores de la respuesta glutamatérgica (NMDA).

Inhibidores de la acetilcolinesterasa.

A partir de la influencia del déficit del sistema colinérgico sobre el estado cognitivo de los individuos con TNC, el tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACHÉ) ha sido aprobado por la FDA desde el 2005, mejorando los niveles de acetilcolina en el cerebro dosis-dependiente, el mecanismo de los IACHE consiste en retrasar la inactivación de la ACh posterior a su liberación sináptica, mejorando los efectos en beneficio de los individuos. (Alpizar,2003) Esto permite establecer a los fármacos IACHÉ como tratamiento primario de pacientes con TNC mayor que presenten un deterioro cognitivo de leve a moderado. (Winslow, 2011)

Los fármacos IACH más usados incluyen la Rivastigmina, Galantamina y Donepezilo, con evidencia que asegura una mejora en el funcionamiento cognitivo, evaluado a través de las escalas como MMSE y ADAS-Cog. La mejora cognitiva ha sido significativa sólo en individuos que cursan por un estado leve a moderado de TNC mayor, a diferencia de los pacientes con TNC menor, en los que no hay suficientes estudios que demuestran una ralentización de la progresión y mejoría significativa del estado cognitivo. (Szeto y Lewis, 2016)

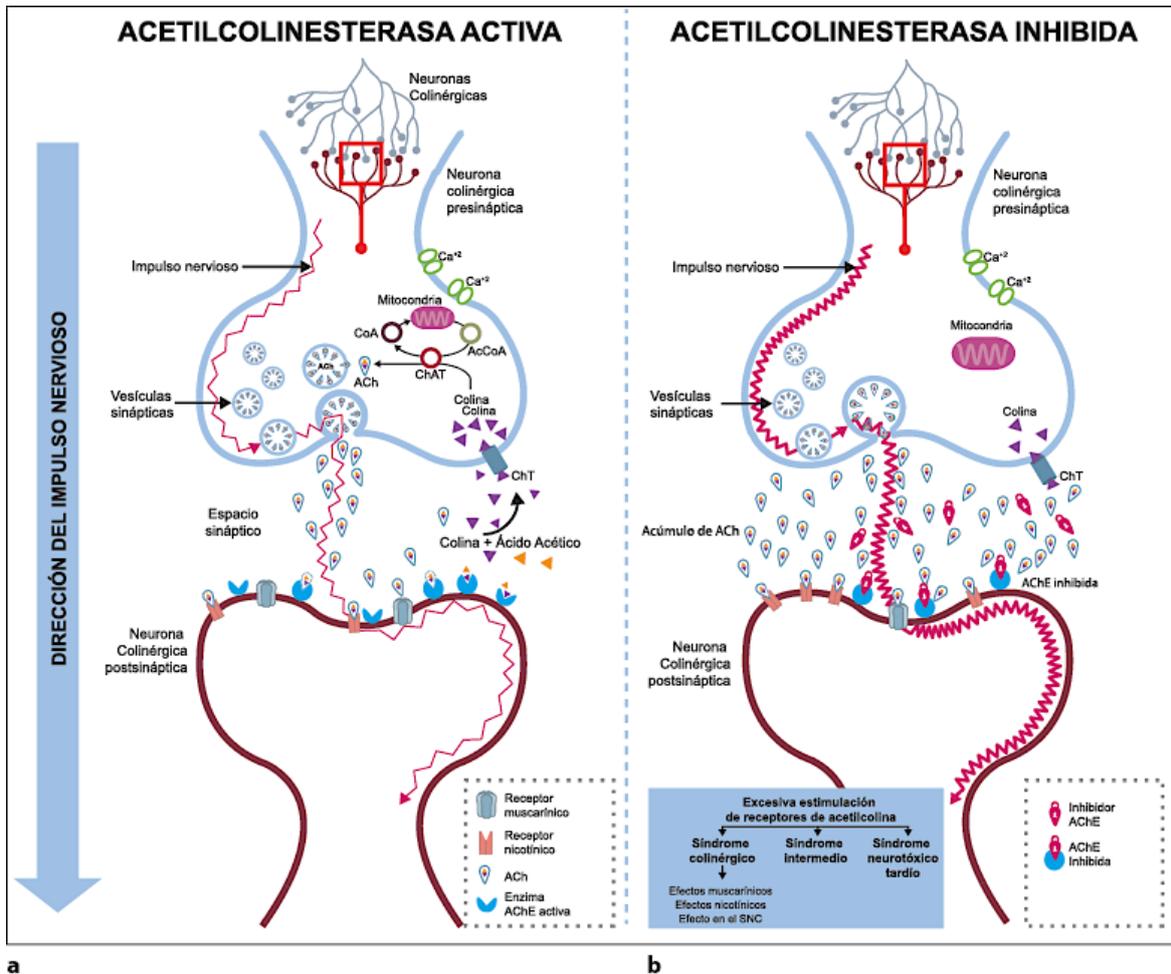


Ilustración 8. Función de los IACHE en la transmisión colérgica.

A) Se ejemplifica el mecanismo de acción cuando la enzima acetilcolinesterasa se encuentra activa. B) Muestra el impulso acelerado debido al bloqueo de la actividad de la enzima acetilcolinesterasa. Abreviaturas: AchE: Acetilcolinestasa, ACh: acetilcolina, Ca²⁺: Ion calcio, CoA: enzima acetiltransferasa, AcCoA: Acetil coenzima A, ChAT: Enzima colinaacetiltransferasa. ChT: Transportados de colina. (Extraído de Caro y Forero, 2020)

Rivastigmina

La Rivastigmina tiene un efecto con actividad inhibitoria dual, sobre acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa. Algunas investigaciones proponen que dicho efecto tiene un potencial terapéutico en pacientes con demencias subcorticales, adicionando mejoras tanto cognitivas como conductuales. Los avances en este tipo de TNC mayor se apoyan en estudios clínicos que evalúan la puntuación de la enfermedad en pacientes con terapia medicamentosa que incluye rivastigmina, observando una mejora significativa principalmente en el funcionamiento ejecutivo. (kandiah, 2017)

La AChE se encuentra mayormente en neuronas y axones, mientras que la BuChE se expresa en células gliales cerebrales; sin embargo, también existen neuronas colinérgicas hipocampales y amigdalares que expresan BuChE, aunque en menor medida que la AChE. Es por ello que algunos estudios preclínicos muestran una mayor eficacia del uso de rivastigmina sobre ratones knockout que el Donepezil, de hasta el 13% más. (Furukawa, 2011)

A pesar de los beneficios encontrados en el tratamiento con Rivastigmina, uno de los problemas con los que se enfrenta la medicación es la elevada presencia de efectos secundarios en administración oral. Las altas dosis prescritas en pacientes con TNC mayor de tipo Alzheimer, se

han relacionado con un incremento de efectos adversos como náuseas, vómitos, diarrea e incluso, sangrado intestinal. (Sadowsky, 2014)

En atención a esta problemática, se ha desarrollado un parche con liberación prolongada que mantiene los niveles adecuados del fármaco en el SNC durante 24 horas, disminuyendo así los efectos gastrointestinales producidos por la vía oral. (Juanena, 2019)

Galantamina

La Galantamina es el último fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de TNC mayor. Pertenece a los inhibidores de AChE, con un efecto dual sobre el sistema colinérgico: como inhibidor competitivo y reversible de la AChE y modulador alostérico positivo de los receptores nicotínicos de ACh presinápticos y postsinápticos. Al igual que Rivastigmina, Galantamina ha mostrado buenos resultados en cuanto a la cognición, funcionalidad y mejora global de la enfermedad, actuando sobre neuronas de corteza frontal y del hipocampo. (Lilienfeld, 2002)

Los estudios clínicos han dilucidado una mejora en el rendimiento cognitivo en comparación con Rivastigmina, tras un tratamiento de 3 a 6 meses. La respuesta del tratamiento con Galantamina no es dosis-dependiente, como lo es la Rivastigmina, sin embargo, la farmacocinética revela que tiene una vida media de 7 horas, por lo que se requiere una dosificación dos veces por día, además de recomendarse la ingesta con alimentos para disminuir los efectos adversos, que han sido significativamente mayores que el donepezil. (Seltzer, 2010)

A pesar de mostrar una mejora competitiva con Donepezil, la necesidad de una dosis doble por día hace difícil su prescripción, sobre todo por el tipo de pacientes al que va dirigido, pues el objetivo es evitar el abandono del tratamiento ya sea por la presencia de efectos adversos o por olvidos.

Donepezil

Donepezil, en cambio, es un inhibidor reversible y altamente selectivo sólo de AChE, generando gran eficacia en el tratamiento del deterioro cognitivo en pacientes con TNC de tipo Alzheimer en estadios leves a moderados. La tolerabilidad es más aceptable en dosis bajas que altas y tiene efectos adversos similares a los que causa la Rivastigmina. (Szeto, 2016)

Se han realizado diversos estudios clínicos comparativos para la eficiencia de Donepezilo, Galantamina y Rivastigmina, con resultados contradictorios que no concluyen consistentemente sobre las diferencias en cognición y mejora global de la enfermedad. Sin embargo, en el meta-análisis realizado por Hansen ycol, identificaron una mayor frecuencia de reportes de eventos adversos en pacientes medicados con Rivastigmina y Galantamina que con Donepezil, con un abandono de la terapia más baja en personas con este último y más alta con Rivastigmina. (Hansen, 2008)

A pesar de que los tres fármacos se dirigen a la misma ruta molecular, sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas son tan diferentes que debe considerarse al momento de la prescripción. Por ejemplo, la eliminación de Donepezil en el cuerpo no se ve afectado por

insuficiencia renal, en comparación con Galantamina y Rivastigmina, además de no generar un efecto hepatotóxico y alcanzar el equilibrio a los 3 días en promedio (Alva, 2008).

Es así como se estima una preferencia por el uso de Donepezil basada en la evidencia de baja presentación de efectos adversos y mayor tolerabilidad en pacientes con comorbilidades, por tal motivo, es el único inhibidor de la acetilcolinesterasa aprobado para el uso en cualquier etapa del TNC.

Moduladores glutamatérgicos

Memantina

El siguiente enfoque en el que puso atención para tratar los TNCs mayores fue la modulación glutamatérgica. La memantina es un fármaco antagonista no competitivo voltaje-dependiente de los receptores ionotrópicos NMDA, se une con afinidad moderada y bloquea los efectos de la producción patológica del glutamato. (Carretero, 2004)

La ventaja del mecanismo de acción de la memantina es su papel no competitivo y voltaje dependiente sobre los receptores NMDA, lo cual permite modularlo aprovechando las ventajas de su activación en situaciones de actividad sináptica prolongada. Cuando existen estas condiciones patológicas, las concentraciones de glutamato son tan elevadas que produce excitotoxicidad y los receptores de potenciación a largo plazo se mantienen activos, abriendo paso a la modulación por memantina. (Olivares, 2012)

Estudios recientes han encontrado que la memantina es capaz de reducir los niveles de APP secretasa y los niveles del péptido beta-amiloide en cultivos neuronales de ratones, lo que aporta una nueva ventana de aplicación.

La Memantina es bien tolerada por los pacientes con TNC mayor, tiene una biodisponibilidad casi del 100%, una vida media que va de 60 a 100 horas en promedio, es poco metabolizada y se elimina a través de los riñones de forma inalterada. El fármaco no genera efectos hepatotóxicos, sin embargo, la alteración de la tasa de eliminación renal afecta las concentraciones plasmáticas. (López, 2015)

La formulación de este fármaco fue modificada ya que, dada su vida media baja, una dosis única no generaba efectos suficientes sobre la cognición; es por esto que la formulación de liberación prolongada para una sola dosis se aprobó en 2010, lo que facilita la terapia con este medicamento para estadios moderados a graves de TNC mayor, con una baja tasa de abandono. (Olivares, 2012)

El uso de este fármaco ha sido aprobado para tratar la enfermedad de Alzheimer en estadios moderado a grave, con una eficacia probada en los niveles de cognición, significativamente mayores a los de placebo. Por otra parte, es poco recomendado en pacientes con TNC mayor en estadios leves, pues ciertas investigaciones y metaanálisis concluyen que su efecto en estas condiciones patológicas no tiene beneficios significativos, en comparación con los que produce Donepezil. (McShane, 2019)

Además de ser un fármaco prescrito comúnmente para enfermedad de Alzheimer, han surgido investigaciones para explorar el efecto en pacientes con TNC mayor debido a la presencia de cuerpos de Lewy y Parkinson; aunque hay resultados contradictorios, la buena tolerabilidad es un punto a favor para iniciar la medicación. (Szeto, 2016)

Los bajos niveles de efectos adversos producidos en tratamiento con memantina en comparación con bloqueadores de receptores NMDA de alta afinidad, aseguran un buen tratamiento en los pacientes; los estudios clínicos desarrollados alrededor de este tema han informado reacciones adversas poco frecuentes y comparables con el placebo, destacando la presencia de mareos, náuseas, dolor de cabeza e inquietud.

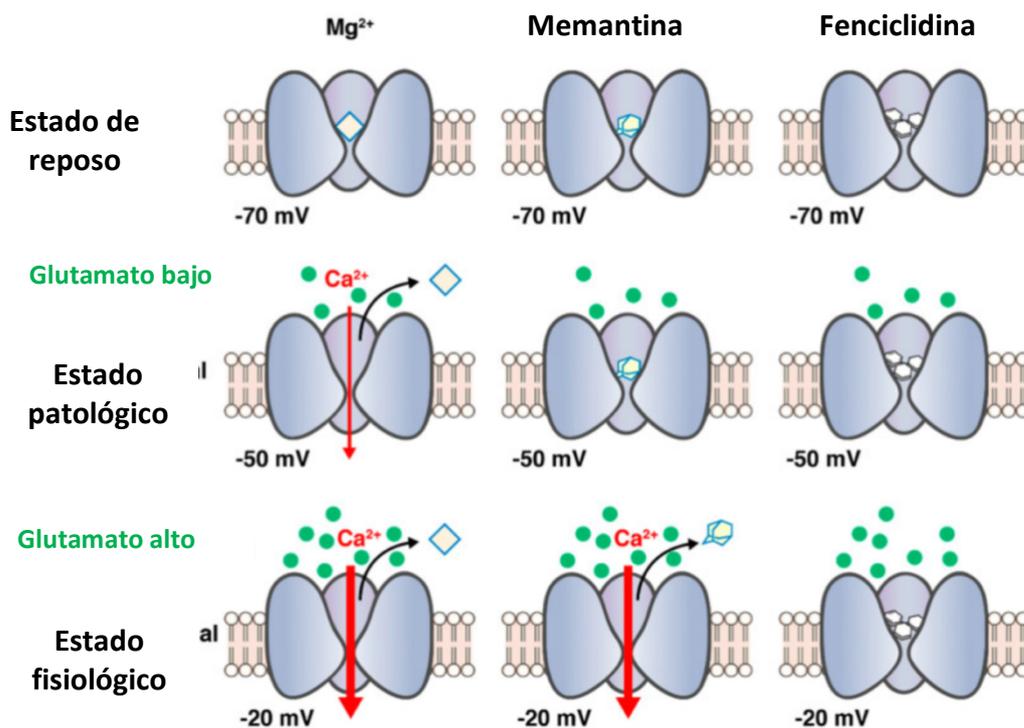


Ilustración 9. Mecanismo de acción de la memantina sobre los receptores NMDA.

En condiciones fisiológicas, los receptores de NMDA son estimulados por concentraciones muy pequeñas de glutamato después de una fuerte despolarización de la membrana postsináptica, en donde se elimina el Mg²⁺ del sitio de unión del canal, para aliviar el bloqueo dependiente del voltaje causado por Mg²⁺. Sin embargo, la dependencia del voltaje de Mg²⁺ es muy prominente, por lo que abandona fácilmente el canal de NMDA, también en condiciones patológicas, por lo que los receptores de NMDA son estimulados aún en concentraciones bajas de glutamato, durante un período más prolongado. La memantina, abandona rápidamente el canal NMDA durante la activación fisiológica transitoria por concentraciones milimolares de glutamato sináptico, mientras que bloquea la activación persistente por concentraciones micromolares en las condiciones patológicas.

Tratamiento para síntomas psiquiátricos y psicoafectivos.

Además del tratamiento que suponga una mejora en las funciones cognitivas de los pacientes, hay que tomar en cuenta los síntomas psiquiátricos y psicoafectivos que se presentan aproximadamente en un 70-80% de los individuos con TNC. La incidencia de estos síntomas es importante por la posible implicación en el deterioro cognitivo y la aceleración de la incapacidad.

Es común que más del 50% de los pacientes que son diagnosticados con TNC menor, presenten síntomas depresivos y apatía en las primeras etapas, probablemente como un mecanismo de adaptación a la enfermedad o bien, producto de los cambios neurológicos que propicia la misma.

Se ha demostrado que la presencia de depresión acelera el deterioro cognitivo incluso más que el nivel educativo y el sexo. (Phan, 2017)

Los trastornos del sueño suelen estar presentes hasta en un 75% de los individuos con TNC mayor; los pacientes con Parkinson presentan frecuentemente somnolencia diurna excesiva debido a los movimientos oculares rápidos. La terapia farmacológica no ha sido lo suficientemente eficaz para sustituir o compararse con la terapia cognitivo conductual. (Lyketsos, 2011)

En el tratamiento para estos síntomas afectivos, se recomienda el uso de inhibidores de la recaptura de serotonina, tales como citalopram, escitalopram y duloxetina; este tipo de fármacos tienen evidencia clínica comparada con la risperidona. Al contrario, el uso de antidepresivos tricíclicos como fluoxetina y paroxetina ha potenciado los efectos secundarios. (Carrazo, 2001)

En etapas avanzadas de un TNC se hacen presentes los síntomas psicóticos como ansiedad y alucinaciones, atribuidos, en parte, a la disfunción del sistema colinérgico, por lo que el tratamiento con IChE proporciona mejora de los síntomas en la mayoría de los individuos.

El trabajo que hacen los fármacos IChE y la memantina en la modulación de los neurotransmisores, proporciona también un efecto en la baja de agresividad y agitación en pacientes con Alzheimer, síntomas que se agravan en el 57% de los pacientes; de la misma forma, la Rivastigmina sugiere una mejora de las alucinaciones. Los fármacos antipsicóticos deben ser usados con precaución y preferentemente sólo en los casos en que las manifestaciones psicóticas sean graves. (Szeto, 2016)

La medicación para los síntomas psiquiátricos en los TNC es difícil de abordar, ya que suficientes estudios demuestran un posible empeoramiento de los síntomas propios de la enfermedad; un estudio encontró que el uso de antipsicóticos atípicos incrementa el riesgo de mortalidad, asociado a la presencia de efectos adversos como la prolongación del intervalo QT, enfermedades infecciosas y alta sedación. (Winslow, 2011)

Adicionalmente, en pacientes con TNC con etiología de Parkinson, el uso está contraindicado debido al bloqueo de los receptores de dopamina que incrementa el deterioro de las funciones motoras de la enfermedad. (Szeto, 2016)

Los neurolépticos recomendados para su uso en pacientes con Parkinson y Demencia con cuerpos de Lewy son la clozapina y quetiapina, limitando el uso de benzodiazepinas a periodos cortos por causar dependencia, depresión y estar asociados a un incremento en el riesgo de caídas y somnolencia diurna. (Kratz, 2017)

Por el contrario, en la enfermedad de Parkinson (EP), las alucinaciones visuales aparecen antes y la progresión de la enfermedad da como resultado la aparición gradual de la demencia de la enfermedad de Parkinson (PDD), entrelazada comúnmente con depresión, ansiedad y trastornos del sueño

Es importante utilizar toda la evidencia disponible para seleccionar agentes y dosis de medicamentos psicotrópicos para minimizar el riesgo y maximizar el potencial de beneficio en estos pacientes vulnerables.

Capítulo 6. Comorbilidades

Existen tres características principales de los adultos mayores que cursan por una vejez patológica: la polipatología, la polifarmacia y la presencia de cambios fisiológicos inherentes al proceso. Como se ha descrito con anterioridad, los adultos mayores son un sector de la población susceptible a desarrollar numerosas enfermedades por la vulnerabilidad en la que el organismo se encuentra, propio de los cambios fisiológicos de la vejez, esto conduce al desarrollo de múltiples comorbilidades y la presencia de polifarmacia para abordar las mismas. (Oscanoa, 2004)

Una de las principales complicaciones en el estado de salud de este sector poblacional es la alta prevalencia de enfermedades crónico degenerativas, asociadas al declive de la capacidad de adaptación y los factores socioeconómicos y de cuidado

Las estadísticas muestran, en general, una prevalencia de tres o más condiciones crónicas en adultos mayores desde 65-69 años, mientras que en los individuos de hasta 80-85 años, la multimorbilidad incrementa hasta un 52%. La problemática del exceso de condiciones crónicas se centra en la mortalidad, discapacidad y deterioro funcional incrementado, con un deterioro de la calidad de vida; además, el abordaje de las enfermedades en la vejez se realiza por entidad única, de tal manera que los efectos sinérgicos que llegan a presentarse entre las diferentes enfermedades son ignorados. (Casculo, 2016)

Morales y sus colegas hicieron notar en su estudio la presencia de 3 y 4 cuatro comorbilidades por individuo en el 70.2% de la muestra estudiada; tal como indica la literatura, los adultos de 80 años o más evaluados, cursan por más enfermedades que los de 60-70 años, 4.4 en promedio. Los investigadores indicaron también la presencia de hasta 11 enfermedades simultáneas por paciente, lo cual incrementa la dificultad del manejo terapéutico y surge una preocupación por el tratamiento de los pacientes. (Morales et. al; 2016)

Las investigaciones enfocadas en el estudio de la comorbilidad en adultos mayores, sostienen que las enfermedades más frecuentes son diabetes mellitus e hipertensión arterial. La encuesta del ENASEM 2012 plantea una prevalencia del 40% para la Diabetes mellitus, 37% con hipertensión arterial y 20 % con hipercolesterolemia. (Vega, 2018).

Tomando en cuenta el valor que implica la presencia de más de un padecimiento en el estado de salud de los individuos, es de esperar que en aquellos que cursan por un TNC, este factor influya en el empeoramiento acelerado de las funciones cognitivas y por tanto en las actividades de la vida diaria.

Existe evidencia de que los adultos mayores que tienen un TNC tienen mayor comorbilidad que aquellos que no. En el estudio elaborado por Roca y sus compañeros, determinaron la hipertensión arterial como la enfermedad más frecuente en pacientes con deterioro cognitivo, además de un alto grado de asociación con la enfermedad cerebrovascular y la diabetes mellitus. (Roca et. al; 2013)

Los hallazgos encontrados en el trabajo de Roca coinciden con otros estudios de relación de comorbilidades en pacientes con deterioro cognitivo. Gilbert Van Rensbergen y Tim Nawrot plantean que, en una residencia para adultos mayores, las enfermedades predominantes corresponden al sistema circulatorio, sistema nervioso y el sistema músculo-esquelético. También señala que la prevalencia de diabetes tiene un incremento a través de los años, incluyendo las complicaciones relacionadas, como ceguera, problemas circulatorios, neurológicos, retinopatía y nefropatía, entre otras. (Gilbert Van Rensbergen y Tim Nawrot, 2010)

Enfermedades metabólicas.

Diabetes Mellitus

La diabetes es una enfermedad de tipo metabólica que afecta gran parte de la población, incrementando sus números epidemiológicos en las últimas décadas y a través de los años. Particularmente la diabetes tipo 2 es la que ha llegado a más individuos, probablemente por los factores de riesgo como una dieta desequilibrada, obesidad, inactividad física, la longevidad y el envejecimiento no saludable. (Biessels, 2018)

El último aspecto es el que nos compete cuando hablamos de pacientes con TNC; las cifras establecidas en la literatura nos muestran una importante prevalencia de pacientes con ambas enfermedades, lo cual influye en el progreso y la salud de los pacientes.

Los análisis nos han dado una idea de la relación entre la presencia de diabetes mellitus y el TNC; si bien, es importante tomar en cuenta el tipo y pronóstico de la edad, la diabetes juega un papel importante en la fisiopatología de los TNCs. La diabetes mellitus tipo 1 en los adultos impacta en la inteligencia de diferentes dominios tales como memoria de trabajo, lenguaje, habilidades viso perceptivas, procesamiento de información no, así como la eficiencia psicomotora; Algunos autores consideran que esta alteración permanece estable a través del tiempo, sin embargo surge una complicación vascular que puede empeorar ambas enfermedades. (Li, 2016)

La influencia de la DM en el desarrollo de un TNC no está clara, sin embargo la relación de peligro para el desarrollo de demencia en pacientes con DM es de 1.5/1.6 para un TNC leve tipo amnésico y de 1.4/1.2 TNC leve no amnésico. En cuanto a la transición de TNC menor a mayor, se define un riesgo relativo de 1.7 en pacientes con DM y TNC menor en comparación con los pacientes sin DM. (Biessels y Despa, 2018)

La presencia de diabetes acelera hasta en un 50% la disfunción ejecutiva y la memoria en comparación con el envejecimiento normal, sin embargo, es importante destacar la diferencia entre el deterioro cognitivo provocado propiamente por la DM, catalogado como delirium, y el déficit cognitivo por un TNC, apoyándose en la edad de aparición y la progresión del mismo. (Biessels y Despa, 2018)

Los intentos por establecer los mecanismos que relacionan un peor estado cognitivo en pacientes con DM y TNC han tenido acercamientos que definen la influencia del nivel glicémico elevado con la disminución cognitiva; así mismo las fluctuaciones y los picos de glucosa están relacionados con un mayor riesgo de padecer TNC mayor. (Meztizo, 2017)

Hay evidencia de procesos de desmielinización, provocando vacíos en la materia blanca cerebral, alteración en la síntesis de neurotransmisores por decremento de fenilalanina y tirosina en más del 50%; además de los depósitos de amilina, proteína amiloidogénica secretada junto con la insulina; este hecho se relaciona directamente con la acumulación del péptido beta amiloide y el incremento en la expresión de BACE. (Meztizo, 2017) (Biessels y Despa, 2018)

La presencia de peroxidación membranal relacionada con DM contribuye al daño oxidativo, incrementando los niveles de especies reactivas de oxígeno y con ello la hiperfosforilación de la proteína Tau; otro efecto causado por los ROS es la reorganización del citoesqueleto, con alteración en la permeabilidad, señalización de calcio y la producción de sustancias vasodilatadoras. Finalmente, las cascadas terminan en una disfunción endotelial por acumulación proteica en la pared vascular, alterando la perfusión de la BHE que genera un proceso inflamatorio por la entrada de proteínas sanguíneas, ocasionando una retroalimentación positiva de los efectos citotóxicos del TNC. (Biessels y Despa, 2018)

Enfermedades circulatorias

Los individuos que han cursado por enfermedades cardiovasculares como enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar trastorno neurocognitivo, especialmente en personas de mayor edad. (Blossom, et. al; 2017)

El estrés oxidativo y la inflamación están asociados con la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares, pues los niveles altos de estos procesos también han definido la patogénesis de arteroesclerosis, lo cual tiene un impacto en la estructura e integridad neuronal. En los pacientes que tienen problemas circulatorios, se ha encontrado un nivel más bajo de Oxido Nítrico, en comparación con individuos sanos, lo que conlleva a una función endotelial comprometida que abre paso a la neurodegeneración. (Blossom, et. al; 2017)

Con base en ello, se comprende que la alteración del flujo sanguíneo en el cerebro es importante para el mantenimiento de la función neuronal, proporcionando un ambiente favorable para mantener los procesos energéticos y el desecho de los componentes metabólicos finales en el cerebro. Cualquier cambio en la hemodinámica puede afectar la perfusión de la barrera hematoencefálica y propiciar un empeoramiento de procesos neurodegenerativos.

Hipertensión

La hipertensión arterial (HTA) es una afección en donde la presión de la sangre hacia las paredes de las arterias es más alta de lo normal por un periodo de tiempo prolongado; se considera la enfermedad más frecuente en la población, especialmente en adultos mayores de 65 años con aproximadamente dos tercios de ellos afectados.

La HTA es un factor de riesgo ya establecido para la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, además de encontrar evidencia que sugiere su participación en el deterioro cognitivo. Dicha participación se ha estudiado ampliamente en la última década, sin embargo, a pesar de los bastos

trabajos que sugieren una implicación en el daño cerebral, los mecanismos que relacionan ambas enfermedades no son contundentes.

Es importante destacar que las variables como el tiempo de exposición al factor de riesgo, la edad de aparición y la gravedad juegan un papel importante para determinar el tipo de relación con el daño en la cognición. Diversos estudios proponen que las personas que padecen HTA en etapas tempranas de la vida generan daños neurológicos durante el tiempo en que se desarrolla la enfermedad; contrario a lo que sucede en personas que cursan por este estado en edades avanzadas. Así es como se confirma que la duración y cronicidad de la HTA en los individuos es determinante para el deterioro cognitivo. (Walker y Gottesman, 2017)

Otras investigaciones establecen que el comportamiento de dicha enfermedad sigue una trayectoria de U o J invertida, ya que los individuos que cursaron por HTA en la vida media y posteriormente manejaron una presión arterial normal o baja, el deterioro cognitivo se encuentra más marcado; por otro lado, surgen resultados que encuentran la presencia de HTA en individuos mayores de 80 años como un factor neuroprotector. (Costantino, 2019)

Los dominios cognitivos afectados en la HTA pueden ser distintos, pero se ha visto que principalmente el funcionamiento ejecutivo, la atención y la velocidad de procesamiento de la información están deteriorados en individuos con dicha comorbilidad. Sin embargo, datos patológicos obtenidos de diferentes estudios muestran que hay una superposición de etiologías, de manera que el diagnóstico mixto y la diferenciación en el subtipo del TNC convierte la asociación de los dominios un tema desafiante. (Costantino, 2019)

Las explicaciones que describen los mecanismos fisiológicos por los que la HTA significa un riesgo para el funcionamiento cognitivo son la alteración en la perfusión de la barrera hematoencefálica, estrés oxidativo, inflamación y la activación de la vía del óxido nítrico. (Stephan, 2017)

Durante la HTA se genera una aterosclerosis intracraneal en las arterias que irrigan tanto la sustancia blanca como la sustancia gris profunda; en tal proceso hay pérdida de células musculares que conforman las arterias y un engrosamiento de las paredes de los vasos sanguíneos, lo que genera un incremento de la resistencia vascular. Esto conlleva a una vulnerabilidad de las arterias cerebrales y las condiciona a una hipoperfusión una vez que la presión arterial sistémica se regula a niveles normales. (Raz et.al; 2016)

La hipertensión crónica genera una alteración en el sistema de autoregulación cerebral, ya que la exposición prolongada de presión arterial elevada genera un cambio en las células de músculo liso vascular y endotelial, que disminuye la reactividad cerebrovascular y dificulta la capacidad para mantener una perfusión adecuada. La constante exposición y remodelación vascular hace que el cerebro se vuelva susceptible a hipoperfusión cuando la presión arterial es baja e incluso cuando se encuentra en niveles normales. (Raz et.al; 2016)

Como consecuencia, el cerebro sufre reducciones en el flujo sanguíneo que provoca disfunción endotelial, acidosis, estrés oxidativo y demandas de energía metabólica no satisfactorias, con un

consecuente mal funcionamiento neuronal, alteración de la plasticidad neuronal, oligomerización de beta amiloide e incremento en la regulación de la APP amiloidogénica. (Costantino, 2019)

Estudios realizados en pacientes con TNC mayor con antecedentes de HTA presentan niveles más altos de placas amiloides, atrofia y presencia de ovillos neurofibrilares, además de metabolismo reducido de glucosa y estrés oxidativo vascular inducido por hipertensión, se ve alterada la expresión dependiente del endotelio de vasodilatadores y vasoconstrictores necesarios para mantener el sistema neurovascular que conlleva un daño importante en el cerebro. (Raz et.al; 2016)

Arritmias.

La insuficiencia cardíaca es un padecimiento que se presenta con mayor frecuencia en la edad avanzada, la arritmia más común es la fibrilación auricular (FA). Junto con ella, el padecimiento de deterioro cognitivo son factores de riesgo para la población adulta.

La FA se ha relacionado con un riesgo de TNC mayor; algunos autores informaron que la presencia de dicha afección incrementa un 6% el riesgo de demencia, durante un periodo de 5 años. Es conocido que los problemas circulatorios, especialmente la FA, derivan en muchas ocasiones en accidentes cerebrovasculares, eventos que desencadenan deterioro cognitivo vascular, sin embargo, estudios han indagado sobre la relación de la FA y el deterioro cognitivo independientemente de la presencia de un ACV. Esta enfermedad, al igual que la diabetes, se asocia con un riesgo 1.5 veces mayor de deterioro cognitivo, un análisis combinado de 14 estudios reveló que la FA está asociada significativamente con el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo. En el curso de ambas enfermedades existe un remodelado vascular patológico, además de un estado proinflamatorio, mecanismos que relacionan la fisiopatología de la FA con la demencia. (Aldrugh, 2017)

Además, existe una hipoperfusión cerebral, tromboembolismo y reducción de gasto cardíaco que, como se menciona en párrafos anteriores, contribuye a un deterioro cognitivo significativo. Ambos factores generan lesiones en la barrera hematoencefálica, favoreciendo la acumulación del péptido beta amiloide y una progresión de los mecanismos desencadenantes de TNC.

La incidencia de FA y deterioro cognitivo aumenta con la edad avanzada, además de que la coexistencia de estas 2 afecciones podría explicarse por un factor común como el aumento de la edad. Si la FA se asocia con estado proinflamatorio, parece posible que los pacientes con FA sean más susceptibles a la lesión de la barrera hematoencefálica y al depósito de amiloide, lo que da como resultado un deterioro cognitivo y una progresión de la demencia. (Aldrugh, 2017)

Trastornos mentales y neurológicos

Migraña

La migraña es uno de los trastornos neurológicos más comunes en cualquier edad, se caracteriza por la presencia constante de dolores de cabeza palpitantes, generalmente unilaterales y acompañados de náuseas, fotofobia y fonofobia. Este padecimiento no proviene de anomalías estructurales en el cerebro, sin embargo, algunas investigaciones han encontrado que puede ser un

factor de riesgo para la generación de estos, desde lesiones en la sustancia blanca hasta infartos subclínicos. (Lui, 2017)

Estos procesos patológicos influyen en el deterioro cognitivo, generalmente de tipo vascular, además de desarrollar comorbilidades psiquiátricas como depresión, ansiedad, trastorno bipolar, estrés e incluso un TNC mayor. (Lui, 2017)

Hay estudios que afirman la relación entre la presencia de ataques de migraña y un rendimiento cognitivo bajo, comparado con individuos sin migraña; además de sospechar un incremento en el riesgo de TNC tres veces mayor en cualquier subtipo y cuatro veces mayor para la Enfermedad de Alzheimer, comparado con individuos sin comorbilidad. (Islamaska, 2020)

Investigaciones clínicas han realizado pruebas neuropsicológicas para evaluar el impacto de la migraña en el deterioro cognitivo, con resultados que muestran, en principio, una deficiencia en el rendimiento cuando se presentan las crisis de dolor. El daño cognitivo informado, se presentó aún cuando los episodios de migraña no están presentes, con afección en los dominios cognitivos como la velocidad de procesamiento, habilidades verbales, la memoria y funciones ejecutivas. (Vuralli, 2018)

Con toda la información recopilada, los estudios longitudinales no han probado un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo en pacientes con tal padecimiento, pues hay resultados contradictorios, aunque se han vinculado mecanismos fisiopatológicos que explican la relación con las deficiencias cognitivas evidentes. La migraña es una afección causada por una onda de despolarización neuronal y glial, que ocasiona disfunción cerebrovascular e interrumpe la función cortical, además genera inflamación, déficit de los factores de crecimiento nervioso, incremento del cortisol y cambios estructurales en las redes del dolor y la memoria. (Islamaska, 2020) (Vuralli, 2018)

Depresión

Es un trastorno mental que se presenta a lo largo de la vida en al menos 1 de cada 5 personas, siendo más común en la edad mediana y los adultos jóvenes. Este padecimiento ha sido asociado con la demencia desde diferentes perspectivas, por un parte, desencadena una serie de déficits cognitivos por el curso propio de la depresión, además de considerarse uno de los síntomas psicoafectivos presentes en personas diagnosticadas con TNC y ser incluido como un factor de riesgo o síntoma temprano del deterioro cognitivo. (Byers, 2011)

La presencia de depresión en individuos con TNC mayor oscila entre el 20% y 50%, de este sector el 50% ha presentado al menos un síntoma depresivo, más común que la depresión clínica. En los múltiples estudios que se desarrollan para analizar el vínculo entre la depresión y el TNC, se señala que la depresión en la vida tardía se asocia con un deterioro acelerado de las funciones cognitivas, incrementando de 2 a 5 veces el riesgo de desarrollar TNC mayor, en comparación con individuos que no presentan síntomas de este tipo. (Gonzales et al; 2017).

Aunque no ha sido aclarado totalmente el papel que desempeña la depresión en los TNCs, ambas enfermedades comparten ciertas características que sinergizan el estado patológico, como el

deterioro de la atención, la memoria de trabajo, alteraciones en el sueño y disminución de la función social y ocupacional. (Sánchez ,1999)

Independientemente de las características compartidas, la evidencia encontrada afirma que la presencia de síntomas depresivos en los individuos con TNC se relaciona con mayor pérdida de neuronas productoras de norepinefrina, involucrando la vía adrenérgica en la patología. Así mismo, los síntomas depresivos en adultos mayores se han asociado con cambios relacionados con la enfermedad de Alzheimer, como el adelgazamiento de la corteza entorrinal, reducción del volumen hipocampal, disminución del líquido cefalorraquídeo, diferencias en la producción de la proteína amiloide en la corteza, procesos inflamatorios y déficit de factores de crecimiento nervioso. (Byers, 2011)

Capítulo 7. Polifarmacia

El término polifarmacia se usa para definir el uso de más de un fármaco simultáneamente ya sea prescrito por un médico o no; aunque hay un número variable para considerar polifarmacia en un individuo, se ha llegado a un consenso en el que el uso de menos de 5 fármacos no es polifarmacia, entre 5 y 10 fármacos es polifarmacia menor, el uso de más de 10 fármacos se considera polifarmacia mayor o excesiva. Este fenómeno es bien conocido en geriatría, pues alrededor de 65-90% de adultos mayores toman 3 o más medicamentos y el 12% se medica con más de 10; el promedio de fármacos por adulto mayor es de 5 a 7, ya sea debido a una automedicación o prescripción médica. (del Rosario, 2019)

La falta de visión integral de los médicos favorece la presencia de polifarmacia en los adultos mayores, pues las comorbilidades de estos se abordan en distintas áreas de especialidad y ninguna considera el tratamiento farmacológico de la otra. Por tal motivo, la importancia de la polifarmacia gira en torno al incremento en la probabilidad de interacciones farmacológicas, pues se considera que en la ingesta de 5 medicamentos, la probabilidad de presentar una IF es del 50%. (Oscanoa, 2004)

Interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas (IF) son alteraciones en el efecto de un fármaco debido al uso simultáneo de otro (s), de la ingesta de alimentos o suplementos alimenticios e incluso de la presencia de enfermedades.

Existe un uso benéfico de las interacciones farmacológicas, cuyo objetivo es aprovechar las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas para obtener un mejor efecto; un claro ejemplo es la administración de ácido folínico junto con 5-fluorouracilo en terapias para el cancer, obteniendo una citotoxicidad sinérgica contra las células cancerosas. (Niu, 2019)

La clasificación de las IF se puede estudiar desde diferentes prespectivas, la presentada por el departamento de farmacología del hospital de estocolmo las diferencia de acuerdo a la importancia clínica y terapéutica en cuatro categorías; tipo A: sin importancia clínica, tipo B: con efecto clínico no establecido, tipo C: Cambios en el efecto terapéutico, pudiendo hacer ajuste de dosis para evitarla y el tipo D: efectos adversos severos como la ausencia de efecto terapéutico. Esta

clasificación se determina con base en el tipo de reacción que se produce, la frecuencia de aparición y la evidencia clínica que la sustenta. (Oscanoa, 2004) y (Gómez, 2006)

Las interacciones farmacológicas fármaco-fármaco también se pueden clasificar de acuerdo a su mecanismo farmacológico en dos: farmacodinámicas y farmacocinéticas. Las primeras son aquellas en las que hay una modificación en la respuesta del órgano que ejerce el efecto por mecanismos del segundo fármaco que interfieren con la unión a receptores o en el sistema fisiológico. Este tipo de IF son fáciles de identificar, ya que son comunes en aquellos del mismo grupo terapéutico y el órgano o sitio diana de ambos fármacos es el mismo. (Eladi, 2002)

La modificación del efecto farmacodinámico se da en dos direcciones: efectos sinérgicos y antagónicos; la sinergia farmacológica surge cuando hay una potenciación del efecto al suministrar ambos medicamentos. La interacción de tipo antagónica se refiere a la disminución del efecto de un determinado fármaco en presencia de otro, puede ser competitiva y no competitiva, de acuerdo con la afinidad de cada fármaco a su receptor. (Girona, 2014)

Por otra parte, las interacciones farmacocinéticas se relacionan con los procesos de absorción, distribución, metabolismo o eliminación de los fármacos; pueden generar deficiencia del efecto por mala absorción y/o distribución, intoxicación por acumulación de metabolitos o alteración en la eliminación. (Girona, 2014)

Otros factores que son importantes por modificar la respuesta de los fármacos son los de tipo idiosincráticos, la edad, el sexo, origen étnico, genética, tipo de metabolismo, frecuencia de administración y presencia de comorbilidades.

Tanto la edad como la presencia de comorbilidades son aspectos a considerar al tratar con pacientes geriátricos, el envejecimiento implica cambio en las funciones fisiológicas que afectan la capacidad de respuesta homeostática y ello conduce al desarrollo de mayor sensibilidad a los efectos terapéuticos y adversos. Además, la presencia de comorbilidades pueden generar también un incremento de efectos adversos, relacionados a un empeoramiento de las enfermedades.

La cascada farmacológica pudiera aparecer, al momento de abordar los efectos adversos provenientes de IF no identificadas en la prescripción médica; cuando un nuevo medicamento se incluye en el tratamiento, el riesgo de presentar IF es mayor y, a su vez, la probabilidad de eventos adversos relacionados con el nuevo tratamiento (Castro, 2015)

Interacciones farmacológicas en pacientes con TNC

En diversas investigaciones se ha planteado la interacción entre los mecanismos de los fármacos con la función cognitiva, algunos de ellos empeoran el rendimiento mientras que otros, como los antihipertensivos y antidiabéticos mejoran la cognición. (Robles y Gude, 2014)

Algunos fármacos para el control de enfermedades vasculares se han relacionado con un mejor rendimiento cognitivo, mientras que aquellos que van dirigidos al SNC, como opiáceos, benzodiazepinas o moduladores de la bomba de protones, pueden incrementar el deterioro cognitivo o representar un mayor riesgo para el desarrollo de TNC debido a la modificación de la actividad neuronal. (Robles y Gude, 2014)

Algunos de los fármacos que se dirigen al SNC, interactúan con canales iónicos, la actividad del receptor o indirectamente a través de vías fisiopatológicas relacionadas con la demencia vascular o neurodegenerativa, con una modificación de la producción anormal de β amiloide, hiperfosforilación de proteína Tau, neuroinflamación, estrés oxidativo, función endotelial o incluso reactividad cerebrovascular. (Girona, 2014)

El uso de antipsicóticos en individuos con diagnóstico de TNC tiene resultados contradictorios, pues se ha demostrado que algunos individuos no responden como se espera, mostrando un deterioro cognitivo mayor, en comparación con aquellos que tienen esquizofrenia, donde el deterioro cognitivo mejora. (Liperoti et. al; 2017)

El uso de antipsicóticos en pacientes sin enfermedades psiquiátricas evidenció empeoramiento del rendimiento cognitivo; los investigadores proponen que el mecanismo por el que el deterioro cognitivo empeora tras el uso de antipsicóticos, es mediante el bloqueo de los receptores D2, generando liberación de acetilcolina y actividad neuronal anormal. Por otro lado, los antipsicóticos disminuyen los factores de crecimiento en el SN y los factores neurotróficos derivados de cerebro. (Girona, 2014)

Planteamiento del problema

Los trastornos neurocognitivos son enfermedades sindrómicas presentes en el 8% de la población mundial, de acuerdo con lo reportado por la OMS; la característica principal de esta enfermedad es el deterioro de las funciones cognitivas, que puede progresar hasta llegar a un estado de dependencia del individuo. El deterioro cognitivo es un proceso patológico que se ve influenciado por diversos factores, entre los cuales, la edad avanzada es el principal; este factor engloba diversos aspectos, como la vulnerabilidad fisiológica, el autocuidado y la presencia de comorbilidades.

Diversos estudios sugieren una relación entre la presencia de comorbilidades y el deterioro cognitivo, sin embargo el impacto no se limita a la presencia o ausencia de ellas, sino que el tratamiento farmacológico es un fenómeno que surge por consecuencia. Por ello, surge la inquietud de saber si ¿existe una asociación entre la presencia de las comorbilidades y el tratamiento farmacológico que influya de manera importante en el deterioro cognitivo?

Objetivos

General

Analizar la relación que existe entre la presencia de comorbilidades y el tratamiento farmacológico que se usa para tratarlas con el deterioro cognitivo en pacientes con diagnóstico de TNC.

Específicos

1. Determinar cuáles son las comorbilidades más frecuentes en pacientes con diagnóstico de TNC.
2. Estimar cuál es el impacto que tienen las comorbilidades en el estado de deterioro cognitivo de pacientes con diagnóstico de TNC.
3. Evaluar si el efecto que tiene el tratamiento farmacológico para tratar las comorbilidades puede beneficiar o perjudicar el progreso del deterioro cognitivo en pacientes con TNC.
4. Determinar cuáles son las interacciones farmacológicas más frecuentes en pacientes con diagnóstico de TNC.
5. Determinar si la interacción farmacológica al tratar los TNCs afecta el grado de deterioro cognitivo.

Justificación

Dado que la población ha aumentado su expectativa de vida hasta los 74/75 años según el INEGI, el desarrollo de los TNCs ha cobrado mayor importancia, puesto que el riesgo de desarrollar alguna enfermedad neurodegenerativa aumenta conforme incrementa la edad de los individuos, duplicando la probabilidad cada 10 años después de los 60. (Vega, 2018)

Además de esto, la evidencia epidemiológica sostiene que los individuos con TNCs presentan mayor número de comorbilidades y diversos estudios sostienen que la presencia de algunas enfermedades influye en la evolución de las etapas de los TNCs; por tal motivo, resulta importante evaluar el impacto que tienen las enfermedades crónicas más comunes en el curso y progresión del deterioro cognitivo en la demencia. (Fischer, 2010)

En este trabajo se evaluó la relación que existe entre el deterioro cognitivo y la presencia de comorbilidades con respecto a su tratamiento farmacológico, con el fin de brindar mayor información a los médicos tratantes que permita disminuir la progresión del deterioro cognitivo en la demencia, disminuir la morbilidad de los pacientes y aumentar la calidad de vida.

Hipótesis

Si existe una relación significativa entre la presencia de diversas comorbilidades y su tratamiento que afecte el nivel de deterioro cognitivo, los individuos con mayor número de enfermedades simultáneas tendrán un menor puntaje en la evaluación cognitiva.

Material y métodos

1. Definición de la muestra.

Para este estudio se incluyeron pacientes de consulta del área de psicogeriatría del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez. La elección de los participantes se realizó considerando los siguientes criterios de inclusión y exclusión, su diagnóstico fue elaborado por los médicos psiquiatras responsables del área.

Los participantes fueron seleccionados y reclutados mediante el consentimiento informado en el proyecto de investigación con número de registro 33/2016/E en el INMEGEN

1.1. Criterios de inclusión y criterios de exclusión de los pacientes.

1.1.1. Criterios de inclusión

1.1.1.1. Diagnóstico de algún Trastorno Neurocognitivo

1.1.1.2. Edad: 60-80 años

1.1.2. Criterios de exclusión

1.1.2.1. Individuos no diagnosticados con un Trastorno Neurocognitivo.

1.1.2.2. No reciban terapia farmacológica

1.1.3. Criterios de eliminación

Se eliminaron aquellos participantes que no completaron el test MMSE o con datos de comorbilidades y terapia farmacológica incompletos.

2. Aplicación de encuesta para obtener la información de cada participante.

Se elaboró una encuesta que constó de tres secciones: datos sociodemográficos, historia clínica, prueba de evaluación neuropsicológica.

2.1. Datos sociodemográficos

Se obtuvo información como edad, sexo y años de escolaridad cursados. Los datos se registraron en una base de datos de excel.

2.2. Comorbilidades

Cada individuo fue cuestionado sobre las comorbilidades que presentaba de acuerdo a una lista de 25 enfermedades propuestas; los casos en los que el individuo refirió una enfermedad adicional diferente a las incluidas en la encuesta, se agruparon como "Otras" (Ver anexo D)

2.3. Tratamiento farmacológico.

En este campo, se cuestionó al participante sobre los fármacos que consumía, incluyendo los prescritos por el médico y los suplementos alternativos.

3. Evaluación cognitiva

Se realizó el test Mini Mental de Folstein (MMSE) para la evaluación del estado cognitivo de cada participante. Los puntajes de la evaluación fueron clasificados en cuatro categorías de acuerdo a los puntos de corte establecidos por el médico psiquiatra responsable.

Tabla 2. Clasificación del deterioro cognitivo.

Grupo	Clasificación	Puntaje
1	Normal	25-30
2	Leve	20-24
3	Moderado	16-19
4	Grave	15 o menos

Se ha establecido en la literatura los puntos de corte para clasificar el grado de deterioro cognitivo a partir de los puntos obtenidos en el Test MMSE; estos han sido retomado por los médicos tratantes y clasifican a los individuos en cuatro categorías: Normal, Leve, Moderado y Grave.

4. Análisis de la relación entre los datos del deterioro cognitivo y las comorbilidades.

- 4.1. Se calculó el número de comorbilidades que presentó cada individuo.
- 4.2. Las enfermedades se clasificaron de acuerdo a la clasificación internacional de enfermedades versión 10 (CIE-10) y se obtuvieron las frecuencias de cada una.
- 4.3. Se relacionó la presencia, el número y tipo de comorbilidad con la clasificación del deterioro cognitivo de acuerdo a los puntos de corte para el test MMSE.

5. Relación entre el deterioro cognitivo y la terapia farmacológica.

- 5.1. Se obtuvo el número de fármacos que toma cada individuo y a partir de ello se clasificaron en dos: individuos con polifarmacia (más de 3 fármacos) y sin polifarmacia (sólo un fármaco). Estos datos se relacionaron con el deterioro cognitivo de cada persona.
 - 5.2. Los fármacos se clasificaron de acuerdo al código anatómico terapéutico propuesto por la OMS, considerando el sistema anatómico al que va dirigido.
 - 5.3. Los fármacos consumidos más frecuentemente por los individuos de la muestra fueron evaluados con el deterioro cognitivo normal, leve, moderado y grave.
- 5.4. Se hizo la comparación de los pacientes que toman medicamentos ansiolíticos, antidepresivos y antipsicóticos con aquellos que no lo hacen y su impacto en el estado cognitivo.

6. Interacciones farmacológicas de cada participante.

- 6.1. Utilizando bases de datos DrugBank, Medscape y Vademécum Internacional, se exploraron las interacciones farmacológicas que existían entre cada par de fármacos, tomando en cuenta todos los medicamentos que constituían el tratamiento completo de los individuos.
- 6.2. Individuos con o sin interacción farmacológica se relacionaron con el deterioro cognitivo, considerando los puntos de corte del test MMSE
 - 6.3. Posteriormente, se determinó el número de interacciones farmacológicas y el deterioro cognitivo de cada paciente.
 - 6.4. Por otro lado, las interacciones farmacológicas se clasificaron de acuerdo al tipo de efecto: interacciones farmacodinámicas de tipo antagónico, farmacodinámica de tipo sinérgico, farmacocinéticas y aquellas que generan un incremento de efectos adversos.
 - 6.5. De la misma manera que en el paso 5.3, se analizó el tipo de interacción farmacológica con el deterioro cognitivo.
 - 6.6. A partir de las interacciones más frecuentes en la muestra, se evaluó la relación con el deterioro cognitivo de los individuos involucrados.

7. Análisis estadístico.

- 7.1.** Se realizó una prueba de normalidad para la variable del estado cognitivo (puntaje MMSE).
- 7.2.** Para evaluar la independencia de las variables de tipo categóricas se utilizaron tablas de contingencia y se aplicó la prueba de Chi-cuadrada.
- 7.3.** Todas las pruebas estadísticas fueron evaluadas con el programa R studio version 1.3.1073 para macOS.

Resultados

Se obtuvo una muestra total de 156 individuos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión; todos ellos corresponden a población mexicana, con edades que corresponden a la población de adultos mayores. La escolaridad fue variable al igual que el estado cognitivo.

Tabla 3. Resumen de las características clínicas y sociodemográficas de la población.

Variable	N =156
Edad	74.81 (8.63)
Género n(%)	
Femenino	114 (73)
Masculino	42 (27)
Escolaridad	5.52
Deterioro cognitivo n(%)	
Normal	26 (17)
Leve	30 (19)
Moderado	30 (19)
Grave	70 (45)

Se presentan los resultados de las frecuencias para las variables Género y Deterioro cognitivo y entre paréntesis, el porcentaje con respecto al total de la muestra. Para las variables Edad y Escolaridad se presenta el resultado en años y en parentesis desviación estándar.

Comorbilidades en los individuos con diagnóstico de trastorno neurocognitivo.

En el total de individuos encontramos 21 comorbilidades. La mayor comorbilidad se encontró en el grupo de enfermedades del sistema circulatorio (n =122, 78%), siendo la hipertensión arterial la que presenta mayor prevalencia (n= 82, 53%); en segundo aparecen los problemas oftalmológicos (n= 53, 34%). En promedio, los individuos presentaron 3.18 comorbilidades, con un rango de ninguna a 10 comorbilidades. Donde la mayor prevalencia fue aquellos con 2 enfermedades subyacentes (n=32, 21%). El par de comorbilidades más frecuente en los individuos de esta categoría fue DM y problemas oftalmológicos (n=4, 13%). Los datos de las frecuencias de todas las comorbilidades se muestran en el gráfico 4.

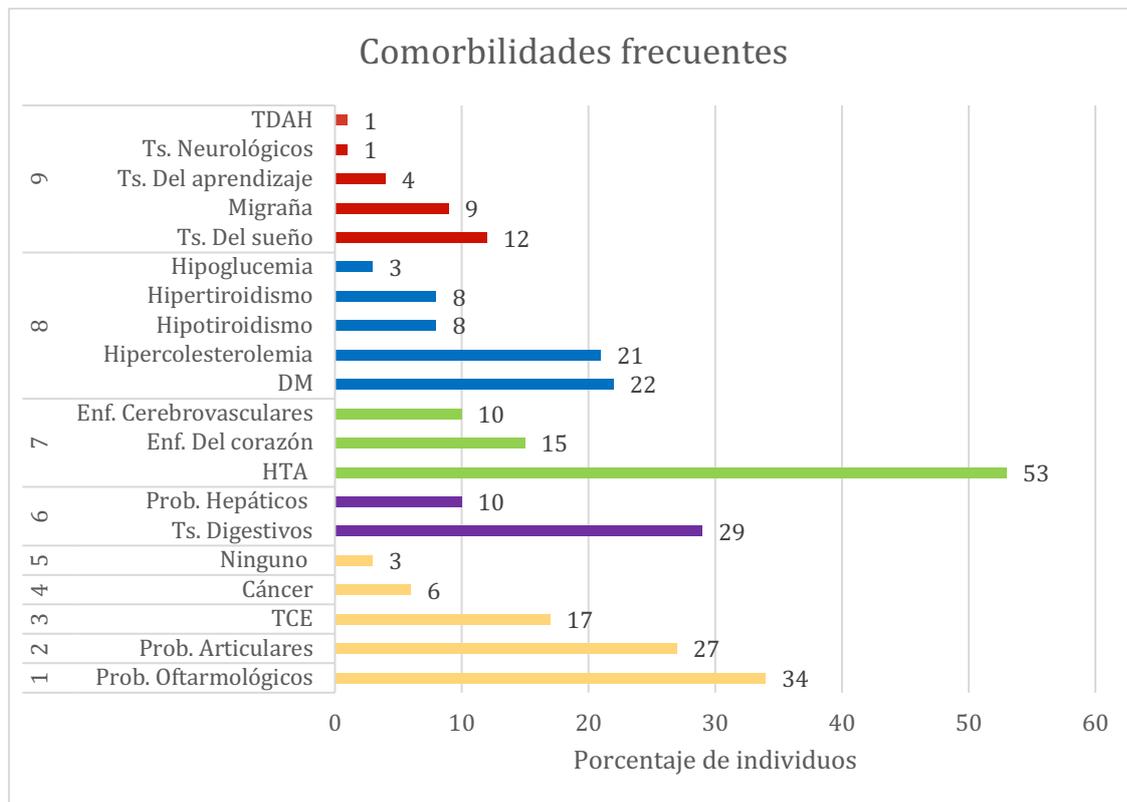


Gráfico 4. Comorbilidades más frecuentes.

Los números del eje de las ordenadas indican la Clasificación de las enfermedades de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10 (CIE-10). La subclasificación corresponde al tipo de enfermedad. Los resultados muestran el porcentaje, obtenido a partir del número total de la muestra ($n/156 * 100$). 1= Enfermedades de ojo y anexos, 2= Sistema osteomuscular, 3= Traumatismos, 4= Neoplasias, 4= Sin enfermedad, 6= Sistema digestivo, 7= Sistema circulatorio, 8= Enfermedades endocrinas y metabólicas, 9= Enfermedades mentales y del comportamiento.

La presencia de cualquier tipo de comorbilidad no evidenció un resultado estadísticamente significativo que sugiera relación con el deterioro cognitivo ($p\text{-value}= 0.3284$). Con base en esto, el tipo de comorbilidades no mostraría diferencias significativas en relación con el deterioro cognitivo.

Es importante destacar que de los individuos que no presentaron ninguna comorbilidad y un deterioro cognitivo grave fueron tres mujeres de 74, 77 y 79 años; por lo que hay que tomar en cuenta que la edad está por arriba de la media de la muestra y es un factor altamente relacionado con el deterioro cognitivo. Únicamente un hombre de 62 años sin comorbilidades presentó un deterioro cognitivo normal.

Tabla 4. Presencia de comorbilidades y deterioro cognitivo.

Comorbilidad	Deterioro cognitivo ^a			
	Normal (n = 26)	Leve (n = 30)	Moderado (n=30)	Grave (n=70)
No	1(4)	0(0)	0(0)	4(6)
Si	25(100)	30(100)	30(100)	66(94)

Se realizó una prueba exacta de fisher entre presencia /ausencia de comorbilidad y presencia/ausencia de deterioro cognitivo. ($p\text{-value}=0.3284$)

^a Se muestra la frecuencia y entre parentésis el porcentaje.

Tabla 5. Número de comorbilidades y grado de deterioro cognitivo.

Número de comorbilidades	Total ^a (n=156)	Deterioro cognitivo ^b			
		Normal (n=26)	Leve (30)	Moderado (n=30)	Grave (n=70)
0	5(4)	1(17)	0(0)	0(0)	4(83)
1	27(17)	2(7)	7(26)	6(22)	12(44)
2	32(21)	4(13)	3(9)	10(31)	15(47)
3	30(19)	4(1)	7(13)	4(23)	15(13)
4	25(16)	7(28)	4(16)	6(24)	8(32)
5 o más	36(23)	9(25)	9(25)	3(8)	15(42)

Se realizó prueba de chi-cuadrada para cada par de grupos de deterioro cognitivo. En la relación normal-leve se obtuvo un p-value= 0.3984, relación normal-moderado un p-value=2 y para normal-grave p-value=0.159, con df=5. (a) Los resultados muestran la frecuencia y entre paréntesis el porcentaje, obtenido en relación con el total de los individuos de la muestra.(b) Frecuencia y el porcentaje calculado entre paréntesis de acuerdo a la variable y número de comorbilidades.

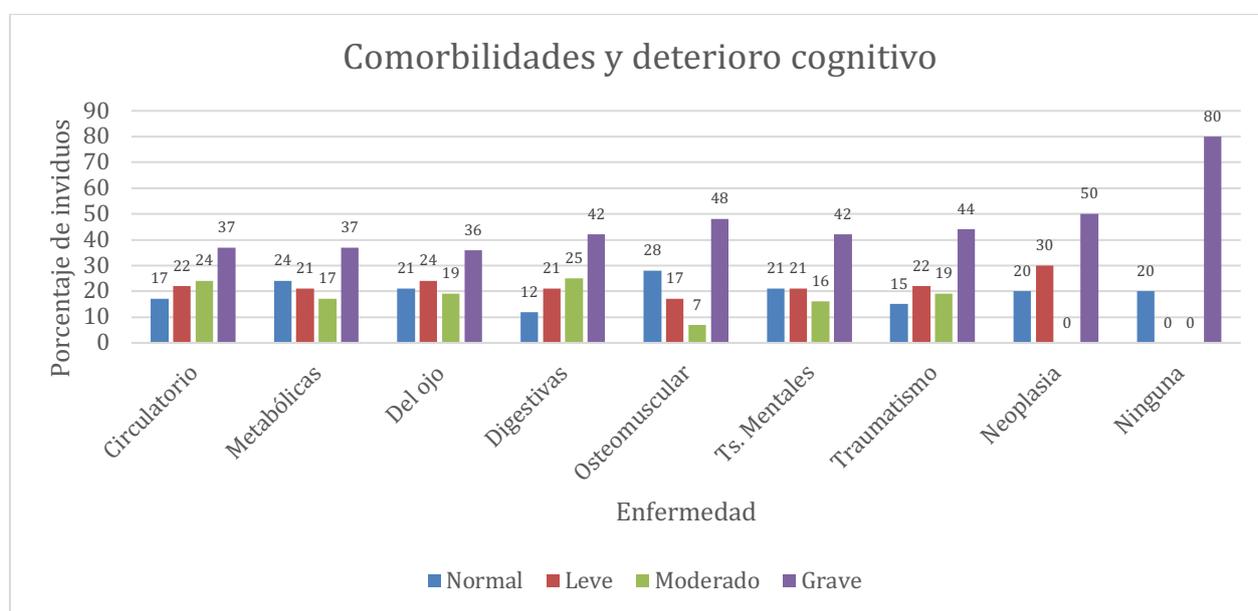


Gráfico 5. Clasificación de las comorbilidades y grado de deterioro cognitivo.

Los resultados muestran el porcentaje, obtenido a partir del número total de la muestra ($n/156 * 100$). Se realizó una prueba de chi-cuadrada por pares de grupo de deterioro cognitivo. La relación entre normal-leve arrojó un p-value=0.7994, la relación Normal-moderado p-value=0.1273 y la relación entre normal y grave un p-value= 0.9113, con df=8

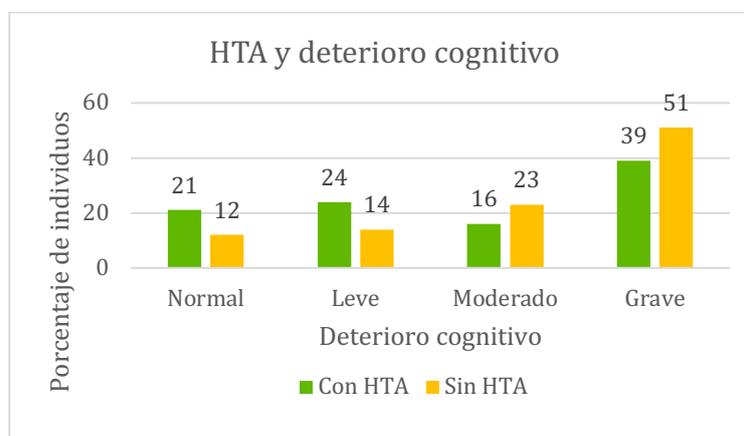


Gráfico 6. Hipertensión arterial y deterioro cognitivo.

HTA= hipertensión arterial. Los resultados muestran el porcentaje, obtenido con respecto a la variable presencia de HTA. Se realizó la prueba de chi-cuadrada entre las variables deterioro cognitivo en individuos con y sin la enfermedad. ($\chi^2=0,9796$, $df=1$, $p\text{-value}=0.3245$)

Fármacos consumidos en la población

En la población evaluada, los fármacos para el sistema nervioso fueron los más frecuentes ($n=155$, 99%), siendo la memantina el más usado ($n=120$, 77%). En segundo lugar encontramos el uso fármacos del sistema digestivo y metabolismo ($n=27$, 17%). La metformina fue la predominante para los metabólicos ($n=14$, 9%) y de los del sistema circulatorio fue el losartan ($n=14$, 9%). (Ver Tabla 6)

Tabla 6. Clasificación de fármacos de acuerdo a la ATC

Clasificación	Sistema	Individuos	Cantidad
N	Nervioso	155 (99)	23
C	Cardiovascular	21 (13)	13
A	Digestivo y metabolismo	27 (17)	11
H	Hormonal	6 (4)	1
R	Respiratorio	1 (1)	1
M	Músculo esquelético	1(1)	1

El porcentaje reportado en individuos es el total de individuos que consumen un fármaco con respecto al total de individuos ($n/156 * 100$) y se muestra entre parentésis. La cantidad, es el total de fármacos diferentes que consume al menos un paciente.

Fármacos y deterioro cognitivo

La medicación con memantina mostró una relación estadísticamente significativa con el deterioro cognitivo, de forma que hay mayor número de individuos con deterioro cognitivo grave ($p\text{-value}=0.01596$), al igual que el uso de metformina ($p\text{-value}=0.03454$); por otro lado, el uso de losartán no evidenció significancia estadística para dicha relación ($p\text{-value}=0.7421$).

Por otro lado, entre los fármacos más frecuentes, se encontró relación estadísticamente significativa en los individuos que toman Escitalopram, quienes tuvieron mayor proporción con deterioro cognitivo normal en comparación con aquellos individuos que no lo toman ($p\text{-value}=0.0189$)

Tabla 7. Fármacos mas frecuentes y deterioro.

Fármaco	Deterioro cognitivo				Total	p-value
	Normal	Leve	Moderado	Grave		
Memantina	16 (13)	19 (16)	26 (22)	59 (49)	120	0.0160
Quetiapina	6(11)	9(16)	14(25)	27(48)	56	0.2572
Risperidona	3 (9)	8 (24)	9 (26)	14(41)	34	0.3422
Citalopram	9(24)	6 (16)	3 (8)	19 (51)	37	0.138
Sertralina	10(29)	8 (24)	6 (18)	10 (29)	34	0.0710
Donepecilo	6(19)	8 (25)	5 (16)	13 (41)	32	0.7445
Escitalopram	5(23)	2 (9)	9 (41)	6 (27)	22	0.0189
Mirtazapina	5 (25)	2 (10)	1 (5)	12 (60)	20	0.1352
ASA	3(14)	5 (24)	5 (24)	8 (38)	21	0.8351
Metformina	0 (0)	4 (29)	0 (0)	10 (71)	14	0.0213
Losartan	2 (20)	2 (20)	3 (30)	3 (30)	10	0.7421
Clonacepam	3(30)	0 (0)	1 (10)	6 (60)	10	0.1718
Loracepam	3(33)	2 (22)	2 (22)	2 (22)	9	0.4280
Galantamina	1 (88)	0 (0)	0 (0)	7 (12)	8	0.0804

Los resultados muestran la frecuencia y entre paréntesis el porcentaje, obtenido con respecto a la variable fármaco. Se realizó prueba de chi-cuadrada, entre los grupos de deterioro cognitivo y el uso/no de cada fármaco *p-value<0.05, df=1

La relacion entre el deterioro cognitivo de los individuos que llevan un tratamiento para la HTA con respecto a los que no lo llevan, no mostró evidencia estadísticamente significativa. (p-value=0.6092). En cambio, el deterioro cognitivo de los individuos que toman medicamento para la DM mostraron una relación estadísticamente significativa comparados con el deterioro cognitivo de los individuos sin tratamiento (p-value= 0.0209); los primeros mostraron mayor proporción de sujetos con deterioro cognitivo grave y menos con deterioro cognitivo normal. El gráfico 7 muestras los datos mencionados de este punto.

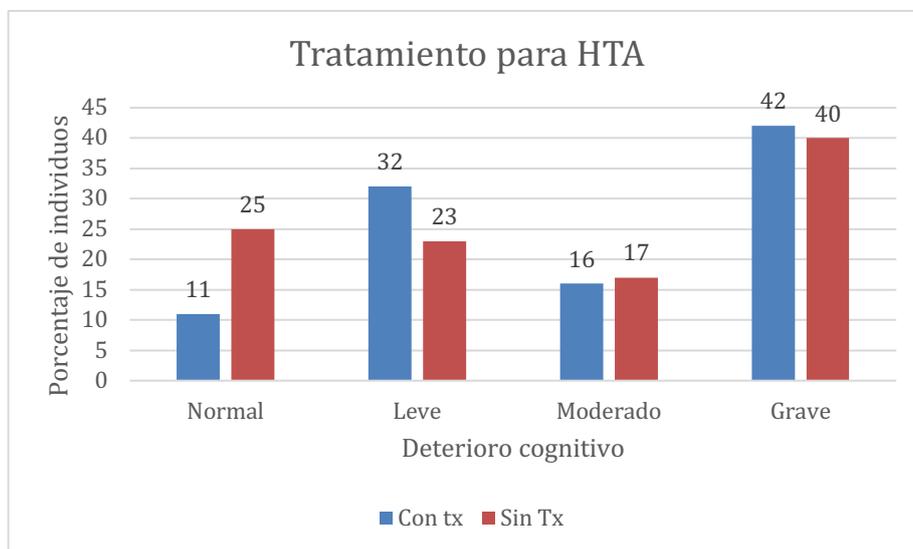


Gráfico 7. Tratamiento farmacológico para la HTA y deterioro cognitivo.

Se muestra el porcentaje calculado a partir de la variable tratamiento. Se realizó prueba de chi-cuadrada entre el deterioro cognitivo de los individuos con tratamiento para HTA y los individuos sin tratamiento. ($\chi^2=1.8266$, $df=3$, $p\text{-value}=0.6092$)

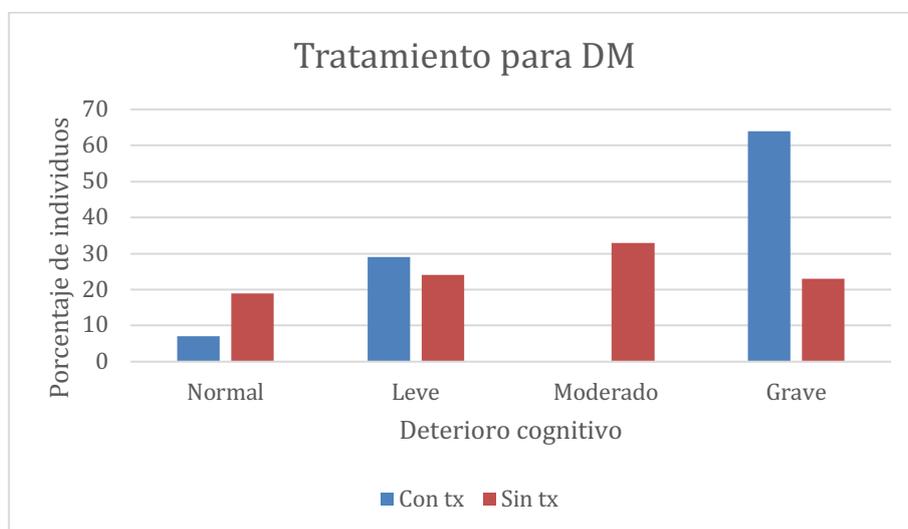


Gráfico 8. Tratamiento farmacológico para la DM y deterioro cognitivo.

Se muestra el porcentaje calculado a partir de la variable tratamiento. Se realizó prueba de chi-cuadrada entre el deterioro cognitivo de los individuos con tratamiento para DM y los individuos sin tratamiento. ($\chi^2=$, $df=3$, $p\text{-value}=0.0209$)

En el tratamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas y neuropsicológicas, se encontró una relación estadísticamente significativa entre el uso de antidepresivos y ansiolíticos con una mejora en el estado cognitivo ($p\text{-value}=0.00024$ y 0.0194 respectivamente). Por otro lado, el uso de fármacos antipsicóticos no arrojó evidencia para esta relación ($p\text{-value}=0.3057$).

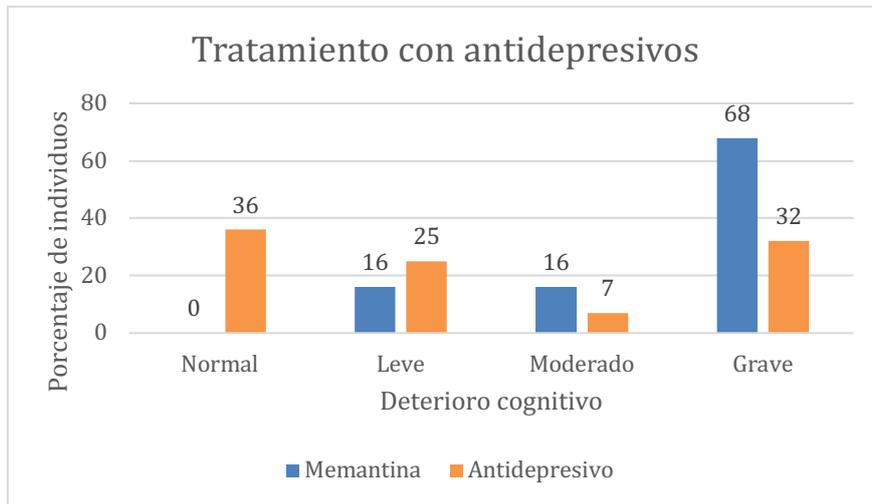


Gráfico 9. Tratamiento farmacológico con antidepresivos.

Se muestra el porcentaje calculado a partir de la variable tratamiento. Se realizó prueba de chi-cuadrada entre el deterioro cognitivo en individuos que usan memantina y el deterioro cognitivo en individuos que usan cualquier tipo de antidepresivo. ($\chi^2=19.261$, $df=3$, $p\text{-value}=0.00024$)

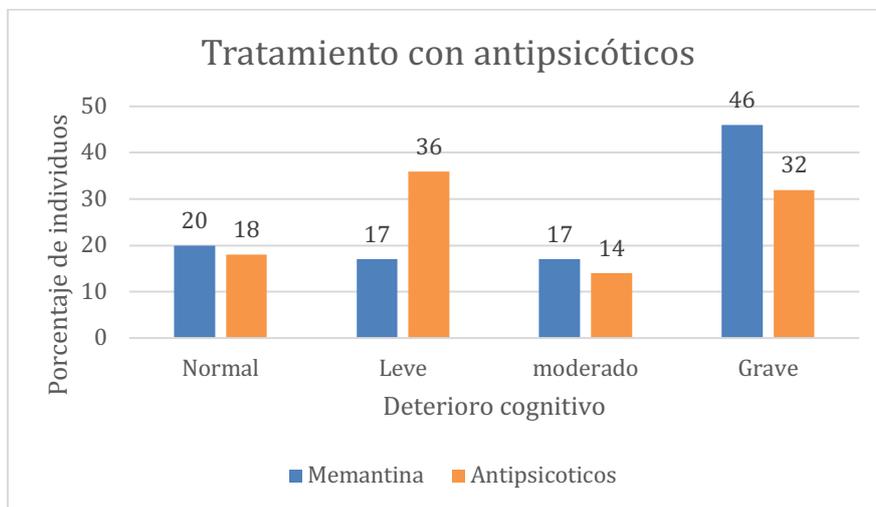


Gráfico 10. Tratamiento farmacológico con antipsicóticos.

Se muestra el porcentaje calculado a partir de la variable tratamiento. Se realizó prueba de chi-cuadrada entre el deterioro cognitivo en individuos que usan memantina y el deterioro cognitivo en individuos que usan cualquier tipo de antipsicótico. ($\chi^2=3.618$ $df=3$, $p\text{-value}=0.3057$)

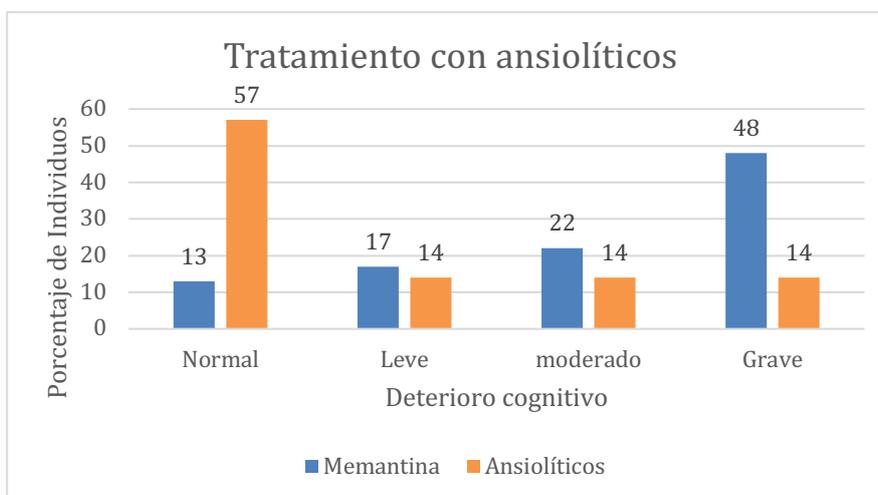


Gráfico 11. Tratamiento con ansiolíticos.

Se el porcentaje calculado a partir de la variable tratamiento. Se realizó prueba de chi-cuadrada entre el deterioro cognitivo en individuos que usan memantina y el deterioro cognitivo en individuos que usan cualquier tipo de ansiolítico. ($\chi^2=9.9062$, $df=3$, $p\text{-value}=0.0194$)

Polifarmacia

Del total de individuos el 70% (n=109) presentaron polifarmacia y el 30% (n=47) son individuos sin polifarmacia. En promedio, cada persona consume 3.10 fármacos, con un rango de 1 a 7. El consumo de 3 fármacos fue el más frecuente con 37% (n=57), de los cuales las combinaciones de Memantina, Quetiapina y Citalopram, así como Memantina, Quetiapina y Sertralina fueron las más frecuentes (n=5, 11 %). La relación entre la presencia de polifarmacia y el grado de deterioro cognitivo, no muestra una diferencia estadísticamente significativa ($p\text{-value}=0.758$).

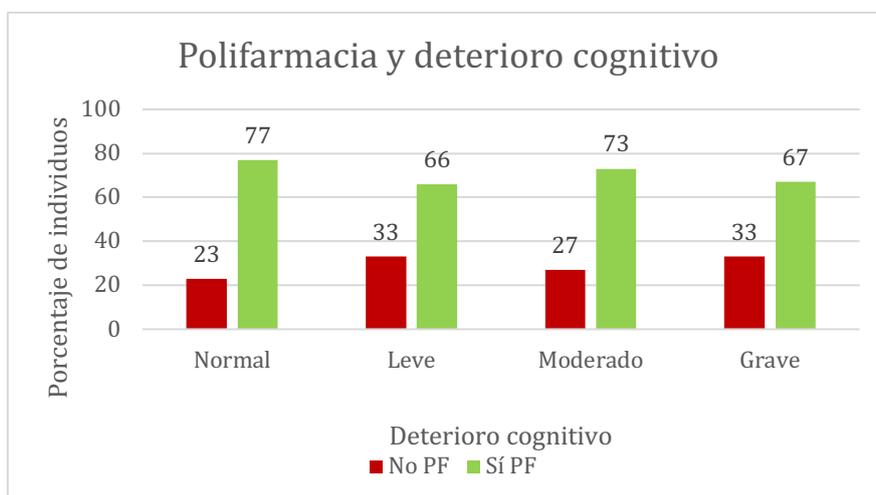


Gráfico 12. Polifarmacia y deterioro cognitivo.

Los resultados muestran el porcentaje obtenido con respecto a la variable polifarmacia. Se realizó una prueba de chi-cuadrada entre los grupos de deterioro cognitivo y la presencia/ausencia de polifarmacia. $\chi^2=1.1789$, $df=3$, $p\text{-value}=0.7581$

Interacciones farmacológicas.

En los individuos encontramos un total de 128 interacciones farmacológicas (ver anexo g), donde la interacción más frecuente fue entre Memantina y Quetiapina (n=16, 10%). El número de interacciones presentes por individuo fue en promedio de 3.03; se encontró un mínimo de 1 y un máximo de 14, siendo mayoría la presencia de 3 (n=38). El tipo de interacciones farmacológicas más frecuente fue la que genera un incremento de los efectos adversos (n=87, 35%); dentro de esta clasificación la interacción entre Memantina y Sertralina es la que presentan más individuos (n=46, 14%). Los datos completos se visualizan en la tabla 8.

Tabla 8. Tipos de Interacciones farmacológicas y su frecuencia.

Tipo	Deterioro cognitivo ^a				p-value
	Normal	Leve	Moderado	Grave	
Antagónico (i = 21)	9 (11)	17 (9)	22(27)	43 (53)	0.2468
Sinérgico (i=35)	11 (16)	14(21)	11(16)	31 (46)	0.9878
Farmacocinética (i=35)	13(18)	10(14)	14(19)	35 (49)	0.6506
Efectos adversos (i=46)	20 (23)	16 (18)	17 (20)	34 (39)	0.2968
Total	53	57	64	143	

La *i* representa el número de interacciones identificadas. Se presenta la frecuencia y entre paréntesis el porcentaje, calculado de acuerdo a la variable tipo de Interacción. Se realizó prueba de chi-cuadrada evaluando el deterioro cognitivo en cada tipo de interacción farmacológica y el deterioro cognitivo en ausencia de interacción farmacológica.

El gráfico 13 muestra la presencia de interacciones farmacológicas y el estado cognitivo de los individuos, cuya relación no tuvo una evidencia estadísticamente significativa ($p\text{-value}=0.7219$); por consecuencia, el deterioro cognitivo tampoco tuvo dependencia del número de interacciones farmacológicas ($p\text{-value}= 0.7574$) (Ver tabla 9).

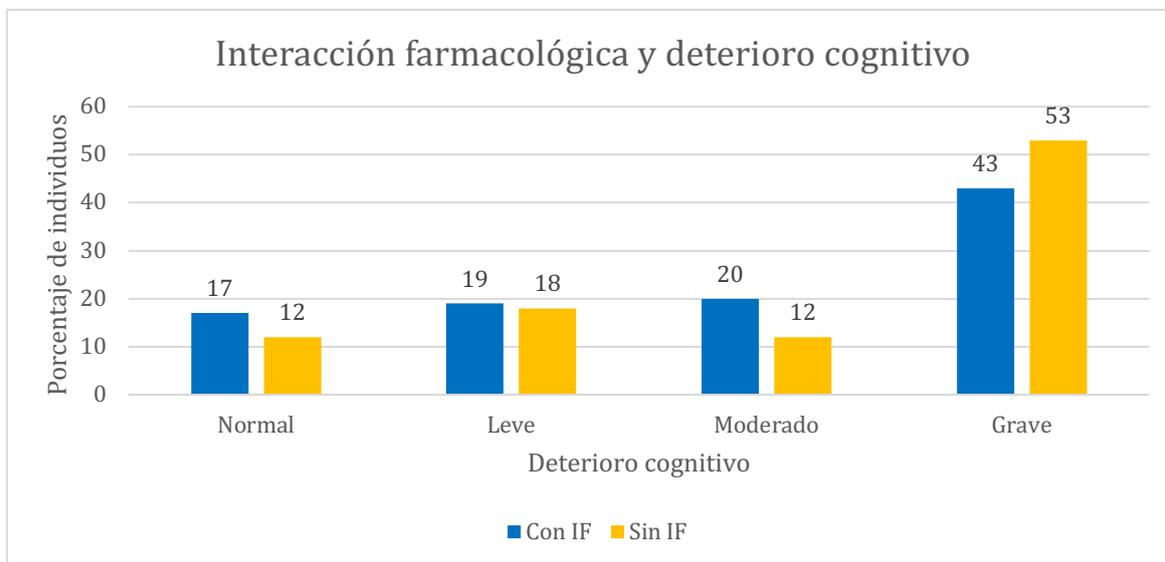


Gráfico 13. Interacción farmacológica y deterioro cognitivo.

Los resultados muestran el porcentaje, obtenido con respecto a la variable presencia/ausencia de interacción farmacológica. Se realizó prueba de chi-cuadrada entre los grupos de deterioro cognitivo y la presencia /ausencia de interacción farmacológica de cualquier tipo. ($\chi^2= 1.3304$, $df=3$, $p\text{-value}=0.7219$)

Tabla 9. Número de interacciones farmacológicas y deterioro cognitivo

Número de Interacciones	Estado cognitivo				TOTAL
	Normal	Leve	Moderado	Grave	
Ninguna	2 (12)	4(18)	2(12)	9(59)	17
1	4(11)	10(28)	7(19)	15(42)	36
2	6(33)	3(17)	2(11)	7(39)	18
3	8(21)	6(16)	10(26)	14(37)	38
4 o más	6(15)	8(17)	9(19)	24(51)	47

La columna refiere el número de interacciones presentes en los individuos, clasificadas de acuerdo al deterioro cognitivo. Los resultados muestran la frecuencia y entre paréntesis el porcentaje, obtenido con respecto a la variable número de interacciones farmacológicas. Se realizó prueba de chi-cuadrada, entre los grupos de deterioro cognitivo y el número de interacciones farmacológicas. $\chi^2=13.558$, $df=18$, $p\text{-value}=0.7574$

Entre las interacciones farmacológicas más frecuentes, la que se genera a partir del uso de Memantina y Quetiapina evidenció una significancia estadística con el deterioro cognitivo ($p\text{-value}=0.039$); hay mayor número de pacientes con deterioro cognitivo grave en aquellos individuos con dicha interacción en comparación con aquellos que no la tienen. De la misma forma sucede para el grupo de personas que tienen interacción entre Memantina y Escitalopram, con una relación estadísticamente significativa. ($p\text{-value}=0.0197$). Los efectos de las interacciones

más frecuentes se plasman en la tabla 10, donde se observa que la memantina administrada en conjunto con escitalopran disminuye el efecto de este último. (Tabla completa en anexo G)

Tabla 10. Efecto de las interacciones entre fármacos

Fármaco 1	Fármaco 2	Efecto	Individuos^a
Memantina	Quetiapina	La eficacia terapéutica de la quetiapina se puede disminuir cuando se usa en combinación con memantina.	46 (25)
	Sertralina	El metabolismo de la sertralina se puede disminuir cuando se combina con memantina.	25(14)
	Risperidona	La eficacia terapéutica de la memantina se puede disminuir cuando se usa en combinación con risperidona.	25(14)
	Citalopram	El riesgo o la gravedad de la prolongación de QTc se puede aumentar cuando Memantina se combina con Citalopram.	29(16)
	ASA	El ácido acetilsalicílico puede disminuir la tasa de excreción de memantina, lo que podría dar como resultado un nivel sérico más alto.	19(10)
	Escitalopram	La eficacia terapéutica de escitalopram se puede disminuir cuando se usa en combinación con memantina.	14(8)
	Metformina	La memantina aumentará el nivel o el efecto de la metformina mediante la competencia farmacológica básica (catiónica) por el aclaramiento tubular renal. Menor / significado desconocido.	9(5)
Quetiapina	Citalopram	El riesgo o la gravedad de la prolongación de QTc se puede aumentar cuando se combina Citalopram con quetiapina.	16(9)
	ASA	El ácido acetilsalicílico puede disminuir la tasa de excreción de quetiapina, lo que podría dar como resultado un nivel sérico más alto.	10(6)
Risperidona	Citalopram	El citalopram aumentará el nivel o el efecto de la risperidona al afectar el metabolismo de la enzima hepática	10 (6)

		CYP2D6. Se recomienda la monitorización del ECG, junto con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT.	
	Sertralina	La sertralina aumentará el nivel o el efecto de la risperidona al afectar el metabolismo de la enzima hepática CYP2D6. Use precaución / monitor.	8(4)

a Se presenta la frecuencia y entre paréntesis el porcentaje, calculado con respecto al total de la muestra (n/156*100)

Tabla 11. Efecto de las interacciones entre fármacos y deterioro cognitivo.

Fármaco 1	Fármaco 2	Deterioro cognitivo				p-value
		Normal	Leve	Moderado	Grave	
Memantina	Quetiapina	4(9)	7(16)	12(27)	21(48)	0.039*
	Sertralina	6(24)	5(20)	6(24)	8(32)	0.4349
	Risperidona	1(4)	5((20)	7(28)	12(48)	0.2477
	Citalopram	6(21)	6(21)	3(10)	14(48)	0.585
	ASA	3(16)	5(26)	4(21)	7(37)	0.819
	Escitalopram	1(7)	1(7)	7(50)	5(36)	0.0197*
	Metfomina	0(0)	2(22)	0(0)	7(78)	0.1229
Quetiapina	Citalopram	1(6)	2(12)	3(17)	11(65)	0.3244
	ASA	1(10)	3(30)	2(20)	4(40)	0.989
Risperidona	Citalopram	1(10)	3(30)	1(10)	5(50)	0.6903
	Sertralina	1(13)	3(37)	2(25)	2(25)	0.4863

Se presenta la frecuencia y entre paréntesis el porcentaje, calculado de acuerdo a la variable tipo de Interacción. Se realizó prueba de chi-cuadrada evaluando el deterioro cognitivo en individuos que usan cada par de fármaco y el deterioro cognitivo en aquellos que no los usan. *p-value<0.05

En los pacientes que llevan un tratamiento con memantina, se hallaron 19 interacciones, de entre las cuales 25 individuos presentaron alguna de tipo antagónica, 67 individuos sinérgicas, 72 farmacocinéticas y 87 que incrementan los efectos adversos. El análisis estadístico muestra una asociación para aquellas interacciones sinérgicas (p-value<0.05) con respecto a aquellos que no tienen interacciones que repercuten en el efecto de memantina, los datos se plasmaron en la tabla12.

Tabla 12. Tipo de interacciones farmacológicas con memantina.

Tipo	Deterioro cognitivo ^a					p-value
	Normal	Leve	Moderado	Grave	Total	
Sinérgica (i=4)	11 (16)	14(21)	11(16)	31(46)	67	0.0165*
Antagónica (i=1)	1 (4)	5(20)	7(28)	12(48)	25	0.3293
Farmacocinética (i=12)	13 (18)	10(14)	14(19)	35(49)	72	0.6198
Incremento de efectos adversos (i=2)	20 (23)	16(18)	17(20)	34(39)	87	0.0995
Total	45	45	49	112	251	

Se presenta la frecuencia y entre paréntesis el porcentaje, calculado de acuerdo a la variable tipo de Interacción. Se realizó prueba de chi-cuadrada evaluando el deterioro cognitivo en cada tipo de interacción farmacológica y el deterioro cognitivo en ausencia de interacción farmacológica. *p-value<0.05

Tabla 13. Número de interacciones y su relación con el número de comorbilidades.

Total interacciones	No comorbilidades						Total
	0	1	2	3	4	>5	
0	1 (1)	8 (5)	3 (2)	2(1)	1(1)	1(1)	16
1	1(1)	5 (3)	4(3)	6(4)	8(5)	13(8)	37
2	0(0)	1(1)	8(5)	2(1)	3(2)	4(3)	18
3	3(2)	6(4)	8(5)	10(6)	3(2)	8(5)	38
4 o más	1 (1)	7(4)	9(6)	10(6)	10(6)	10(6)	47
Total	6	27	32	30	25	36	156

Se presenta la frecuencia y entre paréntesis el porcentaje, calculado a partir del total de la muestra (n/156*100) Se realizó prueba de chi cuadrada para evaluar la correlación entre ambas variables ($\chi^2= 50.415$, $df=30$, $p\text{-value}=0.01122$)

Discusión

El TNC es una enfermedad multifactorial, compleja y heterogénea causada por diversos factores, desde los genéticos hasta los ambientales; sin embargo, la patogénesis de las diferentes formas de presentación no se ha aclarado completamente, por el contrario, han surgido nuevas ideas relacionadas con ciertas comorbilidades que han representado un factor muy influyente en el desarrollo, progresión y gravedad de la misma. Se ha encontrado que las comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, el síndrome metabólico, insuficiencia cardíaca y la obesidad se asocia con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. (Vogelgsang, et. al; 2018)

En los últimos años, los investigadores han encontrado evidencia epidemiológica que revela que los pacientes que cursan con un trastorno neurocognitivo generalmente presentan también otras afecciones médicas crónicas no neurológicas, mismas que pueden influir significativamente acelerando el deterioro cognitivo y progreso de la enfermedad. Debido a esto, la American Heart association ha fomentado los cuidados para prevención del desarrollo de estos factores de riesgo, asociando a una menor morbilidad y mejor calidad de vida. (Murali, 2002)

Además del efecto de las comorbilidades sobre el estado cognitivo de los pacientes con TNCs, se debe considerar el riesgo de las interacciones farmacológicas en la prescripción para ellos, pues hay que destacar que los TNCs se presentan más frecuentemente en adultos mayores, segmento de la población que es más vulnerable a reacciones adversas por la cantidad de fármacos que toman para tratar las enfermedades que padecen.

El trabajo de esta tesis, se enfoco en buscar la relación que existe entre las variables de comorbilidad y terapia farmacológica con el grado de deterioro cognitivo en pacientes de consulta geriátrica del hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez. Se tomaron en cuenta 156 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y se realizó el análisis entre las variables relevantes para este estudio.

La muestra presentó características demográficas concordantes con lo que reporta la literatura, predominio de género femenino, con una media de edad de 74.8 años y una relación significativa entre el número de años y el deterioro cognitivo (p -value=0.034).

Estudios epidemiológicos revelan que la incidencia de TNCs es más alta en mujeres que en hombres, quienes constituyen el 52% de la población en México. ($p < 0.009$), según lo reportado por Mejía-Arango. Además, es de considerarse que la esperanza de vida en las mujeres es mayor, por lo que son sujetas a presentar en mayor proporción enfermedades degenerativas asociadas con la edad. (Vega, 2018)

Las comorbilidades más frecuentes de este estudio fueron: hipertensión arterial (67%) problemas oftalmológicos (34%) y diabetes mellitus (47%). El tipo de fármacos más ingerido por los pacientes pertenecen a la categoría N, para el sistema nervioso, con un predominio de memantina (77%); las interacciones farmacológicas que se encontraron en mayor medida son las que generan un incremento de las reacciones adversas (35%) y el par de fármacos que generan mayor interacción farmacológica como los pacientes que toman Quetiapina y Memantina (10%).

En un estudio realizado por Betty Manrique Espinoza y sus colaboradores, establecen que los padecimientos más reportados en la población de adultos mayores en México, a partir de los datos recabados en la ENSANUT 2012, son: hipertensión (40%), diabetes (24%) e hipercolesterolemia (20%). Además, las investigaciones sobre la presencia de las comorbilidades en pacientes con TNCs sugieren que, incluyendo las anteriores enfermedades, existe un predominio de dislipidemia, accidentes cerebro vasculares, cardiopatías, hipotiroidismo y EPOC. (Manrique, 2013)

Hay fuerte evidencia de cambios y afecciones oculares que tienen aparición en pacientes que cursan por un TNC; Salobar y sus colaboradores en su artículo titulado *Changes in visual function and retinal structure in the progression of Alzheimer's disease*, describieron que en algunos tipos de TNC mayor, como la enfermedad de Alzheimer, la presencia de depósitos de beta-amiloide y la degradación del cortex causan una degeneración en el nervio óptico y la retina, así como un engrosamiento en la retina central en casos graves, disminuyendo la agudeza visual, sensibilidad al contraste, percepción del color y la integración visual en pacientes con EA. (Salobar et. al., 2019). Apoyando al estudio anterior, otros autores como Garzón, publican resultados que sugieren la disminución del grosor de la capa de las células nerviosas de la retina en la medida en que el TNC progresa, correlacionándose significativamente con el nivel de deterioro cognitivo medido a través del test MMSE. (Garzón et. al., 2017)

En el presente trabajo, se encontró un promedio de interacciones farmacológicas por individuo similar a lo que E. Homero reporta en su artículo *Polifarmacia y morbilidad en adultos mayores*, (2012); dicho autor indica que los adultos mayores no institucionalizados, consumen en promedio más de 4 fármacos, observando un 12% de interacciones farmacológicas significativas que los que llegan a hospitalización. Por su parte, Bojorkman, estudió la prevalencia de interacciones farmacológicas en pacientes adultos mayores ambulatorios, concluyendo que, en promedio, cada paciente toma 7 fármacos y la prevalencia de 46% de al menos una combinación entre ellos que genera interacciones. En nuestra muestra, el promedio de fármacos fue de 3.10 y el promedio de interacciones farmacológicas 3.03. (Bojorkman et. al.;2002)

Armando Roca y sus colaboradores, en un artículo publicado establecen diferencias entre la alta probabilidad de padecer comorbilidades en pacientes con deterioro cognitivo en contraste con aquellos individuos que no presentan algún TNC. (Roca et. al; 2021) Corine hizo una investigación en la que explica la relación entre la alta comorbilidad y la función cognitiva deficiente; en los individuos evaluados, la comorbilidad médica obtenida por la puntuación de CIRS tuvo una relación negativa con el puntaje obtenido en el test MMSE. (Corine, 2010)

En algunos estudios no se han encontrado diferencias en el tipo y número de comorbilidad entre los pacientes con y sin TNC, tal es el caso de este estudio. Sin embargo, es importante considerar el tamaño de la muestra y sus características. (Formiga et. al, 2007)

Por otro lado, el tratamiento farmacológico es un factor que debe tomarse con más detenimiento al tratar con adultos mayores, pues es conocido que el organismo no tiene la misma capacidad de metabolización de los fármacos. Los resultados del análisis correlacional evidencian que el tratamiento con Memantina está relacionado con pacientes que cursan un peor estado cognitivo (p -value= 0.0159).

Durante los últimos años, se han realizado estudios para examinar la eficacia de los medicamentos en pacientes con TNCs, uno de ellos es la memantina; este fármaco ha probado originar una mejoría en la cognición, las actividades diarias de la vida y la conducta en pacientes con TNCs que cursan por un estadio moderado-grave, pues en los pacientes que tienen un estadio de leve-moderada, la evidencia no sugiere un efecto significativo. Este hecho explica la relación entre el estado cognitivo grave y la medicación con memantina obtenido en los resultados (Riordan et. al; 2011) (Rodríguez et. al; 2012)

En torno al impacto de la depresión en el deterioro cognitivo, existen dos factores importantes; el primero es que, según las estadísticas, los síntomas depresivos suelen comenzar en etapas relativamente tempranas de la enfermedad neurocognitiva, como un mecanismo de adaptación. Y en segundo lugar, tomar en cuenta que la depresión en sí misma se acompaña de deficiencias cognitivas, de la atención, aprendizaje, memoria y del funcionamiento en general. (Fort, 2004) En el estudio de Corin y Cols, los resultados indicaron un incremento en las quejas de memoria en pacientes con depresión. No es raro que se presenten cuadros depresivos en adultos mayores; algunas investigaciones mencionan que los ancianos mayores de 65 años con cuadros de depresión, tienen mayor frecuencia de deterioro cognitivo y alteraciones en neuroimagen

El tratamiento en las etapas tempranas de TNC es siempre de tipo no farmacológico, sin embargo, cuando este es ineficiente se comienza con tratamiento farmacológico, con el uso efectivo de Sertralina y Citalopram. De esta manera, es evidente suponer que si los síntomas depresivos se controlan, el funcionamiento cognitivo mejorará. (Ahunca, 2017) A pesar de ello, en la evaluación de los pacientes con tratamiento únicamente con memantina y los pacientes con la ingesta sólo de ansiolíticos, mostró una diferencia en cuanto al grado de deterioro cognitivo (p -value= 0.0194) por lo que si no se prescribe memantina, resulta beneficioso tomar ansiolíticos.

En cuanto al tratamiento para la diabetes mellitus tipo 1, los estudios han mostrado resultados controversiales, algunos autores sugieren que el uso de fármacos para la diabetes disminuye la agregación del péptido beta-amiloide, causando mejoras en la cognición. Aunque no está claro si existe una relación entre el manejo de la diabetes y la reducción del deterioro cognitivo, hay evidencia reciente que sugiere una posible mejora. (Alagiakrishnan, 2013)

Por otro lado, el análisis clínico realizado por Craft y sus colaboradores, no encontró beneficios cognitivos ni funcionales en los individuos previamente tratados con insulina intranasal durante 12 meses. (Craft, et. al., 2020) Así mismo, Aereosa y su equipo realizó una revisión sistemática de los efectos de las terapias para la diabetes tipo 2 y la función cognitiva en la que, tras evaluar los resultados, no encontraron pruebas sólidas que sustenten la prevención o retraso del deterioro cognitivo relacionado con el tratamiento para la diabetes tipo 2. (Aereosa, 2017)

En este trabajo se encontró una asociación significativa entre el deterioro cognitivo de los individuos con tratamiento para la diabetes y sin tratamiento ($p=0.0209$); sin embargo, el comportamiento del daño cognitivo sugiere un menor número de individuos con deterioro cognitivo normal en los sujetos con algún tipo de tratamiento antidiabético, en comparación con los sujetos diagnosticados con diabetes y sin tratamiento. El poco apego al tratamiento en los individuos con TNC es un factor influyente al momento de realizar este análisis, puesto que el curso de los síntomas del trastorno puede modificar la rutina médica.

Con respecto a la presencia de interacciones farmacológicas, el número de interacciones no resultó afectar significativamente al deterioro cognitivo, sin embargo, la presencia de fármacos que provocan sinergia al efecto de la memantina sí repercutió (p-value= 0.0165). La prescripción de memantina junto con fármacos para la depresión mejoró el estado cognitivo de los pacientes (p-value= 0.00243), a diferencia de los tratamientos que incluyen antipsicóticos (p-value=0.0619) y ansiolíticos (p-value= 0.0632), cuya relación no fue significativa.

La presencia de interacciones farmacológicas evidencia un efecto significativo en el deterioro cognitivo en los distintos tipos de comorbilidad de los pacientes. (p-value=0.00281) Mostrando mayor frecuencia de pacientes con deterioro cognitivo de moderado a grave en el grupo que tiene interacciones farmacológicas de cada enfermedad.

Es de relevancia considerar la repercusión de los síntomas no cognitivos inherentes a los TNCs, ya que su prevalencia suele superar el 30% de los pacientes afectados. Algunos de ellos son ansiedad (61%), delirios (33.5%), alucinaciones (28%), trastornos afectivos (19%), síntomas depresivos (60-80%), entre otros.

Respondiendo a los objetivos de este trabajo, se determinó que la HTA es la comorbilidad más frecuente en los individuos con TNC participantes, sin embargo, los datos de la evaluación cognitiva no mostraron evidencia estadísticamente significativa para establecer una correlación entre ambas variables. En cuanto al tratamiento farmacológico, los resultados sugieren que los antidepresivos, así como los fármacos ansiolíticos pueden disminuir el deterioro cognitivo, mientras que la medicación con memantina se asoció con individuos que cursan por un deterioro cognitivo grave, este hecho se atribuye al protocolo de medicación para los diferentes estadios del TNC establecido por la guía de referencia.

Finalmente, las interacciones farmacológicas más frecuentes fueron aquellas que incrementan los efectos adversos, si embargo, la que propone una repercusión sobre el estado cognitivo fue la de tipo sinérgica, exclusivamente con memantina.

Este estudio contó con ciertas limitantes, como el hecho de que las comorbilidades y el tratamiento farmacológico se obtuvieron por autoreporte, de manera que la información se somete a posibles errores por omisión u olvido del individuo. Otra limitante fue que el momento en que las enfermedades aparecieron no son de nuestro conocimiento, factor que se ha visto influir en la asociación de los factores de riesgo y el curso del TNC significativamente. Es recomendable replicar los estudios con un tamaño de muestra mayor, además de estudiar las variables con criterios de selección más estrictos en los que las variables puedan estudiarse de forma aislada y reducir el factor aditivo de unas con otras.

Conclusión

En los pacientes de este estudio se encontró que la HTA fue la enfermedad más frecuente, en promedio toman 3.10 fármacos y presentan 3.03 interacciones farmacológicas, sin embargo, no se asoció con un mayor grado de deterioro cognitivo. Por otro lado, el tratamiento con ansiolíticos y antidepresivos, evidenció una correlación con menor grado de deterioro cognitivo, contrario a la relación entre los individuos con tratamiento para la DM, quienes mostraron un mayor grado de deterioro cognitivo. La interacción sinérgica con memantina, mostró en los sujetos un deterioro más grave. Es necesario realizar más estudios, incrementando el número de la muestra, de manera que se mejore la relación entre las comorbilidades, la terapia farmacológica y el deterioro cognitivo.

Referencias

1. Ahunca Velásquez Luisa Fernanda. Más allá del deterioro cognitivo: síntomas neuropsiquiátricos en demencias neurodegenerativas. (2017) *Rev. De neuropsiquiatría*, 46(S1):51-58. <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-colombiana-psiquiatria-379-articulo-mas-alla-del-deterioro-cognitivo-S0034745017300628>
2. Alagiakrishnan K, Sankaralingam S, Ghosh M, Mereu L, Senior P. Antidiabetic drugs and their potential role in treating mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. (2013) *Discov Med*. 16(90):277-86. Extraído de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28617932/>
3. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. (2011) *Alzheimers Dement*;7(3):270-9. Extraído de doi: [10.1016/j.jalz.2011.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008).
4. Aldrugh, S., Sardana, M., Henninger, N., Saczynski, J. S., & McManus, D. D. (2017). Atrial fibrillation, cognition and dementia: A review. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 28(8): 958–965. <https://doi.org/10.1111/jce.13261>
5. Alpízar-Quesada, Carlos Luis, & Morales-Alpízar, Catalina. La enfermedad de Alzheimer y los inhibidores de la colinesterasa. (2003) *Acta Médica Costarricense*, 45(2): 50-56. Extraído de http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022003000200005&lng=en&tlng=es.
6. Alva, G., & Cummings, J. L. Relative tolerability of Alzheimer's disease treatments. (2008) *Psychiatry*, 5(11): 27–36. Extraído de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2695725/>
7. Arana Fernández de Moya E. Demencias e imagen: lo básico. (2009) *Revista de radiología*; 52(1):4-17. Extraído de: https://www.webcir.org/revistavirtual/articulos/mayo10/esp_05_a.pdf
8. Areosa Sastre A, Vernooij RW, González-Colaço Harmand M, Martínez G. Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. (2017) *Cochrane Database Syst Rev*.6(6) doi: [10.1002/14651858.CD003804.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003804.pub2).
9. Asociación Americana de Psiquiatría, Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. (2013) Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría. Extraído de: <https://www.eafit.edu.co/ninos/reddelaspreguntas/Documents/dsm-v-guia-consulta-manual-diagnostico-estadistico-trastornos-mentales.pdf>
10. Bausela Herreras, Esperanza. Funciones ejecutivas: nociones del desarrollo desde una perspectiva neuropsicológica. (2014). *Acción Psicológica*, 11(1): 21-34. Extraído de: <https://dx.doi.org/10.5944/ap.1.1.13789>
11. Beydoun, M.A., Beydoun, H.A., Gamaldo, A.A. et al. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. (2014). *BMC Public Health* 14, 643 Extraído de: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-643>
12. Biessels, G. J., & Despa, F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. (2018). *Nature reviews. Endocrinology*, 14(10): 591–604. Extraído de: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0048-7>

13. Bjorkman IG, Fasbom J, Schmidt I, Bernsten CB, Pharmaceutical Care of the Elderly in Europe Research (PEER) Group. Drug-drug interactions in the elderly. (2002) *Ann Pharmacother*, 36:1675-81
14. Burbulla, L. F., & Krainc, D. The role of dopamine in the pathogenesis of GBA1-linked Parkinson's disease. (2019). *Neurobiology of disease*, 132: 104545. Extraído de: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104545>
15. Byers, A. L., & Yaffe, K. Depression and risk of developing dementia. (2011). *Nature reviews. Neurology*, 7(6): 323–331. Extraído de: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.60>
16. C. Avila, Jaqueline, Michaels Obregón, Alejandra. Envejecimiento en México: los adultos más vulnerables. (2020). Boletín informativo. ENASEM. Extraído de: www.ENASEM.org.
17. Cancino, Margarita, & Rehbein, Lucio. Factores de riesgo y precursores del Deterioro Cognitivo Leve (DCL): Una mirada sinóptica. (2016). *Terapia psicológica*, 34(3): 183-189. Extraído de: <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-48082016000300002>
18. Carvajal Carvajal, Carlos. Biología molecular de la enfermedad de Alzheimer. (2016). *Medicina Legal de Costa Rica*, 33(2): 104-122. Extraído de: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152016000200104&lng=en&tlng=es
19. Cascudo Barral Niurka, Varona Gutiérrez Damián G., Brenes Hernández Ludmila. Deterioro cognitivo leve (DCL) y comorbilidad. (2016) *Rev. Geroinfo* 11(2) Extraído de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/geroinfo/ger-2016/ger162d.pdf>
20. Castro Rodríguez Alejandro J, Orozco Hernández Juan P., Marín Medina Daniel S. Polifarmacia y prescripción de medicamentos potencialmente no apropiados en ancianos. (2015) *Revista Médica Risaralda*; 22(1):52-57
21. Castro Suarez Sheila. Envejecimiento saludable y deterioro cognitivo. (2018) *Rev Neuropsiquiatría*, 81(4):215-216. Extraído de: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rnp/v81n4/a01v81n4.pdf>
22. Chiu NT, Lee BF, Hsiao S, Pai MC. Educational level influences regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. (2004) *J Nucl Med*; 45(11):1860-3. Extraído de: PMID: 15534055.
23. Choreño Parra José Alberto, De la Rosa Arredondo Tania, Guadarrama Ortiz Parménides. Abordaje diagnóstico del paciente con deterioro cognitivo en primer nivel de atención. (2020). *Revista Med Int Méx*; 36(6): 807-824. Extraído de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2020/mim206i.pdf>
24. Craft S, Raman R, Chow TW, Rafii MS, Sun CK, Rissman RA, Donohue MC, Brewer JB, Jenkins C, Harless K, Gessert D, Aisen PS. Safety, Efficacy, and Feasibility of Intranasal Insulin for the Treatment of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial. (2020) *JAMA Neurol*; 77(9):1099-1109. Extraído de: [10.1001/jamaneurol.2020.1840](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1840).
25. Díaz Orueta Unai, Buiza Bueno Cristina, Yanguas Lezaum Javier. Reserva cognitiva: evidencias, limitaciones y líneas de investigación futura. (2010) *Revista de Geriatria y Gerontología*. 45(3):150-155. Extraído de: <https://bit.ly/2W4it5u>
26. Durazzo TC, Mattsson N, Weiner MW; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. (2014) *Alzheimers Dement*; 10(3 Suppl):S122-45. Extraído de: <https://www.scielosp.org/pdf/rcsp/2017.v43n3/449-460> DOI: 10.1016/j.jalz.2014.04.009

27. ENASEM, Estudio Nacional de Salud y Envejecimiento en México. Archivos de Datos y Documentación (uso público). Estudio Nacional de Salud y Envejecimiento en México. Obtenido de www.ENASEM.org
28. Fernández Domínguez, M. J., Hernández Gómez, M. A., Garrido Barral, A., & González Moneo, M. J. Haciendo equilibrios entre los riesgos y beneficios del tratamiento farmacológico en demencia, dolor crónico y anticoagulación en personas mayores [Making balances between the risks and benefits of pharmacological treatment in dementia, chronic pain and anticoagulation in elderly persons]. . (2018). *Atención primaria*, 50 Suppl 2(Suppl 2): 39–50. Extraído de: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2018.09.003>
29. Fernández Guerra, Natalia, & González Escudero, Hilda. Factores de riesgo vascular y función cognoscitiva en ancianos institucionalizados y de la comunidad. (2008). *Revista Cubana de Medicina*, 47(1). Extraído de <https://bit.ly/3ggO8aZ>
30. Fischer, C.E., Jiang, D. & Schweizer, T.A. Determining the association of medical comorbidity with subjective and objective cognitive performance in an inner-city memory disorders clinic: a retrospective chart review. (2010). *BMC Geriatr* 10, 89. Extraído de: <https://doi.org/10.1186/1471-2318-10-89>
31. Formiga F, Fort I, Robles MJ, Barranco E, Espinosa MC, Riu S, del Grupo de trabajo de demencia de la Sociedad Catalana de Geriatria y Gerontología. Aspectos de comorbilidad en pacientes ancianos con demencia. Diferencias por edad y género. (2007) *Rev Clin Esp*;207(10):495-500. Extraído de: <https://www.elsevier.es/es-revista-endoscopia-335-pdf-13111547>
32. Fort Isabel. Tratamiento farmacológico de la demencia. (2004) *Rev Mult Gerontol*, 14(1):34-46. Extraído de: <https://bit.ly/3ya0IV7>
33. Fuenmayor, Gloria, & Villasmil, Yeriling La percepción, la atención y la memoria como procesos cognitivos utilizados para la comprensión textual. (2008). *Revista de Artes y Humanidades UNICA*, 9(22):187-202. ISSN: 1317-102X. Extraído de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170118859011>
34. Garzón P. Sandra Johanna, Camacho M. Marcera, Tapiero L. Jessica Andrea, Reina Karen Daniela. Características cognitivas y oculares en enfermedad de Alzheimer. (2018) *NOVA* 16(29): 101-114. Extraído de: <https://bit.ly/3AUUoNu>
35. Genis-Mendoza AD, Martínez-Magaña JJ, Bojórquez C, Téllez-Martínez JA, Jiménez-Genchi J, Roche A, Bojorge A, Chávez M, Castañeda C, Guzmán R, Zapata L, Aguilar-Méndez D, Lanzagorta N, Rebolledo I, Castro-Chavira S, Fernández T, Orozco L, Nicolini H, Martínez-Hernández AG. Programa de detección del alelo APOE-E4 en adultos mayores mexicanos con deterioro cognitivo. (2018) *Gac Med Mex*.154(5):555-560. Extraído de: Spanish. [doi: 10.24875/GMM.18003784](https://doi.org/10.24875/GMM.18003784)
36. Girona Brumós, L., Juárez Giménez, J. C., & Lalueza Broto, P. Interacciones farmacológicas: un reto profesional. (2014). *Farmacia Hospitalaria*, 38(3): 151-153. Extraído de: <https://dx.doi.org/10.7399/FH.2014.38.3.7494>
37. Gómez Diego, Julia. La disfunción sináptica en la enfermedad de alzheimer. (2018) Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria. Santander. Extraído de: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/14340/Gomez%20Diego%20Julia.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
38. González Hernández Jorge, Aguilar Lorena, Oporto Sabrina, Araneda Lorena, Vázquez Macarena, von Bernhardt Rommy. Normalización del “Mini Mental State Examination” según

- edad y educación para la población de Santiago de Chile. (2009) *Revista Memoriza* 209; 3:23-34. Extraído de: <https://bit.ly/3xZ693w>
39. Gordillo León, Fernando, Arana Martínez, José M., Meilán, Juan J. G., & Mestas Hernández, Lilia. Efecto de la emoción sobre la memoria prospectiva: un nuevo enfoque basado en procedimientos operantes. (2010). *Escritos de Psicología*, 3(4): 40-47. Extraído de <https://bit.ly/2XysMiB>
 40. Gra Menéndez, Silvia, Padrón Pérez, Noel, & Llibre Rodríguez, Juan de Jesús. Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. (2002). *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 21(4): 253-261. Extraído de <https://bit.ly/3CZ7iMk>
 41. Guerra Cazorla L.M., Sánchez Pastor L., Navío Acosta M., Agüera Ortiz L.F. Antidepresivos y deterioro cognitivo en el anciano. (2010) *Psicogeriatría*. 2(4):201-206. Extraído de: https://www.viguera.com/sepg/pdf/revista/0204/0204_0201_0206.pdf
 42. Hampel, H., Mesulam, M. M., Cuello, A. C., Farlow, M. R., Giacobini, E., Grossberg, G. T., Khachaturian, A. S., Vergallo, A., Cavado, E., Snyder, P. J., & Khachaturian, Z. S. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. (2018). *Brain: a journal of neurology*, 141(7): 1917–1933. Extraído de DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awy132>
 43. Hansen, R. A., Gartlehner, G., Webb, A. P., Morgan, L. C., Moore, C. G., & Jonas, D. E. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. (2008). *Clinical interventions in aging*, 3(2): 211–225. Extraído de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2546466/>
 44. Homero Gac. E. Polifarmacia y morbilidad en adultos mayores. (2012) *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(1) :31-35. Extraído de: <https://bit.ly/3D1kLDi>
 45. Islamoska, S., Hansen, Å. M., Wang, H. X., Garde, A. H., Andersen, P. K., Garde, E., Hansen, J. M., Waldemar, G., & Nabe-Nielsen, K. Mid- to late-life migraine diagnoses and risk of dementia: a national register-based follow-up study. (2020). *The journal of headache and pain*, 21(1): 98. Extraído de: <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01166-7>
 46. Juanena, Carolina, Pose, Darío, Sosa, Gustavo, Pose, Federico, Balzani, Martín, & Senattore, Valeria. Toxicidad cardiovascular por parches transdérmicos de rivastigmina. A propósito de dos casos clínicos. (2019). *Revista Uruguaya de Cardiología*, 34(3): 173-183. Extraído de <https://dx.doi.org/10.29277/cardio.34.3.15>
 47. Kandiah, N., Pai, M. C., Senanarong, V., Looi, I., Ampil, E., Park, K. W., Karanam, A. K., & Christopher, S. Rivastigmine: the advantages of dual inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase and its role in subcortical vascular dementia and Parkinson's disease dementia. (2017). *Clinical interventions in aging*, 12: 697–707. Extraído de: <https://doi.org/10.2147/CIA.S129145>
 48. Kirouac, L., Rajic, A. J., Cribbs, D. H., & Padmanabhan, J. Activation of Ras-ERK Signaling and GSK-3 by Amyloid Precursor Protein and Amyloid Beta Facilitates Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. . (2017). *eNeuro*, 4(2), ENEURO.0149-16.2017. Extraído de: <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0149-16.2017>
 49. Kratz T. The Diagnosis and Treatment of Behavioral Disorders in Dementia. (2017). *Deutsches Arzteblatt international*, 114(26): 447–454. Extraído de: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0447>
 50. Kuźma E, Lourida I, Moore SF, Levine DA, Ukoumunne OC, Llewellyn DJ. Stroke and dementia risk: A systematic review and meta-analysis. (2018) *Alzheimers Dement*;14(11):1416-1426. Extraído de doi: [10.1016/j.jalz.2018.06.3061](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.3061).

51. Lamb SE, Mistry D, Alleyne S, Atherton N, Brown D, Copsey B, Dosanjh S, Finnegan S, Fordham B, Griffiths F, Hennings S, Khan I, Khan K, Lall R, Lyle S, Nichols V, Petrou S, Zeh P, Sheehan B. Aerobic and strength training exercise programme for cognitive impairment in people with mild to moderate dementia: the DAPA RCT. (2018) *Health Technol Assess*; 22(28):1-202. Extraído de: [doi: 10.3310/hta22280](https://doi.org/10.3310/hta22280).
52. Li W, Huang E. An Update on Type 2 Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Dementia. (2016) *J Alzheimers Dis*; 53(2):393-402. Extraído de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27163819/>
53. Lilienfeld S. Galantamine--a novel cholinergic drug with a unique dual mode of action for the treatment of patients with Alzheimer's disease. *CNS Drug*. (2002) *Rev*. Summer;8(2):159-76. Extraído de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6741688/pdf/CNS-8-159.pdf> [doi: 10.1111/j.1527-3458.2002.tb00221.x](https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2002.tb00221.x).
54. Liperoti R, Sganga F, Landi F, Topinkova E, Denkinger MD, van der Roest HG, Foebel AD, Finne-Soveri H, Bernabei R, Onder G. Antipsychotic Drug Interactions and Mortality Among Nursing Home Residents With Cognitive Impairment. (2017) *J Clin Psychiatry*;78(1):e76-e82. Extraído de: [doi: 10.4088/JCP.15m10303](https://doi.org/10.4088/JCP.15m10303).
55. Illamas-Velasco S, Llorente-Ayuso L, Contador I, Bermejo-Pareja F. Versiones en español del Minimental State Examination (MMSE). Cuestiones para su uso en la práctica clínica. (2015) *Rev Neurol*; 61: 363-71. Extraído de: <https://bit.ly/37PFhbq>
56. López Locanto Óscar. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. (2015) *Revista Médica latinoamericana, medicina interna*. 37(1): 61-67. Extraído de: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v37n2/v37n2a03.pdf>
57. Luna Muñoz José, Zamudio Sergio, De la cruz Fidel, Vega Benito Minjarez, Mena Raúl. Acción protectora de la proteína Tau en la enfermedad de Alzheimer. (2012). *Revista Mexicana de Neurociencia*; 13(3):160-167. Extraído de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2012/rmn123g.pdf>
58. Lyketsos, C. G., Carrillo, M. C., Ryan, J. M., Khachaturian, A. S., Trzepacz, P., Amatniek, J., Cedarbaum, J., Brashear, R., & Miller, D. S. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. (2011). *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(5), 532–539. Extraído de: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.2410> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3299979/>
59. Manrique-Espinoza, Betty, Salinas-Rodríguez, Aarón, Moreno-Tamayo, Karla Margarita, Acosta-Castillo, Isaac, Sosa-Ortiz, Ana Luisa, Gutiérrez-Robledo, Luis Miguel, & Téllez-Rojo, Martha Ma Condiciones de salud y estado funcional de los adultos mayores en México. (2013). *Salud Pública de México*; 55(Supl. 2): S323-S331. Extraído de: <https://bit.ly/2W6dhOG>
60. Manrique, María Soledad. Tipología de procesos cognitivos. Una herramienta para el análisis de situaciones de enseñanza. (2020). *Educación*, 29(57): 163-185. Extraído de: <https://dx.doi.org/10.18800/educacion.202002.008>
61. McDowell, G. Xi, J. Lindsay, M. Tierney. Mapping the connections between education and dementia. (2007) *J Clin Exp Neuropsychol* (29): 127-141 Extraído de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17365248/>
62. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, Maayan N, Ware J, Debarros J. Memantine for dementia. (2019) *Cochrane Database Syst Rev*. 20;3(3):CD003154. Extraído de: <https://bit.ly/3mciz5J>

63. Mejía-Arango S, Gutiérrez LM. Prevalence and incidence rates of dementia and cognitive impairment no demontia in the Mexican population: data from the Mexican Health and Aging Study. (2011) *J Aging Health*;23(7):1050- 1074.
64. Meng, Y. H., Wang, P. P., Song, Y. X., & Wang, J. H. Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia: A meta-analysis. (2019). *Experimental and therapeutic medicine*, 17(3): 1611–1624. Extraído de: <https://doi.org/10.3892/etm.2018.7129>
65. Mestizo Guitierrez Sonia Lilia, Hernández Aguilar, María Elena, Rojas Durán Fausto, Manzo Denes, jorge, Aranda Abreu Gonzalo Emiliano. La enfer,edad de Alzheimer y la diabetes Mellitus. (2014) *Revista electrónica de Neurobiología*. Veracruz volumen 5. Extraído de: <https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2014/10/Mestizo/HTML.html#correspondencia>
66. Mora Umaña Andrea Melissa. Las concepciones sobre el lenguaje y su relacion con los procesos cognitivos superiores, en docentes de I Ciclo y CC Ciclo de educación general básica de escuela públicas urbanas de tres cantones de la provincia de San José, Costa Rica. (2018) *Revista Educación*, vol.42, no. 1 Universidad de costa Rica. Extraido de: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/edu/v42n1/2215-2644-edu-42-01-00156.pdf>
67. Morales Alexander, Marcella Rosas Giovana, Yarce Eunice, Vicky Paredes Yenny, Rosero Mildred, Hidalgo Arsenio. Condiciones médicas prevalentes en adultos mayores de 60 años. (2016) *Acta médica colombiana*. 41(1):21-28. Extraído de: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v41n1/0120-2448-amc-41-01-00021.pdf>
68. Moran C, Beare R, Phan TG, et al. Type 2 diabetes mellitus and biomarkers of neurodegeneration. (2015) *Neurology*;85(13):1123-1130. Extraído de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26333802/>
69. Morelli, Laura La contribución de la hipótesis amiloide a la comprensión de la enfermedad de Alzheimer: una visión crítica. (2016). *Química Viva*, 15(1):7-12. Extraído de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=86347589003>
70. Moreno Mojica Javier Aníbal. Lingüística cognitiva: una aproximación al abordaje del lenguaje como fenómeno cognitivo integrado. . (2016) *Revista colombiana de Humanidades* vol. 48, no 88: 41-51. Universidad Santo Tomás, Colombia. Extraído de: <https://www.redalyc.org/jatsRepo/5155/515552626003/html/index.html>
71. Morgado Bernal, Ignacio *Psicobiología del aprendizaje y la memoria*. CIC. (2005). Cuadernos de Información y Comunicación, (10),221-233. ISSN: 1135-7991. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=93501010>
72. Morris J. C. Revised criteria for mild cognitive impairment may compromise the diagnosis of Alzheimer disease dementia. (2012). *Archives of neurology*, 69(6): 700–708. Extraído de: <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.3152>
73. Nan-Tsing Chiu, MD, MSc; Bi-Fang Lee, MD, PhD; Sigmund Hsiao, PhD; and Ming-Chyi Pai, MD, PhD. Educational Level influences regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. (2004) *The journal of Nuclear medicine*, 45(11)pp:1860-1863 <https://jnm.snmjournals.org/content/jnumed/45/11/1860.full.pdf>
74. Niu, J., Straubinger, R. M., & Mager, D. E. Pharmacodynamic Drug-Drug Interactions. (2019). *Clinical pharmacology and therapeutics*, 105(6), 1395–1406. <https://doi.org/10.1002/cpt.1434>
75. Ojea Ortega T., González Álvarez de sotomayor M, Pérez González O., Fernández Fernández O.. Un nuevo test para la valoración de a memoria episódica. Test episódico y test espisódico del cuidador (2013). *Revista de Neurología*, vol 28, no. 8, pp 488-496 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485312002733>

76. Olivares, D., Deshpande, V. K., Shi, Y., Lahiri, D. K., Greig, N. H., Rogers, J. T., & Huang, X. N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor antagonists and memantine treatment for Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease. (2012). *Current Alzheimer research*, 9(6), 746–758. Extraído de: <https://doi.org/10.2174/156720512801322564>
77. Orgeta, V., Tabet, N., Nilforooshan, R., & Howard, R. Efficacy of Antidepressants for Depression in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. (2017). *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 58(3), 725–733. Extraído de: <https://doi.org/10.3233/JAD-161247>
78. Oscanoa, Teodoro. Interacción medicamentosa en Geriatria. (2004). *Anales de la Facultad de Medicina*, 65(2), 119-126. Extraído de <https://bit.ly/2XDYWtf>
79. P. Murali Doraiswamy, Joel Leon, Jeffrey L. Cummings, Deborah Marin, Peter J. Neumann, Prevalence and Impact of Medical Comorbidity in Alzheimer's Disease. (2002) *The Journals of Gerontology: Series A, Volume 57, Issue 3, 1: M173–M177*. Extraído de: <https://doi.org/10.1093/gerona/57.3.M173>
80. Pérez Martínez, Víctor T. El deterioro cognitivo: una mirada previsor. (2005). *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 21(1-2) Extraído de <https://bit.ly/3k4RMph>
81. Podcasy, J. L., & Epperson, C. N. Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. (2016). *Dialogues in clinical neuroscience*, 18(4), 437–446. Extraído de: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2016.18.4/cepperson>
82. Pose, Mariangeles, Manes, Facundo. Deterioro cognitivo leve. (2010) Instituto de Neurología Cognitiva; Extraído de https://www.acnweb.org/acta/acta_2010_26_Supl3_1_7-12.pdf
83. Rajendran, L., Honsho, M., Zahn, T. R., Keller, P., Geiger, K. D., Verkade, P., & Simons, K. Alzheimer's disease beta-amyloid peptides are released in association with exosomes. (2006). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(30), 11172–11177. <https://doi.org/10.1073/pnas.0603838103>
84. Raz L, Knoefel J, Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. (2016) *J Cereb Blood Flow Metab*;36(1):172-86. Extraído de: doi: [10.1038/jcbfm.2015.164](https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.164).
85. Reyna Carrizales María de Lourdes, González Rubios Marco Vinivio, López Esqueda Francisco Javier, gonzález González Gonzalo Ramón. Demencias, una visión panorámica. (2014) San Luis Potosí: editorial Universitaria. Extraído de: <http://www.geriatria.salud.gob.mx/descargas/publicaciones/Demencia.pdf>
86. Ricciarelli, R., & Fedele, E. The Amyloid Cascade Hypothesis in Alzheimer's Disease: It's Time to Change Our Mind. (2017). *Current neuropharmacology*, 15(6), 926–935. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170116143743>
87. Riordan KC, Hoffman Snyder CR, Wellik KE, CaselliRJ, Wingerchink DM, Demaerschalk BM. Effectiveness of adding memantine to an Alzheimer dementia treatment regimen wich already includes stable donepezil therapy: a critically appraised topi. (2011) *Neurologist*; 17:121-3.
88. Robbins. Enfermedades desmielinizantes. (2019) Extraído de: <https://bit.ly/2W88ZGg>
89. Robles Bayon A, Gude Sampedro F. Prescripciones inconvenientes en el tratamiento del paciente con deterioro cognitivo. (2014) *Neurología ELSEVIER*. Vol 29(9): 523-532. Extraído de: [10.1016/j.nrl.2012.05.004](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.05.004)
90. Roca-Socarras A, Henriette K, Ramírez-Rojas A, Prosper C. Rasgos distintivos de la comorbilidad y funcionalidad en ancianos institucionalizados con deterioro cognitivo y demencia. *Revista Finlay [revista en Internet]*. (2013) Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/192>

91. Rodríguez Daniel, Formiga Francesc, Fort Isabel, Robles María José, Barranco Elena, Cubí Dolores. Tratamiento farmacológico de la demencia: cuándo, cómo y hasta cuándo. Recomendaciones del Grupo de trabajo de demencias de la sociedad catalana de Geriatria y Gerontología. (2012) Revista española de Geriatria y Gerontología; 47(5): 228-33. Extraído de: <https://bit.ly/3APTD87>
92. Rojas C. Gonzalo, Ladrón de Guevara David, Jaimovich Rodrigo, Brunetti Enzo, Faure L. Evelyn, Gálvez M. Marcelo. Neuroimágenes en demencias (106), Revista Médica Clínica Las Condes. Vol 27, no 3; pp 38-356. Extraído de: <https://bit.ly/3jWAhrj>
93. Sadowsky, C. H., Micca, J. L., Grossberg, G. T., & Velting, D. M. Rivastigmine from capsules to patch: therapeutic advances in the management of Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. (2014). The primary care companion for CNS disorders, 16(5). Extraído de: <https://doi.org/10.4088/PCC.14r01654>
94. Salobar-García E, de Hoz R, Ramírez AI, López-Cuenca I, Rojas P, Vazirani R, Amarante C, Yubero R, Gil P, Pinazo-Durán MD, Salazar JJ, Ramírez JM. Changes in visual function and retinal structure in the progression of Alzheimer's disease. (2019) PLoS One;14(8): e0220535. doi: 10.1371/journal.pone.0220535. Extraído de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31415594/>
95. Samieri, C., Perier, M. C., Gaye, B., Proust-Lima, C., Helmer, C., Dartigues, J. F., Berr, C., Tzourio, C., & Empana, J. P. Association of Cardiovascular Health Level in Older Age With Cognitive Decline and Incident Dementia. (2018). JAMA, 320(7), 657–664. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11499>
96. Sánchez Ayala I. Depresión, deterioro cognitivo y demencia: unas relaciones polémicas (1999) revista Española de geriatría y gerontología. 34(3):123-124 <https://bit.ly/2W2mZl9>
97. Seltzer B. Galantamine-ER for the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. (2010). Clinical interventions in aging, 5, 1–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2817936/>
98. Serra Urra, Madelaine, & Germán Meliz, Jorge Luis. Polifarmacia en el adulto mayor. (2013). Revista Habanera de Ciencias Médicas, 12(1), 142-151. Extraído de <https://bit.ly/3miJBIK>
99. Sonnen, J. A., Larson, E. B., Gray, S. L., Wilson, A., Kohama, S. G., Crane, P. K., Breitner, J. C., & Montine, T. J. Free radical damage to cerebral cortex in Alzheimer's disease, microvascular brain injury, and smoking. (2009). Annals of neurology, 65(2), 226–229. <https://doi.org/10.1002/ana.21508>
100. Stephan, B., Harrison, S. L., Keage, H., Babateen, A., Robinson, L., & Siervo, M. Cardiovascular Disease, the Nitric Oxide Pathway and Risk of Cognitive Impairment and Dementia. (2017). Current cardiology reports, 19(9), 87. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0898-y>
101. Szeto, J. Y., & Lewis, S. J. Current Treatment Options for Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Dementia. (2016). Current neuropharmacology, 14(4), 326–338. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666151208112754>
102. Tapia, Ricardo. Mecanismos celulares y moleculares de la neurodegeneración. (1998). Gaceta médica Méx. 134(6): 685-703 Recuperado de: https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864_2007/1998-134-6-685-703.pdf?hcb=1
103. Tello Rodríguez Tania, D. Alarcón Renato, Vizcarra Escobar Darwin. Salud mental en el adulto mayor:Trastornos neurocognitivos mayores, afectivos y del sueño. (2016) Revista peruana de medicina experimental y salud pública. 33(2).
104. Tomás MT., Centelles F, Valero C., Alcalá A., Cerón A., Soler ., López M. Prescripción crónica de fármacos en pacientes geriátricos de un centro de salud urbano (1999). Atención primaria, 23(1): 121-126. <https://bit.ly/3svmWkl>

105. Trevisan C, Limongi F, Siviero P, Noale M, Cignarella A, Manzato E, Sergi G, Maggi S. Mild polypharmacy and MCI progression in older adults: the mediation effect of drug-drug interactions. (2021) *Aging Clin Exp Res*;33(1):49-56. doi: [10.1007/s40520-019-01420-2](https://doi.org/10.1007/s40520-019-01420-2). Epub 2019 Nov 22. PMID: 31758500.
106. Van Rensbergen, G., Nawrot, T. Medical Conditions of Nursing Home Admissions. (2010). *BMC Geriatr* 10, 46 <https://doi.org/10.1186/1471-2318-10-46>
107. Vega Quintana Alejandro, Moreno Cervantes César Alberto, Prado Hernández Oscar A., Luna Torres Sara, Torres Gutiérrez Jorge Luis. Comorbilidad en pacientes mayores de 65 años con demencia. (2018) *Med Int Mexico*, 34(6): 848-854. Extraído de: <http://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v34n6/0186-4866-mim-34-06-848.pdf>
108. Vogelgsang Jonathan, Wolff Menzler Claus, Kis Bernhard, Abdel Hamid Mona, Wiltfang Jens, Hessmann Philip. Cardiovascular and metabolic comorbidities in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia compared to a psychiatric control cohort. *Psychogeriatrics* (2018) The official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society. 18(5):393-40. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/psyg.12338>
109. von Bernhardt M., Rommy. Mecanismos neurobiológicos de la enfermedad de Alzheimer. (2005) *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 43(2), 123-132. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272005000200005>
110. Vuralli, D., Ayata, C., & Bolay, H. Cognitive dysfunction and migraine. (2018). *The journal of headache and pain*, 19(1), 109. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0933-4>
111. Walker, K. A., Power, M. C., & Gottesman, R. F. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. (2017). *Current hypertension reports*, 19(3), 24. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0724-3>
112. Wang, R., & Reddy, P. H. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. (2017). *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 57(4), 1041–1048. <https://doi.org/10.3233/JAD-160763>
113. Winslow BT, Onysko MK, Stob CM, Hazlewood KA. Treatment of Alzheimer disease (2011). *Am Fam Physician*;83(12):1403-12. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2014 Aug 15;90(4):209. PMID: 21671540. <https://www.aafp.org/afp/2011/0615/p1403.html>
114. Yeh TT, Wu CY, Hsieh YW, Chang KC, Lee LC, Hung JW, Lin KC, Teng CH, Liao YH. Synergistic effects of aerobic exercise and cognitive training on cognition, physiological markers, daily function, and quality of life in stroke survivors with cognitive decline: study protocol for a randomized controlled trial. (2017) *Trial*;18(1):405. Extraído de doi: [10.1186/s13063-017-2153-7](https://doi.org/10.1186/s13063-017-2153-7).
115. Zhang, N., & Gordon, M. L. Clinical efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease in Chinese patients. (2018). *Clinical interventions in aging*, 13, 1963–1970. <https://doi.org/10.2147/CIA.S159920>

1.

Anexo A Dictamen aprobatorio por el comité de ética del INMEGEN



Ciudad de México, a 15 de noviembre de 2016.

Comité de Investigación del Instituto Nacional de Medicina Genómica

No. de registro: 33/2016/E

El Comité de Investigación del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), con fundamento en lo dispuesto por los artículos 99, 100, 102 y 111 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud; 41, fracciones I y III de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud y en el Reglamento Interior del Comité de Investigación del Instituto Nacional de Medicina Genómica y consensuando la opinión de los Comités de Ética en Investigación y de Bioseguridad, emite el presente:

DICTAMEN APROBATORIO

Al proyecto titulado:

“Tamizaje del gen APOE y su asociación con demencia y psicosis en población Mexicana”

De esto se notifica al Dr. José Humberto Nicolini Sánchez, investigador responsable del mismo.

El Comité de Investigación, el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Bioseguridad, se reservan el derecho de hacer revisiones periódicas cuando así lo estimen pertinente. Sin perjuicio de lo anterior, se deberá entregar a través de la Intranet, un informe semestral con los avances y al término de la investigación, se deberá enviar una copia del o los artículos o tesis generados.

Atentamente

Dr. Juan Enrique Morett Sánchez
Presidente del Comité de Investigación

Anexo B. Carta de aprobación del comité de ética del Hospital PFA

C. G. - 2



SECRETARIA
DE
SALUD

DEPENDENCIA:	SECRETARIA DE SALUD COORDINACIÓN DE INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD Y HOSPITALES DE ALTA ESPECIALIDAD SERVICIOS DE ATENCIÓN PSIQUIÁTRICA
SERVICIO:	HOSPITAL PSIQUIÁTRICO "FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ" SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA, INVESTIGACIÓN Y CAPACITACIÓN
NUMERO DE OFICIO:	
DIRECCION:	COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

El que se indica

México, D.F. a 17 de agosto del 2015

DR. HUMBERTO NICOLINI SÁNCHEZ
PRESENTE

Con el presente le informo a usted que el protocolo de investigación titulado **"TAMIZAJE DEL GEN APOE Y SU ASOCIACION CON DEMENCIA Y PSICOSIS EN POBLACIÓN MEXICANA"**, del cual es investigador principal ha sido revisado por el Comité de Ética e Investigación y el Comité de Investigación del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez" quienes han **DICTAMINADO APROBARLO.**

Sin más por el momento, le envío cordial un saludo.

ATENTAMENTE
SUFRAGIO EFECTIVO. NO REELECCIÓN

DRA. CECILIA BAUTISTA RODRÍGUEZ
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

c.c.p.- Comité de Investigación

CBR/JGJG/ verónica

Sección/Serie: 18C 19

AL CONTESTAR ESTE AVISO CÍTESE
LOS DATOS CONTENIDOS EN EL CUADRO
DEL ÁNGULO SUPERIOR DERECHO

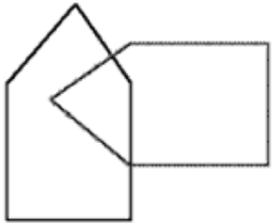
Anexo C Notificación de término del estudio de investigación

	SALUD SECRETARÍA DE SALUD	SECRETARÍA DE SALUD COMISIÓN COORDINADORA DE INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD Y HOSPITALES DE ALTA ESPECIALIDAD SERVICIOS DE ATENCIÓN PSQUIÁTRICA HOSPITAL PSQUIÁTRICO "FRAY BERNARDINO ALVAREZ" UNIDAD DE ENSEÑANZA, INVESTIGACIÓN Y CAPACITACIÓN JEFATURA DE INVESTIGACIÓN	
<i>MEMORÁNDUM</i>			
Tamizaje del Gen APOE y su Asociación con Demencia y Psicosis en Población Mexicana			
Ciudad de México a 8 de julio del 2019			
DR. CARLOS J. CASTAÑEDA GONZÁLEZ DIRECTOR DEL HOSPITAL PRESENTE			
Con la presente y conforme a las buenas prácticas clínicas, informamos usted que el protocolo de Investigación titulado: ASOCIACIÓN ENTRE EL ALELO APOE E4 EN ADULTOS MAYORES MEXICANOS CON DETERIORO COGNITIVO , ha llegado a su término.			
Se reclutaron en total 188 pacientes geriátricos, a los cuales se les aplicaron las escalas: Minimental, Neuropsis, Cantab, F Name y se realizó toma de muestra de ADN en saliva para el estudio genérico			
Sin otro particular, reciba un cordial saludo			
ATENTAMENTE "Hombre soy y nada humano es ajeno a mí".			
 DR. ANDRÉS GERARDO ROCHE BERGUA Jefe Médico de Psicogeriatría, 6º piso		 MTRA. JANET JIMÉNEZ GENCHI Jefa del Servicio de Investigación, 8º piso	
<small>c.c.p. - Dra. MIRIAM ESTRADA MARTÍNEZ.- Jefa de la Unidad de Enseñanza, Investigación y Capacitación c.c.p. - Dr. HUMBERTO MOCILLO SÁNCHEZ.- Jefe Médico de Laboratorio de Genómica de las Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas del Instituto Nacional de Genómica c.c.p. - Jefatura del Servicio de Investigación c.c. - Archivo de Psicogeriatría</small>			
MEM/JJGJ/Verónica			

Anexo D. Tabla de comorbilidades y morbilidades asociadas incluidas en la encuesta a los individuos del estudio.

Clave	Enfermedad
1	Problemas del corazón
2	Hipertensión arterial
3	Hipertiroidismo
4	Hipotiroidismo
5	Problemas digestivos
6	Problemas hepáticos
7	Diabetes mellitus
8	Hipoglucemia
9	Hipercolesterolemia
10	Problemas articulares
11	Trastorno de déficit de atención e hiperactividad
12	Trastornos de aprendizaje
13	Autoinmunes
14	Oftalmológico
15	Cáncer
16	Traumatismo craneoencefálico
17	Epilepsia
18	Neuroinfección
19	Evento cerebrovascular
20	Migraña
21	Trastorno neurológico
22	Trastorno del sueño
23	Otros
24	Ninguno.

Anexo E. Examen Mini Mental de Folstein.

(NO SABE LEER NI ESCRIBIR _____ AÑOS DE ESCOLARIZACIÓN: _____)	PUNTOS
ORIENTACIÓN EN EL TIEMPO Y ESPACIO.	
¿QUÉ DIA DE LA SEMANA ES HOY? ¿CUÁL ES EL AÑO? ¿CUAL ES EL MES? ¿CUAL ES EL DÍA? ¿CUAL ES LA ESTACIÓN DEL AÑO? (MÁXIMO 5 PUNTOS)	0 - 5
"DÍGAME EL NOMBRE DEL HOSPITAL, ¿EN QUE PISO ESTAMOS? ¿EN QUE CIUDAD ESTAMOS? ¿EN QUE ESTADO VIVIMOS? ¿EN QUE PAÍS ESTAMOS? (MÁXIMO 5 PUNTOS.)	0 - 5
FIJACIÓN	
"REPITA ESTAS PALABRAS: CABALLO, PESO, MANZANA". (ANOTE UN PUNTO CADA VEZ QUE LA PALABRA SEA CORRECTA. (MÁXIMO 3 PUNTOS.)	0 - 3
CONCENTRACIÓN Y CÁLCULO	
"SI TIENE 100 PESOS Y ME LOS DA DE SIETE EN SIETE, ¿CUÁNTOS LE QUEDAN?" (ANOTE UN PUNTO CADA VEZ QUE LA DIFERENCIA SEA CORRECTA AUNQUE LA ANTERIOR FUERA INCORRECTA. (MÁXIMO 5 PUNTOS.)	0 - 5
MEMORIA.	
"¿RECUERDA USTED LAS TRES PALABRAS QUE LE DIJE ANTES? DÍGALAS" (MÁXIMO 3 PUNTOS).	0 - 3
LENGUAJE Y CONSTRUCCIÓN.	
"¿QUÉ ES ESTO?" (MOSTRAR UN RELOJ) "¿Y ESTO?" (MOSTRAR UN BOLÍGRAFO). (MÁXIMO 2 PUNTOS.)	0 - 2
"REPITA LA SIGUIENTE FRASE: NI SI, NI NO, NI PERO". (1 PUNTO).	0 - 1
"TOME EL PAPEL CON LA MANO IZQUIERDA, DÓBLELO POR LA MITAD Y PÓNGALO EN EL SUELO" (ANOTE UN PUNTO POR CADA ORDEN BIEN EJECUTADA). (MÁXIMO 3 PUNTOS).	0 - 3
"LEA ESTO Y HAGA LO QUE DICE:" "CIERRE LOS OJOS" (1 PUNTO).	0 - 1
"ESCRIBA UNA FRASE COMO SI ESTUVIERA CONTANDO ALGO EN UNA CARTA" (1 PUNTO).	0 - 1
"COPIE ESTE DIBUJO" (1 PUNTO).	0 - 1
 <p>(CADA PENTÁGONO DEBE TENER 5 LADOS Y 5 VÉRTICES Y LA INTERSECCIÓN FORMA UN DIAMANTE)</p> <p>NOTA: TANTO LA FRASE COMO LOS PENTÁGONOS CONVIENE TENERLOS EN TAMAÑO SUFICIENTE PARA PODER SER LEÍDOS CON FACILIDAD. EL PACIENTE DEBERÁ UTILIZAR ANTEOJOS SI LOS NECESITA HABITUALMENTE.</p>	
TOTAL _____	
PUNTO DE CORTE: 24-30 PUNTOS NORMAL. GRADO DE DETERIORO COGNOSCITIVO: 19-23 = LEVE; 14 - 18 = MODERADO; Menor a14 = GRAVE.	

Anexo F Examen Mini Mental de Folstein para personas con 3 años o menos de escolaridad.

(Antes de aplicar el cuestionario lea el instructivo correspondiente)

ORIENTACIÓN

¿Qué fecha es hoy?	Puntaje
1.- Día _____	
2.- Mes _____	
3.- Año _____	
4.- ¿Qué día de la semana es? _____	
5.- ¿Qué hora es? _____	
6.- ¿En dónde estamos ahora? _____	
7.- ¿En qué piso o departamento estamos? _____	
8.- ¿Qué colonia es ésta? _____	
9.- ¿Qué ciudad es ésta? _____	
10.- ¿Qué país es éste? _____	

REGISTRO (FIJACIÓN)

Le voy a decir 3 objetos, cuando yo los termine quiero que por favor Usted los repita:

11.- Papel _____

12.- Bicicleta _____

13.- Cuchara _____

LENGUAJE

Le voy a dar algunas instrucciones. Por favor sígalas en el orden que se las voy a decir.

14.- Tome este papel con la mano derecha _____

15.- Dóblelo por la mitad _____

16.- Y déjelo en el suelo _____

MEMORIA DIFERIDA

Dígame los tres objetos que le mencioné al principio.

17.- Papel _____

18.- Bicicleta _____

19.- Cuchara _____

LENGUAJE Y CONSTRUCCIÓN

20.- Muestre un reloj y diga ¿Qué es esto? _____

21.- Muestre un lápiz y diga ¿Qué es esto? _____

Ahora le voy a decir una frase que tendrá que repetir después de mí. Solo la puedo decir una sola vez, así que ponga mucha atención.

22.- Ni no, ni sí, ni pero. _____

SUME 8 PUNTOS.	+ 8
PUNTAJE TOTAL	_____

Si el paciente tiene 23 o menos puntos, tiene mayor probabilidad de tener demencia.

Anexo G. Tabla de interacciones farmacológicas presentes en el tratamiento de los individuos.

Fármaco 1	Fármaco2	Efecto	Pacientes
			Frecuencia
Memantina	Quetiapina	La eficacia terapéutica de la quetiapina se puede disminuir cuando se usa en combinación con memantina.	52
	Sertralina	El metabolismo de la sertralina se puede disminuir cuando se combina con memantina.	24
	Risperidona	La eficacia terapéutica de la memantina se puede disminuir cuando se usa en combinación con risperidona.	24
	Citalopram	El riesgo o la gravedad de la prolongación de QTc se puede aumentar cuando Memantina se combina con Citalopram.	30
	ASA	El ácido acetilsalicílico puede disminuir la tasa de excreción de memantina, lo que podría dar como resultado un nivel sérico más alto.	18
	Escitalopram	La eficacia terapéutica de escitalopram se puede disminuir cuando se usa en combinación con memantina.	15
	Metformina	La memantina aumentará el nivel o el efecto de la metformina mediante la competencia farmacológica básica (catiónica) por el aclaramiento tubular renal. Menor / significado desconocido.	9
	Clonazepam	La memantina puede disminuir la tasa de excreción de clonazepam, lo que podría dar como resultado un nivel sérico más alto.	6
	lorazepam	El lorazepam puede disminuir la tasa de excreción de memantina, lo que podría dar como resultado un nivel sérico más alto.	6
	Galantamina	La galantamina puede disminuir la tasa de excreción de memantina, lo que podría dar como resultado un nivel sérico más alto.	6
	Fluoxetina	El metabolismo de la fluoxetina se puede disminuir cuando se combina con memantina.	3
	Haloperidol	El riesgo o la gravedad de los efectos adversos pueden aumentar cuando Haloperidol se combina con Memantina.	1
	Glibenclamida	El metabolismo de Glyburide se puede disminuir cuando se combina con Memantina.	1

	Omeprazol	La memantina puede disminuir la tasa de excreción de omeprazol, lo que podría dar como resultado un nivel sérico más alto.	3
	Metoprolol	La concentración sérica de memantina se puede aumentar cuando se combina con metoprolol.	2
	Closapina	La eficacia terapéutica de Clozapina se puede disminuir cuando se usa en combinación con Memantina.	1
	Carbamacepina	El metabolismo de la carbamazepina se puede disminuir cuando se combina con memantina.	1
	Solidem	El metabolismo de zolpidem se puede disminuir cuando se combina con memantina	1
	Copidogrel	La concentración sérica de memantina se puede aumentar cuando se combina con clopidogrel.	1
Quetiapina	Citalopram	El riesgo o la gravedad de la prolongación de QTc se puede aumentar cuando se combina Citalopram con quetiapina.	15
	Sertralina	El riesgo o la gravedad de los efectos adversos pueden aumentar cuando sertralina se combina con quetiapina.	6
	Escitalopram	El riesgo o la gravedad del síndrome serotoninérgico pueden aumentar cuando se combina Escitalopram con Quetiapina.	7
	Mirtazapina	La quetiapina puede aumentar las actividades serotoninérgicas de la mirtazapina.	4
	ASA	El ácido acetilsalicílico puede disminuir la tasa de excreción de quetiapina, lo que podría dar como resultado un nivel sérico más alto.	9
	Metformina	La eficacia terapéutica de la metformina se puede disminuir cuando se usa en combinación con quetiapina.	3
	Losartan	Losartán puede aumentar las actividades hipotensivas de la quetiapina.	4
	CLonacepam	El clonazepam puede aumentar las actividades depresoras del sistema nervioso central (depresor del SNC) de la quetiapina.	3
	loracepam	La concentración sérica de quetiapina se puede aumentar cuando se combina con lorazepam.	3
	Galantamina	La eficacia terapéutica de la quetiapina se puede disminuir cuando se usa en combinación con galantamina.	5
	Fluoxetina	El riesgo o la gravedad de la prolongación de QTc se puede aumentar cuando se combina fluoxetina con quetiapina.	3
	Enalapril	Enalapril puede aumentar las actividades hipotensivas de la quetiapina.	1

	Glibenclamida	La eficacia terapéutica de Glyburide se puede disminuir cuando se usa en combinación con quetiapina.	1
	Omeprazol	El metabolismo de la quetiapina se puede disminuir cuando se combina con omeprazol.	2
	Carbamacepina	la quetiapina aumentará el nivel o el efecto de la carbamazepina al disminuir el metabolismo. Monitoree los niveles plasmáticos	1
	Gabapentina	El riesgo o la gravedad de los efectos adversos pueden aumentar cuando se combina gabapentina con quetiapina.	1
	Albuterol	la quetiapina aumenta y el albuterol disminuye la sedación. El efecto de la interacción no está claro, tenga cuidado. Precaución de uso / monitor	1
Risperidona	Citalopram	El citalopram aumentará el nivel o el efecto de la risperidona al afectar el metabolismo de la enzima hepática CYP2D6. Se recomienda la monitorización del ECG, junto con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT.	10
	Sertralina	La sertralina aumentará el nivel o el efecto de la risperidona al afectar el metabolismo de la enzima hepática CYP2D6. Use precaución / monitor.	7
	Donepezilo	El riesgo o la gravedad de los efectos adversos pueden aumentar cuando se combina risperidona con donepezilo.	7
	Escitalopram	El riesgo o la gravedad del síndrome serotoninérgico pueden aumentar cuando se combina la risperidona con escitalopram.	3
	Mirtazapina	La risperidona y la mirtazapina aumentan la sedación. Use precaución / monitor.	7
	Metformina	Se han asociado antipsicóticos atípicos con hiperglucemia que puede alterar el control de la glucosa en sangre; vigilar de cerca los niveles de glucosa.	2
	Losartan	Losartán puede aumentar las actividades hipotensivas de la risperidona.	2
	Clonacepam	Ambos incrementan la sedación.	1
	Loracepam	El riesgo o la gravedad de los efectos adversos pueden aumentar cuando se combina lorazepam con risperidona.	4
	Enalapril	Enalapril puede aumentar las actividades hipotensivas de la risperidona.	1
	Metoprolol	El metoprolol puede aumentar las actividades hipotensivas de la risperidona.	1

	Atorvastatina	La atorvastatina aumentará el nivel o el efecto de la risperidona por el transportador de eflujo de la glicoproteína P (MDR1).	1
	Acenocumarol	El riesgo o la gravedad de los efectos adversos pueden aumentar cuando se combina la risperidona con acenocumarol.	1
	Nifedipino	La nifedipina disminuirá el nivel o el efecto de la risperidona por el transportador de eflujo de glicoproteína P (MDR1)	1
Mirtazapina	Donepezilo	El donepezil puede aumentar las actividades depresoras del sistema nervioso central (depresor del SNC) de mirtazapina.	6
	Escitalopram	escitalopram y mirtazapina aumentan los niveles de serotonina. Modifique la terapia / monitoree de cerca.	1
	ASA	El riesgo o la gravedad de la hipertensión pueden aumentar cuando se combina mirtazapina con ácido acetilsalicílico.	2
	Losartan	El riesgo o la severidad de la prolongación de QTc pueden aumentar cuando se combina mirtazapina con losartán	3
	CLonacepam	El clonazepam y la mirtazapina aumentan la sedación.	3
	Loracepam	el lorazepam y la mirtazapina aumentan la sedación. Use precaución / monitor.	2
	Hidroclorotiazida	El riesgo o la gravedad de la prolongación de QTc se puede aumentar cuando se combina mirtazapina con hidroclorotiazida.	1
	Albuterol	la mirtazapina aumenta y el albuterol disminuye la sedación. El efecto de la interacción no está claro	1
	Citalopram	Donepezilo	El riesgo o la gravedad de los efectos adversos pueden aumentar cuando se combina Citalopram con Donepezil.
ASA		Cualquiera de los dos aumenta la toxicidad del otro por sinergia farmacodinámica. Mayor riesgo de hemorragia digestiva alta. Si es posible, evite el uso concurrente.	3
Galantamina		El riesgo o la gravedad de la prolongación de QTc se puede aumentar cuando se combina galantamina con citalopram.	2
Losartan		Losartán puede aumentar las actividades prolongadoras de QTc de Citalopram.	1
Metformina		El riesgo o la gravedad de la hipoglucemia pueden aumentar cuando se combina Citalopram con Metformina.	4
Acenocumarol		La concentración sérica de acenocumarol se puede aumentar cuando se combina con citalopram.	1

	Levotiroxina	El metabolismo de la levotiroxina se puede disminuir cuando se combina con Citalopram.	2
	Clonacepam	El riesgo o la gravedad de los efectos adversos pueden aumentar cuando se combina clonazepam con citalopram	4
	Mirtazapina	Aumentan los niveles de serotonina. La combinación puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico o reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno.	5
	Atenolol	El metabolismo de Atenolol se puede disminuir cuando se combina con Citalopram.	1
	Clortalidona	El riesgo o la gravedad de la hiponatremia pueden aumentar cuando se combina Citalopram con Clortalidona.	1
	Glibenclamida	El metabolismo de Glyburide se puede disminuir cuando se combina con Citalopram.	1
	Carbamacepina	La carbamazepina disminuye los niveles de citalopram al afectar el metabolismo de la enzima hepática / intestinal CYP3A4.	1
Sertralina	Donepezilo	La sertralina aumentará el nivel o el efecto del donepezilo al afectar el metabolismo de la enzima hepática CYP2D6.	6
	Mirtazapina	La sertralina y la mirtazapina aumentan los niveles de serotonina.	5
	Asa	Cualquiera de los dos aumenta la toxicidad del otro por sinergia farmacodinámica. Use precaución / monitor. Mayor riesgo de hemorragia digestiva alta. Los ISRS inhiben. Captación de serotonina por las plaquetas.	2
	Metformina	La sertralina aumenta los efectos de la metformina por el sinergismo farmacodinámico.	3
	Losartan	El metabolismo de losartán se puede disminuir cuando se combina con sertralina.	2
	Clonacepam	El riesgo o la gravedad de los efectos adversos pueden aumentar cuando se combina clonazepam con sertralina.	3
	Loracepam	El riesgo o la gravedad de los efectos adversos pueden aumentar cuando se combina lorazepam con sertralina.	1
	Galantamina	La sertralina aumentará el nivel o efecto de galantamina al afectar el metabolismo de la enzima hepática CYP2D6	1
	Levotiroxina	La eficacia terapéutica de la levotiroxina se puede disminuir cuando se usa en combinación con sertralina.	3

	Omeprazol	El metabolismo de omeprazol se puede disminuir cuando se combina con sertralina.	1
	Melatonina	El riesgo o la gravedad de los efectos adversos pueden aumentar cuando la melatonina se combina con sertralina.	1
	Clopidogrel	La concentración sérica de los metabolitos activos de Clopidogrel se puede reducir cuando Clopidogrel se usa en combinación con Sertralina, lo que resulta en una pérdida de eficacia.	1
	Diclofenaco	El riesgo o la gravedad del sangrado pueden aumentar cuando sertralina se combina con diclofenaco.	1
Lorazepam	Losartan	El metabolismo de lorazepam se puede disminuir cuando se combina con losartán.	1
	Escitalopram	El riesgo o la gravedad de los efectos adversos pueden aumentar cuando se combina Lorazepam con Escitalopram.	3
	ASA	El ácido acetilsalicílico puede disminuir la tasa de excreción de lorazepam, lo que podría dar como resultado un nivel sérico más alto.	1
	Fluoxetina	El riesgo o la gravedad de los efectos adversos pueden aumentar cuando se combina lorazepam con fluoxetina.	1
	Donepezilo	El riesgo o la gravedad de los efectos adversos pueden aumentar cuando se combina lorazepam con donepezilo.	3
Losartan	Galantamina	El riesgo o la gravedad de la prolongación de QTc se puede aumentar cuando se combina galantamina con losartán.	1
	ASA	El riesgo o la gravedad de la insuficiencia renal, la hipercalcemia y la hipertensión pueden aumentar cuando Losartán se combina con ácido acetilsalicílico.	4
	Trazadona	El riesgo o la gravedad de la prolongación de QTc se puede aumentar cuando se combina Trazadona con Losartán	1
	Omeprazol	El metabolismo de losartán se puede disminuir cuando se combina con omeprazol.	1
	Donepezilo	El metabolismo de donepezilo se puede disminuir cuando se combina con losartán.	4
Metformina	Amlodipino	El amlodipino disminuye los efectos de metformina por antagonismo farmacodinámico. Se debe observar de cerca al paciente por pérdida de control de glucosa en sangre; Cuando se retiran medicamentos de un paciente que recibe metformina, se debe observar de cerca al paciente para detectar hipoglucemia.	1

	Galantamina	La metformina puede disminuir la tasa de excreción de galantamina, lo que podría dar como resultado un nivel sérico más alto.	1
	Metoprolol	La eficacia terapéutica de metformina se puede aumentar cuando se usa en combinación con metoprolol.	1
	Enalapril	El riesgo o la gravedad de la acidosis láctica se puede aumentar cuando Enalapril se combina con metformina.	1
	ASA	Ácido acetilsalicílico El riesgo o la gravedad de la hipoglucemia pueden aumentar cuando el ácido acetilsalicílico se combina con metformina.	2
	Clonazepam	La metformina puede disminuir la tasa de excreción de clonazepam, lo que podría resultar en un nivel sérico más alto.	2
	Escitalopram	escitalopram aumenta los efectos de metformina por sinergia farmacodinámica.	2
	Atenolol	La concentración sérica de metformina se puede aumentar cuando se combina con atenolol	1
	Clortalidona	La eficacia terapéutica de la metformina se puede disminuir cuando se usa en combinación con clortalidona.	1
Galantamina	Amlodipino	El riesgo o la gravedad de la prolongación de QTc se puede aumentar cuando Amlodipino se combina con galantamina.	1
	Metoprolol	El metabolismo de galantamina se puede disminuir cuando se combina con metoprolol.	1
	ASA	El ácido acetilsalicílico puede disminuir la tasa de excreción de galantamina, lo que podría dar como resultado un nivel sérico más alto.	2
Enalapril	ASA	Hay un antagonismo farmacodinámico. La administración conjunta puede provocar una disminución significativa de la función renal. Los AINE pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA. El mecanismo de estas interacciones probablemente esté relacionado con la capacidad de los AINE para reducir la síntesis de prostaglandinas renales vasodilatadoras.	1
	Glibenclamida	enalapril aumenta los efectos de la gliburida por el sinergismo farmacodinámico.	1
	Diclofenaco	El riesgo o la gravedad de la insuficiencia renal, la hipercalemia y la hipertensión pueden aumentar cuando se combina diclofenaco con enalapril.	1
Escitalopram	ASA	El riesgo o la gravedad del sangrado gastrointestinal se pueden aumentar cuando se combina escitalopram con ácido acetilsalicílico.	4

	Donepezilo	La eficacia terapéutica de escitalopram se puede disminuir cuando se usa en combinación con donepezilo.	5
	Solpidem	El escitalopram puede aumentar las actividades depresoras del sistema nervioso central (depresor del SNC) de Zolpidem.	1
ASA	Rosuvastatina	La excreción de rosuvastatina se puede disminuir cuando se combina con ácido acetilsalicílico.	1
	Olmezartan	olmesartán, aspirina. Cualquiera de los dos aumenta la toxicidad del otro por otro, puede dar lugar a un deterioro de la función renal, particularmente en personas de edad avanzada o con volumen reducido. La aspirina disminuye los efectos del olmesartán por el antagonismo farmacodinámico. Los AINE disminuyen la síntesis de las prostaglandinas renales vasodilatadoras y, por lo tanto, afectan la homeostasis de los líquidos y pueden disminuir el efecto antihipertensivo. El olmesartán y la aspirina también aumentan el potasio sérico.	1
	Loracepam	El ácido acetilsalicílico puede disminuir la tasa de excreción de lorazepam, lo que podría dar como resultado un nivel sérico más alto.	1
	Captopril	aspirina, captopril. antagonismo farmacodinámico. Evite o use drogas alternativas. La administración conjunta puede provocar una disminución significativa de la función renal. Los AINE pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA. El mecanismo de estas interacciones probablemente esté relacionado con la capacidad de los AINE para reducir la síntesis de prostaglandinas renales vasodilatadoras.	1
	Trazadona	trazodona, aspirina. Cualquiera de los dos aumenta la toxicidad del otro por sinergia farmacodinámica. Mayor riesgo de hemorragia digestiva alta. Los ISRS inhiben. Captación de serotonina por las plaquetas.	2
Donepezil	Fluoxetina	fluoxetina aumentará el nivel o el efecto de donepezil al afectar el metabolismo de la enzima hepática CYP2D6.	1
	Aloperidol	El haloperidol aumentará el nivel o el efecto del donepezilo al afectar el metabolismo de la enzima hepática CYP2D6.	1
	ASA	El metabolismo del ácido acetilsalicílico se puede disminuir cuando se combina con donepezilo.	3
	Clonacepam	El riesgo o la gravedad de los efectos adversos pueden aumentar cuando se combina donepezilo con clonazepam	2

	Trazadona	donepezil aumenta y la trazadona disminuye los efectos colinérgicos / transmisión. El efecto de la interacción no está claro, tenga cuidado.	1
	Paroxetina	paroxetina aumentará el nivel o efecto de donepezil al afectar el metabolismo de la enzima hepática CYP2D6.	1
Atorvastatina	Nifedipino	La nifedipina aumentará el nivel o efecto de atorvastatina al afectar el metabolismo de la enzima hepática / intestinal CYP3A4. La atorvastatina aumentará el nivel o el efecto de la risperidona por el transportador de eflujo de glicoproteína P (MDR1). Use precaución / monitor. La nifedipina disminuirá el nivel o efecto de atorvastatina por el transportador de eflujo de glicoproteína P (MDR1).	1
Omeprazol	Copidogrel	La concentración sérica de los metabolitos activos de Clopidogrel se puede reducir cuando Clopidogrel se usa en combinación con Omeprazol, lo que resulta en una pérdida de eficacia.	1
Valzartan	Acenocumarol	El metabolismo del acenocumarol se puede disminuir cuando se combina con valsartán.	1
Metoprolol	Amlodipino	El riesgo o la gravedad de la bradicardia pueden aumentar cuando Amlodipino se combina con metoprolol.	1