



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA
FACULTAD DE PSICOLOGÍA. NEUROCIENCIA DE LA CONDUCTA

SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS Y CONDUCTUALES EN PACIENTES CON DEMENCIA
TIPO ALZHEIMER Y SU ASOCIACIÓN CON VARIANTES EN LOS GENES
CIRCADIANOS *PER3*, *OX2R* Y *APOE*

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTORA EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:
GLADYS SUSANA LOZANO TOVAR

TUTORES
PRINCIPAL: DRA. OLGA YANETH RODRÍGUEZ AGUDELO.
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MVS

ADJUNTA: DRA. NANCY MONROY JARAMILLO.
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MVS

EXTERNA: DRA. MARÍA ELENA TERESA MEDINA-MORA ICAZA
FACULTAD DE PSICOLOGÍA. CU

JURADO A. DR. CARLOS SABAS CRUZ FUENTES
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA. RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ
JURADO B. DRA. MATILDE VALENCIA FLORES
UNAM. INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. DICIEMBRE, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Tabla de contenido

RESUMEN	6
CAPÍTULO 1. DEMENCIA	7
Epidemiología.....	7
Criterios diagnósticos de la demencia debido a enfermedad de Alzheimer (DA)	8
Valoración cognitiva en el paciente con DA	12
Síntomas psicológicos y conductuales (SPCD) de la demencia debido a enfermedad de Alzheimer	14
Neuropatología de los SPCD.....	18
Instrumentos de evaluación para los SPCD.....	20
CAPÍTULO 2. MARCADORES GENÉTICOS DE LOS SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS Y CONDUCTUALES ASOCIADOS CON LA DEMENCIA TIPO ALZHEIMER	24
Definiciones de marcadores genéticos	24
Descripción gen Periodo (<i>PER3</i>) y la enfermedad de Alzheimer	24
Orexinas.....	27
Orexinas y demencia tipo Alzheimer	29
Gen <i>APOE</i>	34
Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer.....	35
CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA	37
Planteamiento del problema	37
Justificación.....	39
Preguntas de investigación	40
Objetivos.....	40
Hipótesis estadísticas.....	41
Participantes	42
Variables.....	44
Materiales	48
Procedimiento.....	50

Análisis estadístico	53
Consideraciones éticas.....	54
CAPÍTULO 4. RESULTADOS	55
Descripción de alteraciones de sueño en pacientes y controles	56
Descripción de las variables genéticas	64
Asociación entre variantes alélicas con los SPCD en pacientes con DA de acuerdo con las escalas del Inventario Neuropsiquiátrico Psiquiátrico (INP), cuestionario de salud del paciente (PHQ-9), y el cuestionario de alteraciones de sueño.	65
Asociaciones sinérgicas potenciales entre portadores de APOE ϵ 4 más el genotipo multilocus con los SPCD y la progresión de los pacientes con DA.....	69
CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN	71
REFERENCIAS	78
ANEXOS	95

Lista de tablas

Tabla 1 Criterios centrales-nucleares NIA-AA para el diagnóstico de demencia por cualquier causa	10
Tabla 2 Definición de los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia (SPCD).....	15
Tabla 3. Comparación de prevalencia de los SPCD en DA	17
Tabla 4. Estudios transversales de investigación clínica sobre las orexinas y enfermedad de Alzheimer.	31
Tabla 5 Definición de variables	45
Tabla 6 Descripción de los materiales utilizados	48
Tabla 7 Variantes genéticas de <i>PER3</i> , <i>OX2R</i> y <i>APOE</i>	50
Tabla 8. Descripción de características clínicas y sociodemográficas de pacientes (n=31) y controles (n=31).	55
Tabla 9 Frecuencia de síntomas de alteración del sueño en cada una de las categorías del cuestionario de alteraciones del sueño en pacientes y controles.....	57
Tabla 10. Comparación de puntajes promedio del cuestionario de sueño del adulto mayor y PHQ-9 en pacientes y controles.	58
Tabla 11. SPCD de acuerdo con INP	60
Tabla 12. Correlaciones entre los SPCD con variables sociodemográficas y clínicas en los pacientes.	63
Tabla 13 Frecuencias genotípicas y alélicas de pacientes y controles	64
Tabla 14 Asociación entre variantes alélicas y los SPCD de acuerdo con las escalas clínicas de los pacientes (n=31).	66
Tabla 15 Asociación entre subgrupo de pacientes portadores de <i>APOEε4</i> más el genotipo multilocus con los SPCD	69

Lista de figuras

Figura 1	Flujograma para la selección de los pacientes del estudio	52
Figura 2	Flujograma para la selección de los controles del estudio.....	53
Figura 3	Gráfica de dispersión de los puntajes de la escala del PHQ-9 (afectivo) y el cuestionario de sueño	59
Figura 4.	Comparación de los SPCD en los pacientes de acuerdo al sexo y DA típica evaluados con INP.....	61
Figura 5.	Comparación de los puntajes totales en las escalas INP y PHQ-9, de acuerdo con sexo y presencia de DA típica.....	62

RESUMEN

La demencia tipo Alzheimer (DA) se caracteriza por deterioro cognitivo y comportamental, integrado este último por síntomas psicológicos y conductuales de la demencia (SPCD), abarcando una amplia gama de conductas asociadas con mayor deterioro, carga familiar y costos. Los SPCD han sido estudiados ampliamente, pero sus principales enfoques han sido anatomopatológicos y clínicos, siendo necesarios otros abordajes para conocer mejor su etiología. Por ejemplo, estudios genéticos de asociación que han analizado los genes *APOE*, a *PER3* y *OX2R*, han identificado la relación con presencia de síntomas neuropsiquiátricos en el adulto mayor y en pacientes con DA. El presente trabajo tuvo como objetivo, evaluar la asociación entre variantes genéticas de *PER3*, *OX2R* y *APOE* con los SPCD en pacientes con DA. Se realizó un estudio transversal analítico descriptivo, en 31 pacientes con diagnóstico de DA de la consulta externa del INNN y 31 controles cognitivamente sanos, todos ellos, mayores de 60 años. Se aplicó una prueba de tamizaje neuropsicológico; para la evaluación de los SPCD se aplicó el inventario neuropsiquiátrico, escala PHQ-9 y un cuestionario de trastorno de sueño para el adulto mayor. El genotipado de las variantes genéticas se realizó mediante PCR en tiempo real y electroforesis capilar. Se calcularon las frecuencias alélicas-genotípicas de las variantes en pacientes y controles. Los resultados mostraron al alelo *APOE*ε4 como variante de riesgo de DA ($p=0,03$), el resto de las variantes genéticas no revelaron diferencias significativas entre pacientes y controles. La variante *PER3*_rs228697 mostró un riesgo nueve veces mayor de trastornos del ritmo circadiano en el grupo de los pacientes con DA. Estos hallazgos deben confirmarse en muestras de mayor tamaño.

Palabras Claves: Enfermedad de Alzheimer, demencia, síntomas psicológicos y conductuales de la demencia, orexinas, *PER3*.

CAPÍTULO 1. DEMENCIA

Epidemiología

La población mundial envejece y se prevé un aumento del 56% de las personas mayores de 60 años alrededor del mundo, especialmente en América Latina y el Caribe. México contribuye a este aumento con proyecciones de un cambio en la pirámide poblacional gradual (INEGI 2021). Asociado al envejecimiento se encuentra la demencia, actualmente denominado trastorno neurocognitivo mayor (TNM) (American Psychiatric Association, APA 2013).

El TNM de mayor frecuencia es la demencia tipo Alzheimer (DA) que representa 50-70% de todos los casos diagnosticados a nivel mundial, y se estima que para el 2050, existan 139 millones de personas con esta patología, con un mayor aumento en los países de medianos y bajos ingresos de acuerdo con las proyecciones presentadas por la organización mundial de la salud (Alzheimer's Disease International 2023; Organización Mundial de la Salud 2023).

En México también se reporta una alta prevalencia de demencia con cifras que han aumentado de 7.4% en 2008 a 9.0% en 2012 (Acosta Castillo y Sosa Ortiz 2016). Las prevalencias para demencia ajustadas por sexo, edad y escolaridad en México son de 8.6% en el área urbana y de 8.5% en el área rural (Sosa Ortiz, Astudillo García, y Acosta Castillo 2017). Los datos del Estudio Nacional de Salud y Envejecimiento en México (ENASEM) estimaron para 2018 una población mayor de 50 años alrededor de 28.2 millones, con reporte de síntomas depresivos en un 30.6%, y un 5.6% se presentaban con queja de memoria (ENASEM. 2018).

La alta prevalencia de DA ha generado altos costos en el ámbito global y nacional, dada la necesidad de cuidados formales para el sistema de salud y no formales para la familia (Wimo et al. 2017). El costo en demencia ha sido estudiado globalmente por el ADI (Alzheimer's Disease International 2023), y en países de medianos y bajos ingresos a través del proyecto 10/66, encontrando que el costo se incrementa con el avance de la patología; al igual que lo hacen las alteraciones comportamentales asociadas (Liu 2013).

Criterios diagnósticos de la demencia debido a enfermedad de Alzheimer (DA)

El primer uso de la palabra demencia se asociaba con la condición en la cual se “pierde la mente”, que se refería a estados muy avanzados de demencia con un profundo deterioro cognitivo. A mediados del siglo XIX este concepto se relacionó con la edad y se le atribuyó la característica de ser irreversible, siendo descrito clínicamente por Esquirol, y propuesto como patología neurológica por Bayle (Custodio, Montesinos, y Alarcón 2018).

En 1906, en la 37ª conferencia de psiquiatría alemana, Alois Alzheimer presentó a su paciente Auguste Deter, quien había presentado demencia, para después describir sus hallazgos neuropatológicos de neurodegeneración, detallando la presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares, característicos de esta enfermedad (Maure, Volk, y Gerbaldo 1997). Posteriormente Emile Kraepelin, en la octava edición de su libro “*Handbook of Psychiatry*” en 1910, denominó esta patología enfermedad de Alzheimer en honor a su descubridor (Custodio et al. 2018).

El diagnóstico de demencia ha cambiado desde un paradigma psiquiátrico “sin mente”, a uno cognitivo y en la actualidad a uno mixto. El paradigma cognitivo comenzó a construirse a finales del siglo XIX e inicios del XX, atribuyendo a la demencia un deterioro exclusivamente en las funciones intelectuales y omitiendo los síntomas neuropsiquiátricos. Sin embargo, en las últimas décadas se ha propuesto alejarse del paradigma netamente cognitivo y avanzar en la comprensión de los síntomas neuropsiquiátricos como inherentes a la demencia (Caixeta et al. 2014).

El desarrollo de las neurociencias permitió establecer criterios diagnósticos para la demencia. En 1980, el manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM, por sus siglas en inglés) en su tercera versión, incluye criterios para diagnóstico de síndrome demencial (Custodio et al. 2018) y la establece como una entidad patológica independiente y no como enfermedad psiquiátrica.

El *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) define más claramente el criterio diagnóstico de demencia abordando aspectos como deterioro en

funciones cognitivas y funcionalidad, comparado con un rendimiento previo, apoyado en bajo desempeño mediante pruebas neuropsicológicas (Mckhann et al. 1984).

Posteriormente, en la cuarta versión del DSM-IV (American Psychiatric Association, APA 1994) y su revisión DSM-IV R (American Psychiatric Association, APA 2000) se propone el deterioro en la memoria como el síntoma principal de la demencia, sumado al compromiso en otras áreas cognitivas y compromiso en funcionalidad que no eran presentadas previamente por el individuo. La Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición (CIE-10) la cataloga en diferentes estadios desde inicio temprano, presenil o tardío (Organización Mundial de la Salud, OMS 2003).

El DSM-5 inserta una nueva clasificación de los trastornos neurocognitivos dividiéndolos en *delirium*, trastorno neurocognitivo menor y trastorno neurocognitivo mayor (TNCM) (American Psychiatric Association, APA 2013). El primero hace referencia al estado confusional; el segundo corresponde al deterioro cognitivo leve (DCL) propuesto por Petersen (Petersen 2004; Petersen et al. 1999); y el último es el nuevo término para demencia. La clasificación de menor o mayor se realiza de acuerdo con el nivel de deterioro cognitivo y funcional (López-Álvarez y Agüera-Ortiz 2015).

Los criterios para el diagnóstico de TNCM o demencia, según el DSM-5 son:

- A. Evidencia de un declive cognitivo sustancial desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más de los dominios cognitivos referidos: 1. Preocupación del individuo, de un tercero informado o del facultativo con respecto a un declive sustancial en las funciones cognitivas. 2. Declive en el desempeño neuropsicológico, implicando un desempeño en las pruebas del rango de dos o más desviaciones estándares por debajo de lo esperado en la evaluación neuropsicológica reglada o ante una evaluación clínica equivalente.
- B. Los déficits cognitivos son suficientes para interferir con la independencia del paciente (p. ej., el paciente requiere asistencia para las actividades instrumentales de la vida diaria, tareas complejas como manejo de medicación o manejo de dinero).
- C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un *delirium*.

D. Los déficits cognitivos no son atribuibles de forma primaria a la presencia de otros trastornos mentales (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

Actualmente el diagnóstico de demencia o TNCM, utilizando los criterios del DSM-5, incluye subtipos etiológicos dentro de la clasificación propuesta de trastornos neurocognitivos. Es así como se encuentran: trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Alzheimer, trastorno neurocognitivo vascular, trastorno neurocognitivo frontotemporal, trastorno neurocognitivo debido a demencia por cuerpos de Lewy, trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Parkinson, entre otros (Asociación Americana de Psiquiatría 2014; López-Álvarez y Agüera-Ortiz 2015).

Dada la importancia de reconocer la patología típica de la DA, especialmente en el ámbito de la investigación se han planteado otros criterios. Particularmente, el grupo dirigido por McKhann en conjunto con el *National Institute of Aging* (NIA) y la *Alzheimer's Association* (AA), los cuales consideran las patologías comórbidas y el aspecto comportamental de los pacientes en un apartado para diagnóstico de demencia en general y demencia causada particularmente por enfermedad de Alzheimer (Mckhann et al. 2011).

Esta aproximación de la NIA-AA para diagnóstico de demencia por DA, establece la necesidad de hacer el diagnóstico de demencia teniendo en cuenta la lista de síntomas que se observan en la tabla 1, para posteriormente, clasificarla en si esta demencia por DA es posible, probable o fisiopatológicamente comprobada.

Tabla 1 Criterios centrales-nucleares NIA-AA para el diagnóstico de demencia por cualquier causa

Criterios diagnósticos NIA-AA

Se diagnostica demencia cuando hay síntomas cognitivos o conductuales que:

1. Interfieren con la capacidad de funcionar normalmente en el trabajo o en las actividades habituales.
2. Suponen un deterioro con respecto a los niveles de rendimiento y funcionamiento previos.
3. No se explican por la presencia de un *delirium* o de un trastorno psiquiátrico mayor.

4. Se detectan y diagnostican por la combinación de la historia clínica obtenida en la entrevista con el paciente y un informador que lo conoce, y la valoración objetiva del estado mental, bien sea una evaluación neuropsicológica formal o una evaluación cognitiva en la cabecera del paciente.

5. La alteración cognitiva o conductual involucra al menos dos de los cinco aspectos siguientes:

- a) Capacidad alterada de adquirir y recordar nueva información,
- b) Alteración o cambios en el razonamiento, manejo de tareas complejas o capacidad de juicio,
- c) Alteración de las capacidades perceptivas y visuoespaciales,
- d) Alteración de las funciones del lenguaje,
- e) Cambio de personalidad o en el comportamiento.

Nota. Tomada de López-Álvarez y Agüera-Ortiz, 2015

Para el diagnóstico de DA probable se deben cumplir los criterios centrales o nucleares de demencia, además debe presentar inicio insidioso, empeoramiento cognitivo referido u observado y en función de los dominios cognitivos puede ser de predominio amnésico (típica) o no amnésico (atípica, con predominio de alteración en otra área cognitiva). Además, no debe existir patología cerebrovascular, de cuerpos de Lewy u otra patología neurológica o medicamentos que puedan alterar la cognición (Mckhann et al. 2011).

La DA posible debe cumplir criterios nucleares y puede presentarse de forma atípica con perfil de enfermedad de Alzheimer, pero con inicio súbito o con insuficiente información de deterioro cognitivo, o también puede presentarse de forma mixta si hay evidencia del curso de una patología típica de Alzheimer concomitante con enfermedad vascular, cuerpos de Lewy u otra enfermedad neurológica que pueda tener efecto en la cognición (Mckhann et al. 2011).

Los diagnósticos de probable o posible DA pueden estar acompañados con evidencia fisiopatológica, por lo que en caso positivo se añade dicha frase al diagnóstico. Por último, la confirmación de la DA se realiza de forma fisiopatológica incluyendo los criterios clínicos descritos previamente (Mckhann et al. 2011).

Como se observa en los criterios del DSM-5 y en los NIA-AA (tabla 1), la capacidad cognitiva estimada a través de la evaluación neuropsicológica, es un elemento necesario para el diagnóstico del TNCM o DA. Adicionalmente, el perfil neuropsicológico es un elemento clínico importante para el diagnóstico diferencial de cada demencia debido a las particularidades de compromiso cognitivo, ya que puede ser de tipo mnésico para el perfil típico o de compromiso en otro dominio para el diagnóstico atípico (Baddeley, Kopelman, y Wilson 2002).

El perfil neuropsicológico típico de la DA se caracteriza por un inicio insidioso con compromiso en la memoria y otra función cognitiva. La memoria es generalmente el primer dominio afectado, especialmente la memoria episódica, seguido por presencia de anomias y compromiso ejecutivo. Conforme la patología progresa se evidencia mayor compromiso en las áreas descritas y deterioro en otras áreas como son las visuoespaciales y gnosis en estadios avanzados (Baddeley et al. 2002).

No obstante, la heterogeneidad del compromiso cognitivo en la DA es común, por lo cual se ha descrito el perfil neuropsicológico atípico, en el cual la primera área en afectarse no es la memoria y se manifiesta, por ejemplo, con alteraciones visuoespaciales en la variante posterior o deterioro ejecutivo en la variante frontal (Baddeley et al. 2002; Kolb y Whishaw 2015).

Valoración cognitiva en el paciente con DA

La evaluación cognitiva o neuropsicológica es un estudio clínico en el cual se utilizan pruebas de lápiz y papel. Se basa en principios del comportamiento para evaluar y diagnosticar anomalías en el ámbito del comportamiento y la cognición, con el objetivo de valorar el funcionamiento cognitivo en patologías neurológicas como DA (Peña-Casanova et al. 2012).

Este tipo de evaluación incluye pruebas de cribado, cuyo objetivo es realizar un rastreo de alguna queja cognitiva inicial, y una evaluación con aplicación de baterías extensas dependiendo de la patología. Este examen se realiza en cualquier etapa de la enfermedad. Por

ejemplo, en DA se aplica desde la queja subjetiva de memoria hasta estadios avanzados de demencia (Torralva et al. 2011).

Las pruebas de cribado cognitivo (PCC) son eficientes, de corta duración, fácil administración y asequibles para la atención médica primaria y especializada, convirtiéndose en una herramienta de gran necesidad en la evaluación clínica y variable cognitiva ampliamente utilizada en la investigación en población geriátrica con sospecha de deterioro cognitivo (Torralva et al. 2011; Wang y Dong 2018).

En el área de evaluación del adulto mayor las PCC suelen evaluar de forma global las áreas de atención, memoria, lenguaje, praxias y funciones ejecutivas, aunque también se pueden encontrar pruebas específicas para estos dominios (Wang y Dong 2018). Las PCC suelen basarse en los criterios diagnósticos del DSM-5, son variadas y deben establecer claramente el propósito de su uso, condiciones, población específica y herramientas a utilizar durante la aplicación (Wang y Dong 2018).

La PCC más utilizada es el *Mini-Mental State Examination* (MMSE), el cual es un cuestionario de treinta preguntas que evalúa atención y orientación, memoria, registro y recuperación de la información, lenguaje, y praxias a través de la copia de un dibujo (Arevalo-Rodriguez et al. 2021). Cabe destacar que la principal fortaleza del MMSE es la de identificar la severidad del deterioro cognitivo y no identificar las primeras etapas de la demencia, distinguir variantes o predecir su desarrollo a largo plazo. (Folstein, Folstein, y McHugh 1975).

El MMSE es de rápida administración, se encuentra disponible y validado en muchos idiomas y es altamente aceptado como herramienta de apoyo diagnóstico entre los profesionales de la salud e investigadores. La presencia de deterioro cognitivo se determina a través del puntaje obtenido por el paciente, sobre un total de 30 puntos. Su consistencia interna y confiabilidad es de 0.80 a 0.96; su validez es de 87% y tiene una especificidad del 87% (Nieuwenhuis-mark y Nieuwenhuis-mark 2010).

Si bien el MMSE ha sido una herramienta muy utilizada, también ha sido criticada. Una de estas críticas, es la omisión de áreas cognitivas que se encuentran deterioradas en DA como son las funciones ejecutivas que están afectadas, por ejemplo, en perfiles de DA atípico

(Torralva et al. 2011). Así mismo, variables como la escolaridad ejercen una influencia importante en su puntaje total (Arevalo-Rodriguez et al. 2021).

Dados estos problemas es que se han propuesto otras evaluaciones como el *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (Siqueira et al. 2018). El MoCA es un TCC que incluye elementos de evaluación de funciones ejecutivas con tareas de memoria de trabajo, abstracción, flexibilidad cognitiva y organización, de los cuales carece el MMSE, por lo que, el MoCA ofrece una mayor información cognitiva. Su puntaje total es de 30 puntos con un punto de corte de 26, teniendo en cuenta años de escolaridad, sumando un punto a personas con menos de 12 años de estudio. Además, presenta mejor desempeño en cribado de la función cognitiva, comparado con el MMSE (Aguilar-Navarro et al. 2018).

En población mexicana el MoCA presenta una confiabilidad de 0.89, con un coeficiente de correlación intraclass de 0.95. La sensibilidad para demencia fue del 98% y su especificidad es del 93% con punto de corte de 24 puntos. No se reporta asociación con escolaridad y edad en los análisis de regresión, confirmando que es una prueba válida y confiable en población mexicana (Aguilar-Navarro et al. 2018).

El nivel de compromiso cognitivo evaluado a través de PCC, solo es un elemento para determinar el grado de evolución en la DA. Por tal motivo, se han establecido otras escalas como el CDR (*Clinical Dementia Rating Scale*) (Hughes et al. 1982), el CDR-SOB (*Clinical Dementia Rating Scale-Sume of Boxes*) (Bryant et al. 2012).

Así mismo se utiliza el GDS (*Global Deterioration Scale*) (Reisberg et al. 1982) para describir el nivel de deterioro desde normal hasta demencia avanzada incluyendo progresión del bajo rendimiento en los dominios cognitivos por evaluación neuropsicológica, además de pérdida de funcionalidad instrumental y básica (Arvanitakis, Shah, y Bennett 2019).

Síntomas psicológicos y conductuales (SPCD) de la demencia debido a enfermedad de Alzheimer

Como se mencionó en la DA, además de los síntomas cognitivos, también se presentan los síntomas comportamentales o neuropsiquiátricos, que pueden aparecer incluso en estadios

preclínicos. Estos síntomas se han relacionado con mayor deterioro funcional y cognitivo del paciente (Agüera Ortiz et al. 2017) y suelen confundirse con enfermedades psiquiátricas, llevando a un diagnóstico erróneo y limitando un tratamiento apropiado (Taragano et al. 2009).

Debido a la variabilidad de sintomatología comportamental en la demencia, desde 1996, se ha acuñado el término Síntomas Psicológicos y Conductuales de la Demencia (SPCD) para englobar todo tipo de alteración en la conducta o síntomas neuropsiquiátricos que se presentan en los diferentes tipos de demencia (Logiudice y Watson 2014; Olazarán-Rodríguez, Agüera-Ortiz, y Muñiz-Schwochert 2012).

Aunque se ha reportado múltiples SPCD en la literatura (Agüera Ortiz et al. 2017; Ismail et al. 2013; Kolanowski et al. 2017; Olazarán-Rodríguez et al. 2012), son 12 los más frecuentes utilizados en la descripción de SPCD en relación con la DA (Cummings 2020).

Tabla 2 *Definición de los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia (SPCD)*

Síntoma	Definición
Delirios	Creencias o narraciones erróneas o falsas: interpretaciones (p. ej., le roban aquello que no encuentra), identificaciones (p. ej., las personas de la televisión están en la casa o el cuidador es un extraño), delirios (ideas no justificadas de robo, abandono, perjuicio, etcétera), fabulaciones (contenidos falsos acerca del propio pasado).
Alucinaciones	Percepciones distorsionadas (ilusiones) o falsas (alucinaciones), ya sea de tipo visual, auditivo, olfativo, gustativo, somático, u otra experiencia sensorial insólita.
Agresión/Agitación	Cualquier conducta física o verbal que puede causar daño físico o moral; oposición o resistencia, no justificadas, para recibir la ayuda necesaria.
Depresión	Tristeza, anhedonia, sentimiento de ser una carga, falta de esperanza, entre otras, que provocan malestar significativo o pérdida de funcionalidad.
Ansiedad	Temor o sentimiento de pérdida de control excesivo o injustificado expresado de forma verbal, gestual o motriz.

Euforia	Humor anormalmente elevado o inapropiado.
Apatía	Falta de interés, motivación, sentimiento, emoción o preocupación.
Desinhibición	Falta de tacto social en el lenguaje, la expresión corporal u otras conductas, alteración del comportamiento sexual.
Irritabilidad/Labilidad	Impaciencia, intolerancia, cambios de humor, mal humor, cambios de humor rápidos no justificados.
Hiperactividad Motriz	Aumento de la deambulaci3n o de otra actividad motora que no se explica por necesidades b3sicas ni por otro SPCD (p. ej., ansiedad). Agitaci3n, inquietud, vocalizaciones repetidas (sonido o expresi3n vocal) molestas, no relacionadas con cambios en el paciente o entorno. Repetic3n de actos, quejas y preguntas.
Alteraci3n del sueño	P3rdida del ciclo sueño-vigilia fisiol3gico (hipersomnias, insomnio, inversi3n del ciclo, sueño fragmentado, entre otros).
Alteraci3n del apetito	Impulso elevado para la ingesta de todos o de alg3n tipo de alimento, ingesta de otras sustancias o falta de impulso para la ingesta.

Nota. Adaptado de Olazarán-Rodríguez, et al. (2012) y Cummings, (2020).

De acuerdo con los datos de un estudio longitudinal que evaluó los SPCD en una cohorte de pacientes en Utah, aplicando el INP, los SPCD se asocian con una peor evoluci3n y una muerte temprana (Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA 1994).

En esta cohorte se identificó que el 20% de la poblaci3n desarrolló demencia severa con presencia de sntomas como psicosis y agitaci3n/agresi3n. En otro trabajo, los sntomas que se asociaron con progresi3n a muerte temprana fueron psicosis, sntomas afectivos, agitaci3n, agresi3n y puntuaciones totales medias a altas en el INP (Peters et al. 2015).

La presencia de los SPCD cambia con la evoluci3n de la DA. Se reportan en un 64% en los estadios iniciales y en un 90% a lo largo de todo el curso de la demencia (Kazui et al. 2016), indicando que los SPCD aumentan en estadios más avanzados. La apatía y la depresi3n suelen ser los primeros sntomas, mientras que las alucinaciones y la desinhibici3n se presentan en etapas más tardías (Zhao et al. 2016).

La prevalencia de los SPCD es variada en la literatura global, sin embargo, la mayoría de los estudios, incluyendo un meta-análisis (Zhao et al. 2016) reportan a la depresión y la apatía como los SPCD con mayor frecuencia en DA. En México también se reporta alta incidencia de depresión, ansiedad, alteración del sueño y apatía en pacientes con DA de acuerdo con el estudio longitudinal de Acosta et al. (2018) (tabla 3).

Tabla 3. Comparación de prevalencia de los SPCD en DA

Síntomas psicológicos y conductuales en demencia	Incidencia	Prevalencia
	Acosta et al. 2018 %	Zhao et al. 2016 % (Rango)
Agresión	18.6	40 (11-68)
Desinhibición	8.5	36 (0.6-36)
Irritabilidad	30.2	36 (18-23)
Comportamiento motor aberrante	7.0	32 (0.8-70)
Euforia	2.3	7 (0.5-20)
Delirios	17.1	31 (9-59)
Alucinaciones	10.1	16 (6-41)
Alteración del sueño	29.5	39 (14-69)
Depresión	44.2	42 (19-78)
Ansiedad	32.6	39 (12-70)
Apatía	12.4	49 (19-88)
Alteración/Pérdida del apetito	17.1	34 (11-64)

Se reporta que la prevalencia de los SPCD puede variar de acuerdo con la evolución de la DA, la edad, nivel educativo, pérdida de funcionalidad y severidad de los síntomas cognitivos del paciente evaluados con pruebas de tamizaje cognitivo (Kolanowski et al. 2017; Zhao et al. 2016). Lo anterior se asocia con lo planteado en el modelo de Kales et al. (2015) y Olazarán-Rodríguez et al. (2012), en los que, además de los antes mencionados, existen varios otros elementos que influyen en los SPCD, como la relación con el cuidador (familiar o

formal), el sitio de residencia (sea hogar o institución) y la presencia de comorbilidades (Kales, Gitlin, y Lyketsos 2015; Olazarán-Rodríguez et al. 2012).

En población general y en patologías neurológicas y psiquiátricas con síntomas neuropsiquiátricos, las alteraciones del sueño son los síntomas más prevalentes y significativos que alteran la calidad de vida de los pacientes y de los cuidadores. En la DA, la alteración del sueño se estima del 38% (Winsky-Sommerer et al. 2019) y se presenta aunada a comorbilidades como apatía, pérdida del apetito, agitación, delirios y alucinaciones (Devshi et al. 2015; Ismail et al. 2013; Majer et al. 2019).

Una teoría para la aparición de SPCD en DA es la presencia de disfunción ejecutiva en los pacientes, basada en la propuesta de que la regulación del comportamiento se fundamenta en la coordinación eficiente de la actividad cerebral y, especialmente, de la red ejecutiva la cual es un circuito vulnerable en el envejecimiento y por lo tanto, se deteriora con la edad (Fjell et al. 2017).

En las pruebas de tamizaje ejecutivo como el FAB (*Frontal Assessment Battery*, por sus siglas en inglés) en pacientes con DA se ha identificado déficit frontal cortico-subcortical y SPCD incluyendo alteración motriz, ansiedad y trastornos del sueño, además de asociación entre sensibilidad a la interferencia y presencia de alucinaciones (Sotomayor 2007). También se ha reportado alteración cognitiva en pacientes con SPCD en el MMSE (Yang et al. 2013), fluidez verbal (Tsai et al. 2010) y memoria y atención (Liguori et al. 2020).

Neuropatología de los SPCD

Macroscópicamente, la neuropatología de la DA se caracteriza por neurodegeneración cortical, comprometiendo hipocampo, giro parahipocampal y amígdala temporal principalmente, seguido por los lóbulos parietal y frontal en la DA típica con variaciones en la DA atípica. También se encuentra dilatación ventricular compensatoria asociada con el nivel de atrofia cortical con preservación del lóbulo occipital (Arriagada 2016).

Microscópicamente se encuentra acumulación de placas seniles, ovillos neurofibrilares (ONF), constituidas por formaciones intraneuronales secundarias a la hiperfosforilación de

proteína Tau, y placas neuríticas o amiloides (cuyo principal componente es el péptido β -amiloide) en zonas de hipocampo-neocortex, además de pérdida neuronal como marcadores de lesiones cerebrales características en DA, desde etapas muy tempranas (Peña-Casanova et al. 2012).

Para la medición de la acumulación y propagación de ONF se ha utilizado los estadios de Braak y Braak (I al VI) que son una escala clínico-patológica utilizada en DA y otras demencias (Arriagada 2016). Los estadios I y II indican presencia de ONF en la corteza entorrinal y partes del hipocampo; en los correspondientes al III y IV los ONF alcanzan áreas de asociación (Ehrenberg et al. 2019).

Por último, en los estadios V y VI se implican las capas primarias del neocortex. Cada estadio se ha asociado con un grado de deterioro cognitivo, por ejemplo, en el estadio III se evidencian síntomas cognitivos (Ehrenberg et al. 2019). Esta correlación se ha estudiado en adultos mayores con y sin DA; por ejemplo, en un modelo se demostró la existencia de una interacción entre el β amiloide ($A\beta$) y la activación de la microglía marcando el ritmo de la propagación de tau a través de los estadios de Braak y demostrando ser el mejor predictor de deterioro cognitivo (Pascoal et al. 2021).

El estudio de Ehrenberg et al. (2019) asoció los resultados del INP y el CDR-SOB con los estadios de Braak en pacientes con DA y controles. Para los pacientes con DA en Braak I/II se encontró mayor riesgo de presencia de agitación, ansiedad, cambios en apetito, depresión y alteración en el sueño. En Braak III/IV aumentó la agitación, en Braak V/VI hubo mayor riesgo de delirios, sin embargo, no encontró asociación con patología amiloide.

Este estudio destaca que el incremento de riesgo de SPCD se asocia con patología temprana de ONF, sugiriendo que la acumulación de ONF en áreas subcorticales con un mínimo de compromiso cortical es suficiente para impactar la calidad de vida y generar SPCD. Al mismo tiempo que muestra cómo la presencia de SPCD es una manifestación biológica del proceso de neurodegeneración en DA (Ehrenberg et al. 2019).

Los SPCD han sido asociados con presencia de cambios globales en sustancia blanca en el cerebro, con compromiso del cuerpo caloso y puntaje total del INP. También con alteración en regiones específicas como la presencia de apatía asociada a daño de la integridad en la

sustancia blanca de las regiones parietales, área medial del tálamo y cíngulo anterior, evaluado a través del difusor de tensión de imagen (Peña-Casanova et al. 2012; Tu et al. 2017).

Los síntomas psicóticos han mostrado mayor preferencia por regiones frontales y límbicas. Por otro lado, las alucinaciones visuales se asocian con compromiso occipital y se diferencian clínicamente de los síntomas psicóticos; mientras que las hiperintensidades en sustancia blanca se han presentado en pacientes con sintomatología depresiva (Casanova, Starkstein, y Jellinger 2011). Las alteraciones en sueño y apetito se presentan con compromiso hipotalámico (Liguori et al. 2016a).

Los estudios de neuroimagen han permitido conocer una disociación entre los SPCD y el deterioro cognitivo, pues más que presentarse un declive cognitivo y comportamental de forma linear, los hallazgos sugieren que los mecanismos fisiopatológicos que dan lugar a los SPCD son independientes. Sin embargo, aún no existe una explicación estrictamente neuropatológica que explique la presencia de los SPCD en pacientes con DA (Casanova et al. 2011; Nelson et al. 2023).

Cabe sin embargo destacar la aproximación neuropatológica recientemente planteada por Nelson et al. (2023). En este estudio se realizaron autopsias a una cohorte de 368 pacientes y se aplicaron anualmente evaluaciones de cognición, lenguaje y el INP. Su principal hallazgo fue la asociación entre el estadio Braak VI con mayor frecuencia y severidad de SPCD, aumentando en severidad, mayoritariamente cuando eran comórbidos con patología de cuerpos de Lewy y TDP-43 (*Transactive response DNA binding protein of 43 kDa*, comúnmente encontrada en cerebros de pacientes con DA); aunque no encontraron asociaciones específicas por tipo de síntoma (Nelson et al. 2023).

Instrumentos de evaluación para los SPCD

El diagnóstico de los SPCD se realiza mediante la observación y la entrevista con el paciente y el cuidador con apoyo de instrumentos para su cuantificación. El primer instrumento diseñado para ello fue el cuestionario INP en su versión original de diez elementos (Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA 1994), que excluía alteraciones del apetito y del sueño. Posteriormente, se realizaron nuevas versiones del INP,

las cuales abordan alteraciones del apetito, sueño, además de evaluar la sobrecarga del cuidador en el ámbito del hogar o en hogares geriátricos.

Por tal motivo, actualmente se cuentan con varias versiones de dicho cuestionario: INP-Q utilizado para tamizaje; la INP-NH (*Nurse Home*) usada en centros geriátricos; la INP-C permite al clínico obtener el puntaje de la escala. Todas las versiones han sido utilizadas en pacientes con DA y son robustas y confiables para el diagnóstico clínico de SPCD (Cummings 2020).

Además de la amplia utilización y validez del INP para los SPCD (Olazarán-Rodríguez et al. 2012), la literatura reporta otras escalas de evaluación de SPCD. Con el objetivo de contrastar las escalas de evaluación de SPCD, Ismail et al. (2013) compararon síntomas de agitación y psicosis en pacientes con demencia de acuerdo con el INP, el NBRBS (*neuro-behavioral rating scale*) y el BEHAVE-AD (*Behavioral Pathology in Alzheimer Disease Rating Scale*) y concluyeron que cada escala tenía un punto de corte distinto, y cada una era sensible y específica para diferentes síntomas (Ismail et al. 2013).

La depresión es uno de los síntomas más prevalentes en el adulto mayor y en la DA. Actualmente, para realizar el diagnóstico de depresión se utilizan los criterios del DSM-IV y V, sumado a escalas para identificar síntomas, aunque no todas las escalas utilizadas están diseñadas para valorar específicamente pacientes con demencia, lo cual genera sesgos en el diagnóstico. Por tal motivo, se han desarrollado varias escalas específicas para evaluar la depresión en el adulto mayor y en pacientes con DA (Luppa et al. 2012; Morimoto et al. 2015).

Una de las escalas más utilizadas en esta población es la escala de depresión de Cornell para demencia (CSDD), la cual evalúa, a través de una entrevista semiestructurada la percepción del familiar y del paciente sobre síntomas depresivos, siendo útil aún en etapas avanzadas de la enfermedad. Dado que dicha escala valora tanto la percepción del paciente y la del familiar, tiene la ventaja de ser más precisa y confiable respecto a los síntomas, pues los pacientes pueden dar información con poca veracidad, especialmente en las etapas avanzadas de la demencia (Alexopoulos et al. 1988).

La escala CSDD se ha considerado sensible para la detección de depresión con un punto de corte >8 (Sajjad et al. 2020). Esta escala identifica la depresión asociada a la progresión de

DA y que quienes presentan una asociación positiva entre los puntajes en las escalas CSDD y CDR, presentan mayor deterioro en la DA (Barca et al. 2017).

No obstante, los pacientes con demencia moderada o moderada-grave, y presencia de SPCD presentan dificultades en mantenerse estables durante la consulta, por lo cual la utilización de escalas cortas para evaluar depresión en demencia es recomendable. Una de las opciones confiables y validadas en México para esta evaluación es el PHQ-9, *The Nine Item Patient Health Questionnaire*, o como se denominará en este texto en su versión en español, el cuestionario de salud (Familiar et al. 2008).

El cuestionario PHQ-9 se diferencia de otros instrumentos de detección de la depresión, ya que se construyó para operacionalizar la mayoría de los criterios del DSM-IV-TR para la depresión mayor. Un modelo monofactorial mostró una alta consistencia interna (alfa de Cronbach = 0,89) (Familiar et al. 2008).

La apatía es otro de los síntomas psicológicos presentes en la DA desde estadios preclínicos. Una de las escalas más utilizadas para medir la apatía es la escala de evaluación de apatía (AES, por sus siglas en inglés) y la define como la falta de motivación no atribuible a enfermedad, deterioro cognitivo o angustia emocional, constituida como una dimensión psicológica la cual incluye características del comportamiento, cognitivas y emocionales (Marin 1996; Marin, Biedrzycki, y Sekip 1991).

La escala AES, consta de 18 elementos con puntaje mínimo de 0 y máximo de 72, cuantificando el nivel de apatía del paciente y puede ser diligenciada por un informante, el clínico o por auto-reporte. Esta escala ha mostrado puntajes diferenciales entre adultos mayores sanos, deterioro cognitivo con riesgo de DA, siendo de mayor sensibilidad el reporte del clínico en el caso de los pacientes con deterioro cognitivo (Guercio et al. 2015).

Los instrumentos de evaluación son de gran ayuda para identificar y realizar diagnósticos diferenciales entre los SPCD en pacientes con DA y adultos mayores cognitivamente sanos, así pues, escalas globales como el INP o más específicas como la de Cornell con su alta especificidad y sensibilidad, la escala GDS y la AES, constituyen un abanico de posibilidades que le permiten al clínico ampliar su evaluación y realizar un diagnóstico delimitado del paciente (Helvik et al. 2019; Kørner et al. 2006).

Aunque las escalas se han desarrollado con altos estándares psicométricos, su validez disminuye si son aplicadas por personas con poca experiencia clínica y falta de conocimiento de los SPCD, quienes desconocen las características de los instrumentos, omiten la entrevista clínica o la aplican en forma inadecuada, disminuyendo sus propiedades psicométricas. Por ejemplo, escalas como el AES y el INP deben ser aplicadas por expertos (Cummings 2020; Guercio et al. 2015).

En la presente revisión se excluyeron algunas escalas de evaluación de los SPCD, pues el objetivo principal era describir las más utilizadas en DA, no obstante, otras escalas como la entrevista y calificación de apatía de demencia para pacientes con DA y la escala de evaluación frontal, útil para diagnóstico diferencial con demencia frontotemporal, son medidas confiables y válidas para los SPCD (Clarke et al. 2011).

CAPÍTULO 2. MARCADORES GENÉTICOS DE LOS SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS Y CONDUCTUALES ASOCIADOS CON LA DEMENCIA TIPO ALZHEIMER

Definiciones de marcadores genéticos

Varios autores han descrito los SPCD principalmente desde la perspectiva clínica neuropsiquiátrica y neuropsicológica (Colombo et al. 2018; Ismail et al. 2013, 2016; López-Álvarez y Agüera-Ortiz 2015), pero existen pocas investigaciones acerca de los factores causales y de riesgo, especialmente desde el punto de vista genético. Existen estudios que han tratado de asociar variantes genéticas con presencia de alteraciones del sueño, depresión o apatía brindando información relevante para comprender los mecanismos subyacentes a estas patologías (Duncan 2019; Logan y McClung 2019; Yesavage et al. 2012).

Los SPCD son de etiología multifactorial (Kales et al. 2015) y su neurobiología se ha asociado con alteración en neurotransmisores como la serotonina, la dopamina (Vermeiren et al. 2013) y el genotipo de la apolipoproteína E (*APOE*) (de Oliveira et al. 2017; Vergallo et al. 2019). Otras propuestas neurobiológicas relacionadas con SPCD específicos como la alteración del sueño y la desregulación del sistema de orexinas en el humano son investigaciones más recientes (Liguori et al. 2016a, 2018; Um y Lim 2020), al igual que los estudios de genes circadianos, especialmente *PER3* en humanos (Carvalho et al. 2019).

Se ha planteado que la somnolencia diurna, la pérdida del apetito y el incremento de la actividad nocturna podrían estar asociados a la alteración en la regulación de los receptores *OXR* en el hipocampo de los pacientes con DA (Davies et al. 2015), y con la presencia de variantes de *PER3* (Musiek y Holtzman 2016).

Descripción gen Periodo (PER3) y la enfermedad de Alzheimer

Se sabe que los ciclos circadianos están determinados genéticamente y regulan funciones críticas como el comportamiento, los niveles de hormonas, el ritmo cardíaco, la presión arterial, la temperatura del cuerpo y el metabolismo, preparando al organismo para

responder a condiciones ambientales predecibles y el sueño. Por tal motivo, la perturbación de estos ciclos se ha asociado con alteraciones de la salud física y mental (Garbazza y Benedetti 2018; Jagannath et al. 2017).

En los mamíferos, el ciclo circadiano está regulado por el sistema nervioso central por estructuras hipotalámicas, en la región ventral del hipotálamo anterior en donde se encuentran los núcleos supraquiasmáticos y por núcleos en tejidos periféricos, instaurándose un circuito que regula la estabilidad del sueño y su alteración se asocia con compromiso de varios órganos entre ellos el cerebro, por lo cual es común encontrar alteraciones de este tipo en patologías neurológicas como enfermedad de Parkinson, DA y trastornos psiquiátricos (Hernández-Rosas y Santiago-García 2010; Jagannath et al. 2017).

El ciclo circadiano se encuentra regulado por los genes *CLOCK* (por sus siglas en inglés *circadian locomotor output cycles kaput*) y las orexinas (Logan y McClung 2019). Existen varios genes *CLOCK*, si bien el más investigado en humanos es el *PERIOD 3 (PER3)* que participa en la organización temporal orgánica y ha sido asociado con trastornos mentales (Garbazza y Benedetti 2018; Liberman et al. 2010), síntomas de depresión, predisposición a niveles altos de ansiedad y cambios de estado del ánimo (Carvalho et al. 2019; Garbazza y Benedetti 2018; Liberman et al. 2010).

Particularmente, una variante de número de repetidos en tándem (VNTR) en la región codificante de *PER3* se ha asociado con preferencia diurna, estructura del sueño y respuesta homeostática a la privación del sueño en sujetos sanos. Este VNTR puede presentar 4 o 5 repetidos dando lugar hasta a 18 aminoácidos. Por lo que, esta variante afecta la disponibilidad de sitios de fosforilación; esto es, las proteínas traducidas del alelo de 4 repetidos tendrán menor número de sitios de fosforilación (Carvalho et al. 2019; Dewandre et al. 2018).

Esto da como resultado un ciclo de retroalimentación prolongado que alarga el periodo de oscilación circadiana (genotipo *4/4_PER3* se asocia con cronotipos tardíos y preferencias de actividad nocturna). Los individuos con genotipos con 4 repetidos muestran una privación de sueño en comparación con los portadores de cinco repetidos. El genotipo de *PER3* también influye en la vulnerabilidad individual a los diferentes mecanismos de alteración del sueño durante el día (estrés, cambios de horario de trabajo, insomnio) (Cheng et al. 2018).

Algunas variantes genéticas de *PER3* se han asociado con presencia de síntomas depresivos, disminución cognitiva, alteración en la integridad estructural y funcional del cerebro en adultos mayores (Dewandre et al. 2018; Maglione et al. 2015). Sin embargo, al evaluar específicamente la asociación entre las variantes de *PER3_rs10462020* y *rs228697* y depresión tardía en adultos mayores con y sin DA, no se encontraron asociaciones (Pereira et al. 2016). Esta variante genética debe ser estudiada en otras poblaciones para confirmar los hallazgos de Pereira et al.

El genotipo GG de la variante *PER3_rs228697*; p.Pro864Ala también se ha relacionado con preferencias o cronotipos tardíos (Turco et al. 2017), alteraciones del ritmo del sueño, insomnio de aparición tardía y alteración del ciclo circadiano (Mansor et al. 2017), niveles de ansiedad (Lieberman et al. 2010) y con efectos adversos por antidepresivos (Xu et al. 2019).

La variabilidad en los hallazgos podría deber a los diversos diseños de los estudios, y a que las variantes genéticas exhiben frecuencias distintas en las diferentes poblaciones a nivel mundial (diferente número de repeticiones en el caso de VNTR), por lo cual el estudio de cada una de las poblaciones es único y no todos los estudios son comparables (Ramírez-Bello et al. 2013).

Varios estudios han reportado que el ciclo del sueño se encuentra alterado en la DA. Se reporta que un cambio temprano en los ciclos circadianos puede asociarse con mayor progresión del deterioro cognitivo en pacientes con DA (Duncan 2019). En pacientes con deterioro cognitivo leve se ha descrito trastorno del dormir con presencia de somnolencia diurna, lo que constituye un factor de riesgo para la presencia de DA (Ohayon y Vecchierini 2002), además existe evidencia de vías que relacionan la DA con alteración en sueño (Pak et al. 2020).

Otros autores reportan trastornos del sueño en pacientes con DA caracterizados por despertar nocturno, siestas diurnas, somnolencia diurna y cambio de los ciclos habituales de sueño. Adicionalmente, la alteración de los ritmos circadianos se ha visto ligada a un mayor proceso de neurodegeneración y patologías psiquiátricas como la depresión o incluso, alteraciones de la ingesta alimentaria (Hickie et al. 2013).

La desregulación del ciclo circadiano puede contribuir a los SPCD en pacientes con demencia. Dado que muchas funciones fisiológicas y de comportamiento están regulados por este ciclo y son expresados rítmicamente, la alteración en este ciclo en las demencias se asocia con SPCD y con polimorfismos del gen *PER3*, aunque se necesitan más estudios para determinar su utilidad clínica en la demencia (Liu et al. 2008).

Orexinas

Las orexinas son neurotransmisores secretados por el hipotálamo lateral y están involucrados en diversas funciones cerebrales incluyendo la regulación del reloj biológico humano (Inutsuka y Yamanaka 2013), activación del organismo y cognición. El sistema de las orexinas está mediado por dos ligandos denominados orexina A (también llamado hipocretina 1) y orexina B (también llamado hipocretina 2). Estos ligandos son producidos por el péptido prepro-orexina y son regulados por la acción de los receptores ligados a proteína G, orexina 1 (*OX1R*) y orexina 2 (*OX2R*) (Tanaka 2012).

Los receptores neuronales presentan distintas afinidades a dos tipos de orexinas: la orexina A, preferencialmente se liga al receptor *OX1R*, mientras que la orexina A y la orexina B tienen afinidad similar al *OX2R*. Los receptores de las orexinas se encuentran en distintas regiones cerebrales incluyendo el hipotálamo, núcleo paraventricular, formación hipocampal, rafe dorsal y *locus coeruleus* (Tanaka 2012).

Adicionalmente, el receptor *OX2R* se expresa en la corteza cerebral y en los núcleos accumbens, subtalámico, paraventricular y pretectal anterior. Los receptores de orexinas se proyectan desde el hipotálamo anterior hacia diferentes áreas del cerebro incluyendo el tallo, corteza cerebral y sistema límbico mediando una amplia diversidad de actividades incluyendo la excitación y la muerte celular (Berhe, Gebre, y Teklebrhan 2020).

El sistema de orexinas también se encarga de enviar señales excitatorias al área dopaminérgica tegmental ventral, *sustancia nigra*, estructuras límbicas, amígdala y regiones frontales y prefrontales que son importantes para la regulación emocional, el estrés y síntomas psiquiátricos como depresión (Zheng et al. 2014). Se ha descrito que este sistema se encuentra alterado en pacientes con sintomatología de ansiedad, ataques de pánico e intento

suicida posterior a estrés crónico, además se ha reportado esta alteración en pacientes con diagnóstico de *delirium* (Hatta et al. 2014; Um y Lim 2020).

Los niveles de las orexinas en el cerebro se encuentran bajo una compleja regulación. Se ha sugerido que el sistema de orexinas está influenciado por variaciones ambientales de luz y oscuridad, ya que su desregulación se ha asociado con alteraciones del sueño como insomnio, despertar nocturno y somnolencia diurna. Este último, es uno de los síntomas más estudiados en relación a las orexinas (McGregor et al. 2011). Se ha descrito deficiencia de los receptores de orexinas en diversas patologías como la narcolepsia y en enfermedades neurodegenerativas como la DA (Berhe et al. 2020).

La cognición es otra de las funciones que se afectan con la alteración del sistema de orexinas, pues su funcionamiento se asocia con los niveles de alerta que son necesarios para los procesos de atención. El funcionamiento del hipocampo a través de la modulación de los neurotransmisores GABA y glutamato también tiene que ver con el proceso de las orexinas, por lo cual la alteración en el sistema de orexinas repercute directamente en el funcionamiento de las áreas cognitivas de atención y memoria (Hunt et al. 2015; Liguori 2016).

Como todos los neurotransmisores, las orexinas están sujetas a la modulación a largo plazo, por tal motivo, variables como la edad influyen en el decremento de la densidad de receptores de neuronas hipotalámica a través de los años. Por ejemplo, se sabe que el número de receptores de orexinas disminuye en un rango de 23 a 25%, respecto a su cantidad total, desde la infancia hasta la vida adulta, y ocurre una mayor pérdida de receptores durante el envejecimiento y en pacientes con DA que presentan alteraciones del sueño (Liguori 2016).

En el envejecimiento la alteración del ciclo circadiano se caracteriza por presentar una disminución en la amplitud del ciclo. Se han reportan varios mecanismos fisiopatológicos involucrados en la desregulación del ciclo circadiano en la neurodegeneración, uno de ellos es el daño en el núcleo supraquiasmático, dado que las neuronas reciben información directa de luz y oscuridad proveniente de la retina manteniendo la sincronidad entre ritmos endógenos y el ciclo externo de luz y oscuridad (Musiek y Holtzman 2016; Videnovic y Zee 2016; Wang et al. 2022).

Orexinas y demencia tipo Alzheimer

La asociación entre el sistema de orexinas y la DA es reciente, y está principalmente relacionada con alteraciones del sueño, incluyendo desregulación del ciclo sueño-vigilia y la etapa de Sueño de movimientos oculares rápidos (REM), entre otros SPCD. Asimismo, los niveles de los biomarcadores beta amiloide ($A\beta$) y la proteína tau (Tau) se han asociado con un mayor deterioro cognitivo, alteración del oscilador del hipocampo y patologías neuropsiquiátricas (Liguori et al. 2018, 2020; Um y Lim 2020).

La alteración en el sistema de las orexinas es responsable de algunas afectaciones del sueño en adultos mayores y en pacientes con DA (Musiek y Holtzman 2016; Videnovic y Zee 2016). Los niveles altos de las orexinas en líquido cefalorraquídeo (LCR) se han correlacionado con un aumento de la duración de las siestas diurnas en pacientes con demencia. Las orexinas no solamente se involucran en el control diurno del sueño manteniendo el sistema en un estado de alerta durante el día, sino que también participan en la regulación del sueño nocturno (Berhe et al. 2020; Janto, Prichard, y Pusalavidyasagar 2018; Liguori et al. 2016b).

En el estudio de Liguori et al. (2016), realizado en pacientes con diagnóstico clínico de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y biomarcadores de DA, se evidenció alteración en el sueño REM, latencias prolongadas y presencia de fragmentación del sueño nocturno asociado con un aumento de los niveles de orexinas en LCR, indicando que la alteración de este sistema se encuentra incluso en estados preclínicos de la DA. En estadios de DCL se ha encontrado que la queja de sueño y somnolencia diurna son factores de riesgo de progresión a DA (Duncan 2019; Ohayon y Vecchierini 2002).

Aún no está claro si la DA presintomática conlleva a alteraciones circadianas o si el mal funcionamiento de los ritmos circadianos ejerce influencia en el desarrollo de DA. Los resultados de un modelo murino para DA indican que el oscilador circadiano en el hipocampo podría estar regulado por las orexinas. En ese modelo animal se encontró que la actividad de las orexinas regula el reloj del hipocampo y el oscilador circadiano de genes de riesgo de DA como *APOE* y la beta-secretasa-2, *BACE2*, cuyo producto proteico es necesario para la producción del $A\beta$ (Ma, Jiang, y Zhang 2016).

Según Berhe et al. (2020), la privación de sueño se asocia con el A β , pues el sueño cumple una función importante en la limpieza de toxinas en el cerebro incluyendo el A β ; es así como una alteración en el sistema de orexinas, se relaciona con niveles altos de A β , al modificar el ciclo de sueño vigilia. Incluso solo una noche de privación de sueño resulta en incremento del A β (Shokri-kojori et al. 2018). Por otro lado, los niveles de A β en el hipocampo y la corteza cerebral se han asociado con un aumento de las orexinas e insomnio en modelos animales. Otras investigaciones recientes también han demostrado asociación entre los niveles de las orexinas y la presencia de la proteína Tau (Liguori et al. 2020).

La alteración del sistema de las orexinas altera el ritmo circadiano y se ha visto ligada a un mayor proceso de neurodegeneración, exacerbando las características clínicas y comportamentales (Voysey, Barker, y Lazar 2021) de patologías psiquiátricas como depresión mayor y otras alteraciones del estado del ánimo (Hickie et al. 2013) o alteraciones en la ingesta alimentaria en conductas adictivas (Mendoza 2019).

Se ha reportado que los pacientes con SPCD, evaluados a través del INP, presentan menor puntaje en la prueba de tamizaje de *Mini Mental State Examination* (MMSE), junto con niveles de orexinas y tau elevados en LCR. Algunos autores encuentran correlaciones entre puntajes altos en el INP y mayor probabilidad de despertar nocturno. No obstante, estudios futuros deberán confirmar y explicar en un contexto biológico la participación de este sistema en las alteraciones del sueño, como causa o consecuencia de la DA (Liguori et al. 2018).

El estudio de las orexinas y la DA ha sido principalmente teórico con pocos estudios en el ámbito clínico. Para la presente investigación se realizó una revisión de artículos, donde se destaca la constante investigación de este sistema como posible biomarcador en la DA, sugiriendo principalmente la alteración del sueño como síntoma predominante y marcador clínico para DA, y su asociación con precursores de DA como son niveles incrementados de los marcadores A β ₄₂ y Tau fosforilada (tabla 4).

Los trabajos de investigación sobre orexinas y DA describen la relación entre el aumento del nivel de orexinas en LCR y la presencia de alteraciones del sueño en los pacientes como: bajo rendimiento en el sueño REM, deterioro en la estructura del sueño y en la eficiencia del sueño. Además, las investigaciones asocian dichas alteraciones con la presencia de precursores de

DA como son A β ₄₂ y Tau, incluso en etapas tempranas como DCL o estadios preclínicos en pacientes con queja cognitiva (Psicosis tabla 4).

Tabla 4. Estudios transversales de investigación clínica sobre las orexinas y enfermedad de Alzheimer.

Referencia	Edad *	Población	Sustancias evaluadas	Niveles de orexinas
Davies et al. 2015	57-58	Tejido cerebral	Tau, P-Tau, A β ₄₂ , <i>GPR103</i>	< receptores OXR en hipocampo
Johansson et al. 2015	65-80	Clínica de Memoria	Tau, P-Tau, A β ₄₂ , Sustancia P, neurotensina	NA
Liguori 2016	70-74	Clínica neurológica	Tau, P-Tau, A β ₄₂	↑
Osorio et al. 2016	69	Multicéntrico. Comunidad Hogares residenciales	Tau, P-Tau, A β ₄₂ , genotipo de <i>APOE e4</i>	↑
Höglund et al. 2017	81	públicos y privados	Tau, P-Tau, A β ₄₂ , genotipo de <i>APOE (polimorfismos rs7412 and rs429358)</i>	NA
Gabelle et al. 2017	70	Clínica neurológica	Tau, P-Tau, A β ₄₂ , Histamina.	↑
Liguori et al. 2017	71-74	Clínica neurológica	Tau, P-Tau, A β ₄₂	↑
Heywood et al. 2018	72	Centro de enfermedades neurodegenerativas	A β ₄₂ , <i>C9orf72</i>	Pro-orexina alterada
Liguori et al. 2018.	69	Clínica neurológica	Tau, P-Tau, A β ₄₂	↑
	20-40			No

Olsson et al. 2018		Universitarios	A β ₄₂ , metabolitos de monoaminas, biomarcadores derivados de neuronas, astroglía y microglía.	
Liguori et al. 2019	58-66	Clínica neurológica	Tau, P-Tau, A β ₄₀₋₄₂ , genotipo de <i>APOE</i>	↑
Liguori et al. 2020	61-71	Clínica neurológica	Tau, P-Tau, A β ₄₀₋₄₂ .	↑
Fernandes et al. 2023	70	Clínica neurológica	Tau, P-Tau, A β ₄₂	↑

Nota. ↑: Aumento en los niveles de las orexinas. * Rango o Media estadística

La revisión de la literatura también arrojó la importancia de la función hipotalámica e hipocámpica en los SPCD y las orexinas en la DA. El hipotálamo es crucial en el mantenimiento de la homeostasis del organismo con la participación de las orexinas en acciones como la regulación de la ingesta de comida y peso, y en la composición corporal (Fadel, Jolival, y Reagan 2013).

Más allá de estas funciones, el hipotálamo participa en una amplia variedad de actividades metabólicas como son la modulación del sistema inmune, neuroendocrino, relacionados con conductas adictivas y de reproducción, además está conectado con el sistema límbico que regula el comportamiento (Inutsuka y Yamanaka 2013).

Se ha descrito presencia de A β y Tau en el hipotálamo en estudios postmortem de tejido cerebral de pacientes con DA, además de hipometabolismo de esta área en pacientes con alteración del sueño, planteándolo como responsable de síntomas no cognitivos de la DA, debido a la desconexión con el sistema límbico en estos pacientes (Boddum et al. 2016).

Aunque esta propuesta no asocia directamente la presencia de SPCD con las orexinas y DA, se conoce la participación del sistema límbico en patologías neuropsiquiátricas, es un área cerebral implicada en la neurobiología de los SPCD en la DA. Incluso se ha propuesto tratamiento farmacológico con antagonistas de las orexinas, pero aún no hay suficiente evidencia de los beneficios (Lanctôt et al. 2017).

Entre las funciones del hipotálamo y del sistema de las orexinas, también se encuentran proyecciones de señales excitatorias a áreas dopaminérgicas del área tegmental ventral,

sustancia nigra, amígdala, corteza frontal y prefrontal. Por esta razón se plantea que estos sistemas se relacionan con la presencia de otros SPCD asociados con el estado del ánimo como apatía, depresión, impulsividad, regulación del apetito y alteración conductual (Liguori 2016; Liguori et al. 2018).

Sin embargo, esta relación no explica la presencia de todos los SPCD, pues no se asocia con presencia de psicosis o agitación, por ejemplo. Lo anterior puede deberse a que los SPCD son de etiología multifactorial y se asocian con alteración en otros sistemas como el colinérgico, serotoninérgico o glutamatérgico (Cloak y Khalili 2020).

La actividad de las orexinas también facilita la plasticidad sináptica del hipocampo y mejora la función cognitiva, aunque su funcionamiento no es muy conocido (Fadel et al. 2013). Se propone que el ritmo de actividad del hipocampo se altera con la desregulación de las orexinas, especialmente en pacientes con DA (Britz y Tischkau 2019). Por lo anterior, es común que se presente deterioro cognitivo en pacientes con enfermedades metabólicas y que, a su vez, estas sean factores de riesgo para patologías neurodegenerativas como la DA (Fadel et al. 2013).

En una revisión reciente de la literatura, se proponen a las orexinas como una diana terapéutica para DA, ya que su regulación y la de sus receptores pueden afectar el mecanismo del A β . Adicionalmente, la acumulación de Tau puede regular los niveles de orexinas y alterar niveles de otros neurotransmisores como la melatonina, generando las alteraciones del sueño típicas en la DA (Sun et al. 2022).

Las funciones del hipotálamo y del hipocampo no afectan de manera unidireccional al sistema de las orexinas o a los biomarcadores A β y Tau, por lo que se ha propuesto una interacción entre estos sistemas. La DA se asocia con neurodegeneración y con los biomarcadores A β y Tau, así como con la disminución de los receptores de orexinas, *OXR*. Adicionalmente, se encuentra hipometabolismo en el hipotálamo y daño en el hipocampo de pacientes con DA (Liguori 2016).

Sin embargo, aún no están claras las vías de acción entre estas áreas cerebrales en términos de cuál de ellas inicia el proceso de neurodegeneración. La presencia de SPCD puede deberse a alteración del ritmo del hipocampo e hipometabolismo del hipotálamo debido a la

presencia de neuropatología de DA, así mismo la alteración en estas áreas cerebrales inicia la cascada de acumulación de A β y Tau en el neocortex, además de la alteración del sistema de las orexinas generando la presencia de SPCD (Liguori et al. 2017, 2018; Ma et al. 2016).

Gen APOE

La glicoproteína *APOE* se produce principalmente en los astrocitos con la participación en las microglía y neuronas. Tiene funciones fundamentales para el mantenimiento del equilibrio de la función de las neuronas con el transporte de lípidos, sinaptogénesis, integridad vascular, flujo sanguíneo cerebral, neurogénesis del hipocampo, modulación neuroinmune y eliminación del A β (López López 2021).

El gen *APOE* presenta tres variantes genéticas: *APOE2 (APOE ϵ 2)*, *APOE3 (APOE ϵ 3)* y *APOE4 (APOE ϵ 4)*, con una frecuencia promedio de 3.7%, 88.4% y 7.9%, respectivamente. Se ha evidenciado que la variante de *APOE* con un mayor riesgo genético para la DA es el homocigoto para *APOE ϵ 4/ ϵ 4*, con un 50%, seguido por los heterocigotos de *APOE3* y *APOE ϵ 4* con un 20-30% de riesgo. La presencia de *APOE ϵ 4*, se ha asociado con edades de inicio más tempranas de la enfermedad en mujeres en comparación con hombres (López et al. 2007; López López 2021).

Aunque la presencia del alelo épsilon 4 del gen *APOE* se asocia con la presencia de DA, no todos los pacientes con este tipo de demencia la presentan, excluyéndola como causante de la enfermedad, y más bien siendo un factor de riesgo para desarrollo de DA. En México se encontró asociación entre el alelo *APOE ϵ 4* con la enfermedad de Parkinson (PD) en una muestra de 229 pacientes. Los resultados mostraron que el alelo *APOE ϵ 4* (OR= 1.736, p = 0.011) y el genotipo *APOE 3/4* (OR= 1.688, p =0.019) se asociaron con PD (López et al. 2007).

El genotipo de *APOE* también se ha asociado con diversos síntomas neuropsiquiátricos de la DA como depresión tardía (Santabárbara Serrano et al. 2019), agitación (Conti et al. 2019) e incluso con deterioro cognitivo leve amnésico que progresa a demencia (Sergi et al. 2020).

Un estudio evaluó los diez SPCD más comunes en la DA y encontró asociación significativa entre el número de alelos *APOE* $\epsilon 4$ y la prevalencia y gravedad de los SPCD. Estos síntomas fueron atribuibles principalmente a los delirios y la agitación/agresión, que fueron los más comunes y más graves entre los portadores homocigotos de *APOE* $\epsilon 4$. Este estudio concluyó que el genotipo *APOE* $\epsilon 4$ modifica el fenotipo neuropsiquiátrico y conductual en la DA (Van Der Flier et al. 2006).

Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer

Los biomarcadores moleculares más aceptados en DA son el péptido β -amiloide₄₂, la proteína Tau total y la Tau hiperfosforilada (Tau-p). Dichos biomarcadores reflejan la patofisiología de esta enfermedad por lo cual se han propuesto como criterios diagnósticos, además de ser utilizados en investigación como variables de pronóstico y susceptibilidad de mayor deterioro cognitivo (Blennow y Zetterberg 2018; Mantzavinos y Alexiou 2017; Mckhann et al. 2011).

La literatura ha reportado la necesidad de descubrir biomarcadores adicionales en DA, asociados con deterioro cognitivo, progresión de la DA e incluso SPCD (Blennow y Zetterberg 2018; Mantzavinos y Alexiou 2017). Este es el caso de las orexinas que se han visto alteradas en pacientes con DA, por lo cual se han propuesto, en revisiones teóricas, como potenciales biomarcadores diagnósticos y dianas terapéuticas en esta patología (Lozano-Tovar, Monroy-Jaramillo, y Rodríguez-Agudelo 2022).

Además, se han descrito biomarcadores para algunos de los SPCD en DA, aunque con baja especificidad. Por ejemplo, la agitación/agresión en DA se ha asociado con marcadores neuropatológicos, de neuroimagen, neurotransmisores, genotipo de *APOE* y marcadores de neuroinflamación, pero ninguno ha sido totalmente específico, probablemente debido a la falta de comprensión de su neurobiología y a las inconsistencias en la evidencia científica (Ruthirakuhan et al. 2018).

Otros SPCD se han relacionado con biomarcadores de la DA. La presencia de apatía con ONF (otro biomarcador de DA) (Skogseth et al. 2008) y β_{42} en LCR evaluado con el INP

(Banning et al. 2020). Ambos estudios concluyen que la presencia de SPCD en la DA está influenciada por otros factores biológicos, sociales o psicológicos y postulan la necesidad de estudiar nuevos marcadores moleculares para su mejor comprensión.

Las alteraciones del sueño se han estudiado ampliamente en la DA, incluso en etapas preclínicas, reportándose en un rango de 25-44% de los casos (Liguori et al. 2020). Como se mencionó anteriormente las orexinas y *PER3* se han asociado con alteración de SPCD, especialmente alteración del sueño en DA, por lo que son específicas y sensibles para la DA. Por lo tanto, las orexinas y *PER3* podrían ser posibles biomarcadores de SPCD en DA (Cheng et al. 2018).

La asociación de las orexinas con los biomarcadores en la DA y su afectación en diversas áreas cerebrales indica que son un adecuado objetivo de estudio para el diagnóstico temprano y la evaluación de la DA, asociada a síntomas cognitivos y SPCD. El grupo de estudio NIA-AA creó una categoría de biomarcadores en DA enfocado en tres grupos: depósito de A β , patología Tau y neurodegeneración/daño neuronal. Las orexinas y el gen *PER3* como biomarcadores pertenecerían a esta última categoría (Ruthirakuhan et al. 2018).

CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA

Planteamiento del problema

Los SPCD se presentan hasta en un 88% de las personas con demencia y generan mayor compromiso de la calidad de vida de pacientes y familiares, además son causa de complicaciones añadidas ya sean económicas o sociales, causando una gran carga a la comunidad (Dekker et al. 2018; Olazarán-Rodríguez et al. 2012). Adicionalmente, aún no es clara su neuropatología (Nelson et al. 2023) y su presentación depende de la interacción de variables sociales, individuales y biológicas (Kales et al. 2015).

Se ha descrito la presencia de SPCD, especialmente de depresión y apatía, seguida por irritabilidad y ansiedad en pacientes con demencia (Johansson et al. 2019; Rodríguez-Agudelo et al. 2011). En población mexicana se han estudiado los SPCD como factor de riesgo para mayor progresión del deterioro cognitivo, exponiendo que la presencia de cinco síntomas de SPCD se asocian a un riesgo 3 veces mayor para DA (95% IC, 1.9–4.8), en comparación con quienes no los presentan (Acosta et al. 2018) y su prevalencia está influenciada por variables como edad o escolaridad (Kolanowski et al. 2017; Zhao et al. 2016).

Los SPCD son factores de riesgo para mayor deterioro cognitivo, funcional y de calidad de vida para los pacientes con DA, por lo que su identificación temprana es prioritaria para un mejor pronóstico y tratamiento, para este propósito los biomarcadores desempeñan una función esencial. Para poder predecir o estimar el riesgo de presentar una enfermedad o evento patológico en una persona se requiere contar con biomarcadores de diagnóstico y pronóstico (Torres Courchoud y Pérez Calvo 2016).

De acuerdo con los Institutos Nacionales de Salud de los EU (NIH), biomarcador es toda aquella característica biológica, bioquímica, fisiológica, genética, etcétera, fácilmente medible, que identifique procesos fisiológicos o patológicos, o bien una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica (Torres Courchoud y Pérez Calvo 2016).

El estudio de las orexinas y del gen *PER3* ha aportado información sólida asociada con la presencia de los SPCD (Liguori 2016; Liguori et al. 2018, 2020) y de los síntomas depresivos y ansiosos en adultos mayores (Dewandre et al. 2018; Maglione et al. 2015), incluso en etapas

tempranas, por lo cual su estudio ayudará a comprender las variables asociadas a los SPCD y podrán proponerse como biomarcadores potenciales en DA.

Aunque el estudio de Pereira et al. (2017) reporta una falta de asociación entre presencia de DA y depresión tardía en adultos mayores brasileños con variantes de los genes *OX2R* y *PER3*, se debe tener en cuenta que la frecuencia de las variantes es distinta en cada población y éstas no han sido estudiadas en población mexicana.

El genotipo de *APOE* es un factor de riesgo de DA, reconocido universalmente, sin embargo, también se ha asociado con SPCD como agitación (Conti et al. 2019), severidad de SPCD en el INP en la escala total y síntomas como alucinaciones (Van Der Flier et al. 2006); también se ha estudiado en depresión tardía (Santabárbara Serrano et al. 2019) y su interacción con la progresión a DA en pacientes con deterioro cognitivo leve amnésico (Sergi et al. 2020).

Por último, hay que destacar que existen pocos estudios enfocados en describir la convergencia de los SPCD con marcadores biológicos como el genotipo de *APOE*, orexinas y *PER3*, siendo este un campo novedoso de investigación para encontrar nuevos biomarcadores específicos y sensibles para la DA.

Justificación

El estudio de las patologías en el envejecimiento cobra importancia por la transición demográfica que se está viviendo en la actualidad; incluyendo a México, en donde se reportaban 38 personas adultas mayores por cada 100 niños y jóvenes para el 2015 (INEGI 2021). Adicionalmente, dentro de los problemas asociados al aumento de edad en la población, se encuentra la demencia con un alto costo social y económico que aumenta con la presencia de los SPCD como lo demuestra uno de los estudios derivados del 10/66 (Liu 2013).

Los pacientes con DA presentan invariablemente SPCD desde estadios muy tempranos. Estos síntomas se han descrito ampliamente en esta población, pero pocos estudios han investigado los factores que pueden estar asociados con su aparición, limitándose a describirlos de acuerdo con el tipo de demencia (Kaufer et al. 1998), su presencia de acuerdo a severidad o frecuencia en la mayoría de los casos (Acosta et al. 2018; Hashimoto et al. 2015; Rodríguez-Agudelo et al. 2011; Savaskan 2015).

El estudio de los SPCD cobra importancia en la actualidad dadas sus características multifactoriales y que la reciente literatura y grupos internacionales como el NIA-AA, motivan al estudio de más biomarcadores asociados con DA y SPCD, más allá del A β y la proteína Tau (Ruthirakuhan et al. 2018).

Por otro lado, los modelos de Kales et al. (2015) y Olanzarán et al. (2012) proponen que la mejor forma de conocer los SPCD es analizando la interacción entre sus diferentes factores neurobiológicos y sociales, pues pueden cambiar y ser influenciados de forma diferencial por cada uno de los factores ambientales presentes en el paciente. Por ello, un abordaje multifactorial es la estrategia adecuada para una mejor prevención y tratamiento de estos síntomas beneficiando a los pacientes y a sus familiares.

Se ha identificado que las variantes de *OX2R* (Janto et al. 2018), *PER3* (Maglione et al. 2015), y de *APOE* (Van Der Flier et al. 2006) se asocian con presencia de SPCD en DA, sin embargo, aún faltan estudios, por lo cual se abre una nueva línea de investigación en esta área, con el propósito de dar una mejor explicación a la presencia de SPCD y DA e identificar factores asociados a ellos, nuevos biomarcadores en DA y comprensión neurofisiológica de los SPCD.

Adicionalmente, el estudio de nuevas variables genéticas ayudará a largo plazo para lograr un mejor tratamiento de la DA y a tomar medidas de prevención para estos pacientes, ya que su abordaje en estadios tardíos se asocia con peor pronóstico de la DA y mayor carga para el cuidador (Kolanowski et al. 2017).

Actualmente no existe ningún tratamiento curativo para la DA o para los SPCD en la demencia, por lo tanto, es necesario proponer nuevos abordajes para la identificación de factores de riesgo en los pacientes y retrasar en lo posible el proceso neurodegenerativo. Por último, el estudio de variantes genéticas permitirá identificar factores de riesgo potenciales mediante métodos menos invasivos para estudiar receptores de las orexinas e identificar nuevos blancos terapéuticos para futuros estudios farmacológicos en pacientes con SPCD en DA.

Preguntas de investigación

¿Existe asociación entre las variantes genéticas de *OX2R*, *PER3* y *APOE*, y la presencia de síntomas psicológicos y conductuales (SPCD) en pacientes con diagnóstico de trastorno neurocognitivo mayor debido a enfermedad de Alzheimer?

Objetivos

General

- Identificar la asociación de variantes de *OX2R*, *PER3* y *APOE* con la presencia de síntomas psicológicos y conductuales de la demencia en un grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Específicos

Descriptivos

- Describir las características sociodemográficas de todos los participantes.
- Describir las características clínicas de pacientes y controles.

- Describir los SPCD totales de la muestra de participantes, basándose en el INP, el PHQ-9 y la escala de trastorno de sueño.
- Determinar las frecuencias alélicas y genotípicas de las variantes genéticas de *OX2R*, *PER3* y *APOE* en pacientes y controles.

Comparación y asociación

- Conocer si existen diferencias entre las frecuencias alélicas y genotípicas de dos variantes de *OX2R* entre pacientes y controles.
- Conocer si existen diferencias entre las frecuencias alélicas y genotípicas de dos variantes de *PER3* entre pacientes y controles.
- Conocer si existen diferencias entre las frecuencias alélicas y genotípicas de dos variantes de *APOE* entre pacientes y controles.
- Identificar si existe asociación entre las frecuencias alélicas y genotípicas de dos variantes de *OX2R* con los SPCD en pacientes con DA.
- Identificar si existe asociación entre las frecuencias alélicas y genotípicas de dos variantes de *PER3* con los SPCD en pacientes con DA.
- Identificar si existe asociación entre los SPCD y el genotipo de *APOE* en pacientes con DA.
- Evaluar si existe asociación entre los SPCD con alteraciones de sueño en pacientes con DA.

Hipótesis estadísticas

- Ho: No existe asociación entre las frecuencias alélicas y genotípicas de dos variantes de *OX2R* entre pacientes y controles
- H1: Existe asociación entre las frecuencias alélicas y genotípicas de dos variantes de *OX2R* entre pacientes y controles
- Ho: No existe asociación entre las frecuencias alélica y genotípicas de dos variantes de *PER3* entre pacientes y controles

- H1: Existe asociación entre las frecuencias alélicas y genotípicas de dos variantes de *PER3* entre pacientes y controles
- Ho: No existe la asociación entre las frecuencias alélicas y genotípicas de dos variantes de *PER3* con los SPCD
- H1: Existe la asociación entre las frecuencias alélicas y genotípicas de dos variantes de *PER3* con los SPCD
- Ho: No existe la asociación entre las frecuencias alélicas y genotípicas de dos variantes de *OX2R* con los SPCD
- H1: Existe la asociación entre las frecuencias alélicas y genotípicas de dos variantes de *OX2R* con los SPCD
- Ho: No existe la asociación entre las frecuencias alélicas y genotípicas de dos variantes de *APOE* con los SPCD
- H1: Existe la asociación entre las frecuencias alélicas y genotípicas de dos variantes de *APOE* con los SPCD

Tipo de estudio: Observacional. Transversal descriptivo.

Diseño: No experimental.

Participantes

Grupo de pacientes: Se evaluaron 31 pacientes con diagnóstico clínico de demencia tipo Alzheimer confirmados en la consulta de demencia de la consulta externa del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN), que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión del protocolo de investigación.

- Muestra: No probabilística, a conveniencia de los investigadores conformada por pacientes asistentes al servicio de consulta externa del INNN y que cumplieron los criterios de inclusión, exclusión y eliminación del estudio.

Criterios de inclusión

- Pacientes adultos mayores con edad ≥ 60 años.
- Pacientes con criterios del DSM-5 para trastorno neurocognitivo mayor debido a enfermedad de Alzheimer y con reporte de especialista para este diagnóstico.
- Pacientes mestizo-mexicanos con padres y abuelos nacidos en México (o con un abuelo español).
- Ambos sexos.
- Que supieran leer y escribir.
- Firma carta de consentimiento informado por parte de paciente y/o familiar teniendo en cuenta el nivel de deterioro cognitivo del paciente.
- Cuidador primario.

Criterios de Exclusión

- Patologías psiquiátricas establecidas previas al diagnóstico de demencia, excepto depresión.
- Pacientes con lesiones cerebrales o patologías comórbidas de cualquier etiología que puedan ser causa de alteración comportamental: Trauma cráneo encefálico, tumores cerebrales, epilepsia.
- Pacientes con consumo crónico de alcohol u otras sustancias psicoactivas reportado en la historia clínica de neuropsiquiatría.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no completaron el estudio.
- Pacientes cuyo material genético no fue suficiente para analizar las variantes genéticas.

Grupo de control: Se evaluaron 31 individuos con edad mayor o igual a 60 años, que cumplieron con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación del estudio.

- Muestra: No probabilística a conveniencia. Adultos mayores que aceptaron la participación en el estudio, incluyendo acompañantes de pacientes, trabajadores y población general.

Criterios de inclusión

- Adultos mayores con edad ≥ 60 años.
- Adultos mayores mestizo-mexicanos (padres y abuelos nacidos en México, o con al menos un abuelo español).
- Ambos sexos.
- Que supieran leer y escribir.
- MoCA sin evidencia de deterioro cognitivo asociado a demencia.
- Firma de consentimiento informado.

Criterios de Exclusión

- Patologías psiquiátricas establecidas, excepto depresión.
- Adultos mayores con lesiones cerebrales o patologías comórbidas de cualquier etiología que puedan ser causa de alteración comportamental: Trauma cráneo encefálico, tumores cerebrales, epilepsia.
- Adultos mayores con consumo crónico de alcohol u otras sustancias psicoactivas reportado en historia clínica de neuropsiquiatría.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no completaron el estudio.
- Pacientes cuyo material genético no fue suficiente para analizar las variantes genéticas.

Variables

A continuación, se presenta la descripción de las variables del estudio, de acuerdo con su definición conceptual, operacional, tipo, naturaleza y categorías de medición.

Tabla 5 Definición de variables

Nombre de la Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Naturaleza	Categorías
Edad	Edad cronológica del participante, reportada en la historia clínica y el participante	Años cumplidos al momento de la evaluación	Cuantitativa	Discreta	NA
Sexo	Condición biológica de femenino o masculino en la población evaluada	Identificación como hombre o mujer de cada participante	Cualitativa	Dicotómica	Femenino Masculino
Escolaridad	Descripción del último grado escolar completado	Último año escolar completado	Cualitativa	Politómica	Primaria Secundaria/Preparatoria Universitario
Medicamentos	Medicamentos de consumo en el momento de la evaluación. Dividido en 5 categorías: <i>anti demenciales</i> : memantina, donepecilo; <i>vasculares</i> : medicamentos para control de DM* y/o HTA*; <i>IRS*</i> ; <i>antidemenciales más IRS</i> ; y <i>polifarmacia</i> quienes consumen tres o más medicamentos	Clasificación de los medicamentos reportados en 5 categorías	Cualitativa	Politómica	Antidemencial Vascular IRS/Antipsicótico Polifarmacia* Antipsic+Antidem
Comorbilidades	Registro de enfermedades que ha presentado el participante de acuerdo a su historia clínica.	Clasificación de las patologías reportadas en 5 categorías	Cualitativa	Politómica	Ninguna Vascular* Colesterol alto

Clasificación en 5 categorías: Ninguna enfermedad, Vascular (HTA* y/o DM*), colesterol alto, multipatología (más de 3 enfermedades), u otras (cualquier enfermedad crónica o de relevancia reportada).

Multipatología
Otras

Funcionalidad básica	Nivel de dependencia funcional en actividades básicas de la vida diaria del participante en el momento de la evaluación, de acuerdo con el puntaje y la categorización de la escala de Barthel	Clasificación de la escala de Barthel	Cualitativa	Politémica	Total Grave Moderada Leve Independiente
VARIABLE SPCD					
Síntomas psicológicos y conductuales	Presencia de síntomas psicológicos y conductuales reportados en la entrevista clínicas y en el inventario INP Reporte de síntomas depresivos en la escala PHQ-9.	Puntaje total en el INP y escala PHQ-9	Cuantitativa	Discreta	INP: 0-144 PHQ-9: 0-36
Alteraciones de sueño	Reporte de la frecuencia de presencia de síntomas de trastornos de sueño en el adulto mayor.	Clasificación en 4 categorías	Cualitativa	Politémica	0 ausente 1 rara vez 2 algunas veces 3 frecuentemente 4 siempre

VARIABLES COGNITIVAS

Nombre de la Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Naturaleza	Categorías
Nivel de deterioro cognitivo	Pérdida de habilidades cognitivas evidenciadas a través del test de screening cognitivo	Puntaje en la evaluación del MoCA	Cuantitativa	Discreta	0-30
Clasificación clínica de la demencia	Evaluación del nivel de evolución de la demencia, teniendo en cuenta el compromiso en la memoria, la orientación, el juicio y la habilidad de resolver problemas, los eventos de la comunidad, el hogar y los pasatiempos/las aficiones, y el cuidado personal	Puntaje en la escala GDS	Cuantitativa	Discreta	0-6

VARIABLES GENÉTICAS

Gen Periodo 3. PER3	Presencia y combinación de alelos C y G, y su genotipo C/C (1-1), C/G (1-2), G/G (2-2) y VNTR 4/4 (1-1), 4/5 (1-2), 5/5 (2-2)	Alelos y genotipos de <i>PER3</i>	Cualitativa	Politómica	1-1 homocigoto silvestre [‡] 1-2 heterocigoto 2-2 homocigoto mutante
Receptor 2 de orexina OX2R	Presencia y combinación de alelos A y G con su genotipo A/A (1-1), A/G (1-2), G/G (2-2) en <i>OX2R</i>	Alelos y genotipos de <i>OX2R</i>	Cualitativa	Politómica	1-1 homocigoto silvestre 1-2 heterocigoto 2-2 homocigoto mutante
APOE	Presencia de la combinación de los alelos ε2, ε3, ε4	Alelos y genotipos de <i>APOE</i>	Cualitativa	Politómica	1-1 homocigoto silvestre 1-2 heterocigoto 2-2 homocigoto mutante

*Polifarmacia: *Incluyendo hipertensión arterial y diabetes *DM: Diabetes *mellitus*; HTA: Hipertensión arterial; IRS: inhibidores de la recaptación de la serotonina; *INP. Inventario neuropsiquiátrico. [‡] Homocigoto para el alelo de referencia.

NA: No aplica

Materiales

Para la investigación se utilizaron cuestionarios, pruebas neuropsicológicas y muestras de sangre o saliva. A continuación, se presenta la descripción de cada uno de los materiales que se aplicaron en el estudio.

Tabla 6 *Descripción de los materiales utilizados*

PRUEBAS	DESCRIPCIÓN
Cuestionario sociodemográfico	Evalúa las características sociodemográficas de la población a través de una entrevista estructurada con el paciente y el familiar o el cuidador primario; al igual que en el grupo control.
Cuestionario de trastornos de sueño del adulto mayor	Constituida por dos versiones: una para el cuidador de paciente con demencia y otra para el adulto mayor sin demencia. Evalúa e indica la frecuencia de alteraciones del sueño asociadas al adulto mayor y la demencia, basado en población mexicana. Arroja ocho categorías de alteración del sueño: Síndrome de apnea e hipopnea del sueño (SAHOS), síndrome de piernas inquietas (SPI), Hipersomnia, trastorno de la conducta del sueño MOR (RBD, por sus siglas en inglés), trastorno del ritmo circadiano (TRC), movimiento periódico de las extremidades (MPE), insomnio. A mayor puntaje en la escala, mayor sintomatología presente. Puntaje de 0 a 4: 0= nunca a 4= siempre.
Escala de Barthel	Evalúa la independencia del paciente en actividades básicas como bañarse, comer, vestirse, aseo, desplazamiento. Indica grado de independencia desde total a dependencia grave con un puntaje de 0 a 100.
Inventario neuropsiquiátrico de Cummings (INP)	Evalúa los síntomas psicológicos y conductuales a través de una escala en la que se observan la frecuencia y la severidad de 12 síntomas. Igualmente, agrupa los 12 síntomas en cuatro categorías: apatía, psicosis, afectivo e hiperactividad.
Escala de depresión PHQ-9	Evalúa la sintomatología depresiva en el adulto mayor con y sin demencia. Tiene un puntaje total con corte de 4 puntos, y puntaje para sintomatología afectiva y ansiosa.

Cognición	
Montreal Cognitive Cognitive Assesment (MoCA)	Prueba de tamizaje para deterioro cognitivo en el adulto mayor. Evalúa funciones cognitivas considerando corte de 26 puntos.

Análisis de variantes genéticas	
Muestra de sangre o saliva	Se analiza el DNA extraído a partir de muestras de sangre o saliva para determinar la presencia de las variantes genéticas de <i>PER3</i> , <i>OX2R</i> y <i>APOE</i> .

Toma de muestra sanguínea. Siguiendo los lineamientos éticos internacionales y posterior a la obtención del consentimiento informado de los pacientes y controles, se les realizó la toma de muestra (20 mL) de sangre periférica en tubos Vacutainer® con anticoagulante citratos-dextrosa (ACD). Las muestras sanguíneas se centrifugaron para separar el plasma y el paquete leucocitario. Las muestras se almacenaron en congelación hasta su uso y se identificaron con código alfanumérico, cumpliendo con las normas de ética para la investigación de confidencialidad para el manejo anónimo de las muestras de todos los participantes.

Extracción de DNA. A partir de la muestra de sangre periférica o saliva se realizó la extracción del DNA mediante la técnica convencional de sales. Se efectuó un análisis cualitativo y cuantitativo del DNA genómico extraído.

El manejo de los desechos biológicos se hizo considerando estándares internacionales. El sobrenadante de paquete globular diluido durante la extracción se inactivó con solución con hipoclorito de sodio. Los tubos de toma de muestra después de la extracción se depositaron en contenedor rojo de plástico específico para ello. El DNA extraído no se consideró material infecto-contagioso.

Para determinar las frecuencias alélicas y genotípicas de las variantes genéticas propuestas se incluyeron controles del banco de DNA del Departamento de Genética del INNN. En este banco se incluyen hombres y mujeres mestizo-mexicanos (con 4 abuelos nacidos en México, o al menos un abuelo español), clínicamente sanos, mayores de 50 años de edad, sin antecedentes de enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Escolaridad mínima de 6 años.

Se excluyeron a los individuos extranjeros o mexicanos con más de un ascendente extranjero (no español) y menores de 50 años.

La genotipificación de las variantes genéticas propuestas de *APOE*, *PER3* y *OX2R*.

La genotipificación de las variantes *PER3*_rs228697; *APOE*_rs7412, rs429358 y *OX2R*_rs9370399, y rs2653349 fueron realizadas con PCR tiempo real en equipo STEP ONE (Thermofisher, Écublens, Switzerland). El VNTR de *PER3*_rs57875989 fue determinado por electroforesis capilar en un analizador genético AB3130 (Applied Biosystems, Sparta, NJ, USA).

Tabla 7 Variantes genéticas de *PER3*, *OX2R* y *APOE*

Gen	Variante	Oligonucleótidos (5'-3') o Ensayo TaqMan®
<i>PER3</i>	VNTR rs57875989	6-FAM-CAAAATTTTATGACACTACCAGAATGGCTGAC
	p.Ala1016_Ser1033del	y AACCTTGTA CTTCCACATCAGTGCCTGG
	rs228697; p.P864A	C___10224_10
<i>OX2R</i>	rs2653349_A>G intrónico	C__1507491_10
	rs9370399 intrónico c.223+5417A>C	C___411396_10
<i>APOE</i>	rs7412, c.526C>T; p.R176C	C__904973_10
	rs499358, c.388T>C; p.C130R	C__3084793_10

Procedimiento

El proyecto se diseñó para su realización en ocho etapas, como se describe a continuación

Etapas

1. Presentación y aprobación del protocolo de investigación al Comité de Investigación y Bioética del INNN.
2. Revisión de historias clínicas de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión del estudio.
3. Selección y contacto telefónico o presencial de los participantes, asistentes al INNN o que quieran participar en el estudio.
4. Organización de cita para evaluación cognitiva y toma de muestra de sangre en el Departamento de genética del INNN.
5. Aplicación de escalas, pruebas cognitivas y comportamentales en el laboratorio de neuropsicología clínica.
6. Toma de muestra de sangre por parte de QFB o médico genetista, registro de histórica clínica genética.
7. Análisis de datos clínicos y genéticos.
8. Asesoramiento genético para la familia, en caso de encontrar hallazgos inesperados en el paciente (p.ej., ser portador del alelo épsilon 4 de *APOE*).
9. Realización de documento escrito.

A continuación, se presenta el flujograma del proceso realizado para la selección de los sujetos que participaron en la investigación. En la etapa inicial de selección, el proceso fue distinto, pero similar en el momento de iniciar la aplicación de evaluación clínica y genética.

Figura 1 Flujograma para la selección de los pacientes del estudio

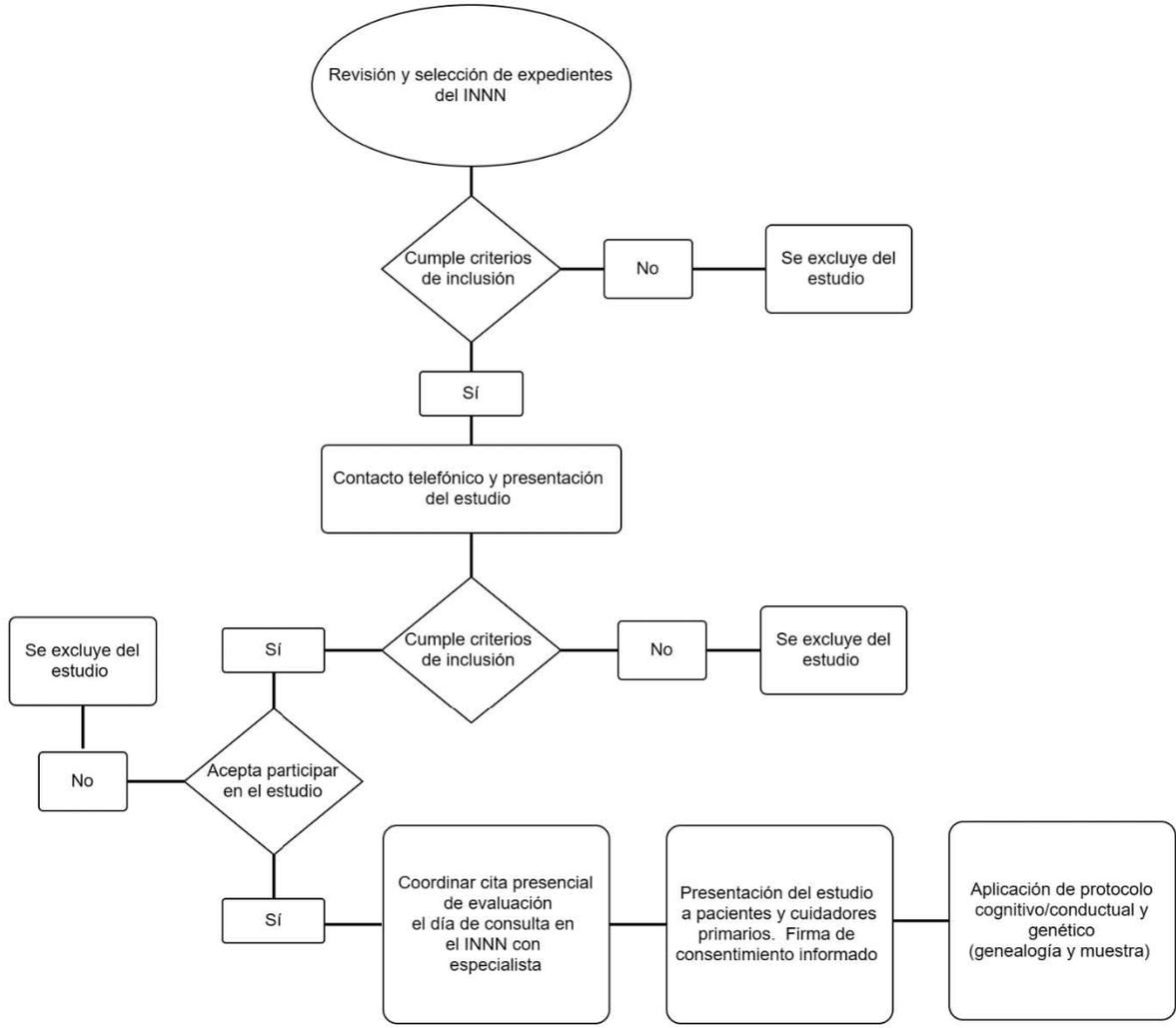
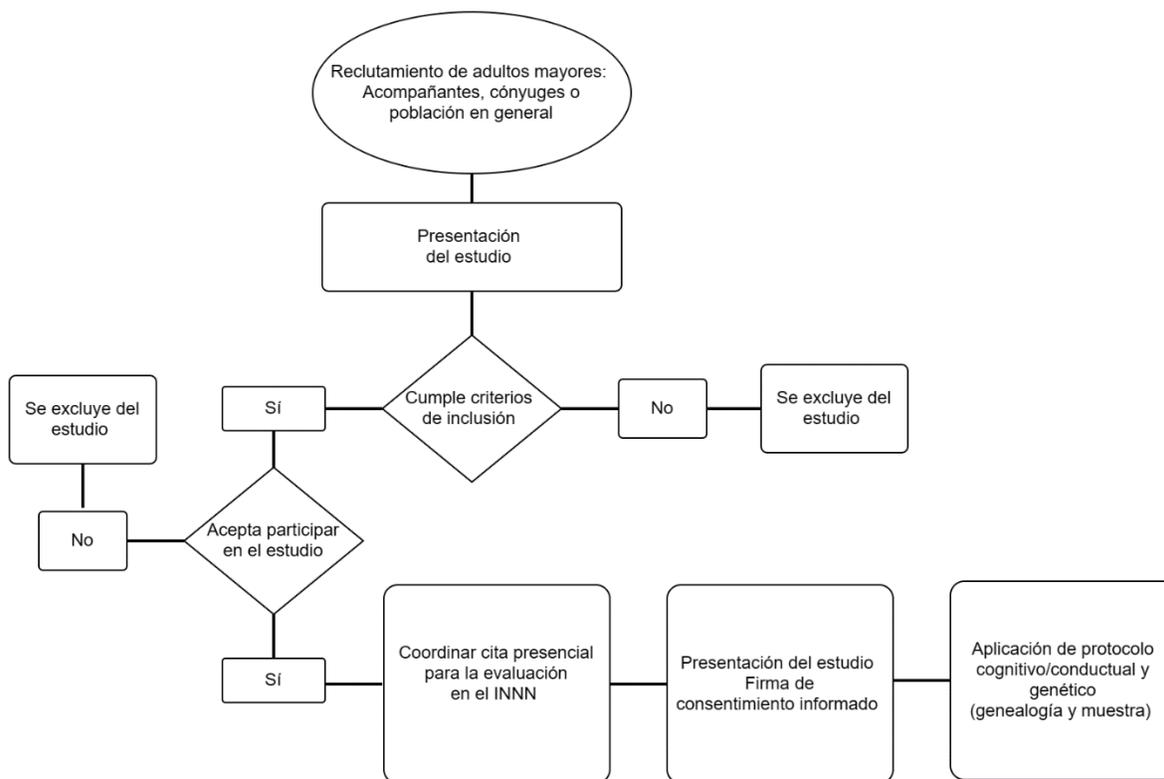


Figura 2 Flujograma para la selección de los controles del estudio.



Análisis estadístico

Se utilizaron estadísticas descriptivas para las variables clínicas, sociodemográficas y de SPCD. Los datos de las variables categóricas se presentan como porcentajes y frecuencias, y como valores promedios con desviación estándar para las variables continuas. Se determinaron las frecuencias alélicas y genotípicas de las variantes genéticas y el equilibrio de Hardy-Weinberg en pacientes y controles. Las diferencias en las frecuencias de las variantes entre los grupos se determinaron mediante una prueba de Chi-cuadrado y exacta de Fisher. Los estudios de asociación se realizaron por medio de prueba exacta de Fisher, *t* de *Student* y cálculo de la razón de momios (*odd ratio*, OR, por sus siglas en inglés).

Para la comparación entre grupos, se emplearon pruebas de chi cuadrado o Fisher para las variables cualitativas, y para las cuantitativas se aplicaron pruebas de normalidad Shapiro Wilk y

se verificó la homogeneidad de varianzas por prueba de Levine, y según su normalidad podía utilizarse prueba paramétrica de *t student* o prueba no paramétrica, U Mann Whitney.

Para identificar si las variantes genéticas constituían factores de riesgo para presencia de SPCD en DA, se realizó el análisis bivariado para el cálculo de *odds ratio* (OR) con su respectivo intervalo de confianza (IC) al 95%. Se definió un valor de *p* menor que 0,05 como estadísticamente significativo.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS V.22.0 (IBM, Tokio, Japón) y *Prism* para Windows v. 5.01 (GraphPad Software, La Jolla, CA, EE.UU.).

Consideraciones éticas

Todos los procedimientos se ajustaron a la declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todas las personas control y de los cuidadores principales en nombre de los pacientes con DA antes de que participaran en el estudio. El protocolo fue aprobado por los Comités de Investigación (10 de septiembre de 2020) y de Bioética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (código de identificación del protocolo INNN 11/20, fecha de aprobación mayo 2021).

Se solicitó al paciente si estaba en condiciones de otorgarlo o al familiar cuando así procedía, su consentimiento previa información del estudio. Los sujetos que no desearon participar en el estudio no tuvieron repercusiones en la atención que reciben en este instituto. El grupo control también firmó consentimiento informado (Anexos 1 y 2). Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. “Título segundo, capítulo I, artículo 17: fracción II: Investigación con riesgo mínimo”.

Se comunicó a los participantes el anonimato de las muestras biológicas en el laboratorio, y la aprobación del protocolo de estudio por los Comités de investigación y de Bioética del INNN (protocolo 11/20, fecha de aprobación mayo de 2021).

CAPÍTULO 4. RESULTADOS

Se evaluaron 31 pacientes con diagnóstico de DA y 31 controles cognitivamente sanos. Los medicamentos y las patologías se clasificaron de acuerdo a cuáles fueron las más frecuentemente presentadas en ambos grupos. El promedio de edad fue de 73.4 ± 8.8 años para el grupo de pacientes y de 69.2 ± 8.3 años para el grupo de los controles ($p=0.051$). Ambos grupos fueron comparables en cuanto a las características sociodemográficas (tabla 8). La mayor parte de los pacientes presentaron DA de inicio tardío (74.2%) con un promedio de evolución la enfermedad de 5.5 ± 3.4 años desde el inicio de la sintomatología.

Tabla 8. Descripción de características clínicas y sociodemográficas de pacientes y controles.

Características		Pacientes (n=31)		Controles (n=31)		Valor p
		Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Sexo	Femenino	15	49	16	52	0.898
	Masculino	16	51	15	48	
Escolaridad	Primaria	10	32	9	29	0.662
	Secundaria/Preparatoria	8	26	11	35	
	Universitario	13	42	11	36	
Comorbilidades	Ninguna	12	39	10	32	0.37
	Vascular ¹	8	26	9	29	
	Colesterol alto	1	3	1	3	
	Múltiples patologías ²	8	26	4	13	
	Otras	2	6	7	23	
Medicamentos ⁴	Anti demenciales	-	69	-	0	NA
	Vascular	-	50	-	36	
	IRS / Antipsicóticos	-	66	-	3	
	Polifarmacia ³	-	53	-	19	
	Antipsicóticos + Anti demenciales	-	57	-	0	

	Total/Completa	2	6	0	0	
Grado de Dependencia	Severa	3	10	0	0	
	Moderada	4	13	0	0	NA
	Bajo	15	48	0	0	
	Independente	7	23	31	100	
		ME	DE	ME	DE	
Edad (en años)		73.40	8.76	69.16	8.27	0.051
Puntaje MoCA		6.78	6.20	26.81	1.85	<0.001
Edad de inicio de síntomas de DA (años)		67.5	8.96	NA	NA	

¹Incluyendo diabetes y presión arterial alta. ²Presencia de más de tres enfermedades crónicas. ³Más de tres medicamentos consumidos simultáneamente. ⁴Todos los pacientes estuvieron en tratamiento con uno o más medicamentos, por lo cual los porcentajes en este apartado no son excluyentes y al sumarlos son más de un 100% entre ellos. IRS: Inhibidores de la recaptación de la serotonina. ME: Media. DE: Desviación estándar. NA: No aplica.

Para la descripción de los SPCD se presenta una comparación con las variables de sueño y PHQ-9 entre pacientes y controles. Posteriormente, se describen los SPCD en el grupo de pacientes con sus respectivas asociaciones múltiples. Por último, se describen las variantes de *OX2R*, *PER3* y *APOE* para ambos grupos, seguido de las correlaciones identificadas entre las variables clínicas y genéticas sólo en el grupo de pacientes.

Descripción de alteraciones de sueño en pacientes y controles

Los datos de frecuencia y porcentaje de las alteraciones del sueño en pacientes y controles demostraron que los síntomas de insomnio y SAHOS estuvieron presentes en toda la población. En el grupo de pacientes, el tercer síntoma en frecuencia fue TRC (87.5%), seguido por parasomnia. En el grupo de los controles esto fue diferente, pues el tercer síntoma más frecuente fue hipersomnia (87,1%) (tabla 9).

Tabla 9 Frecuencia de síntomas de alteración del sueño en cada una de las categorías del cuestionario de alteraciones del sueño en pacientes y controles.

Alteraciones de sueño	Pacientes n=31		Controles n=31	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Insomnio	31	100	31	100
SAHOS*	31	100	31	100
Hipersomnia	26	81	27	87
TRC*	28	88	24	77
Parasomnia	27	84	21	68
SPI*	18	56	21	68
MPE*	18	56	18	58
RBD*	24	75	21	68

*SAHOS: Síndrome de apnea e hipopnea del sueño; SPI: síndrome de piernas inquietas; RBD: trastorno de la conducta del sueño MOR, por sus siglas en inglés; TRC: trastorno del ritmo circadiano; MPE: movimiento periódico de las extremidades.

En el análisis descriptivo se evidenció que el grupo de pacientes tuvo un puntaje más alto en el PHQ-9 total (9.9 ± 5.95), comparado con el grupo de controles (3.3 ± 4.3), con una evidencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Adicionalmente, los pacientes clasificados con depresión (de acuerdo con el puntaje de PHQ-9 total), en promedio presentaron mayores puntajes en todos los síntomas, excepto SPI, en comparación con los controles (tabla 10).

Tabla 10. Comparación de puntajes promedio del cuestionario de sueño del adulto mayor y PHQ-9 entre grupos.

Escala		Pacientes			Controles		
Sueño	PHQ-9 Total	n=31	ME	DE	n=31	ME	DE
Insomnio	Sin depresión	8	0.925	0.770	23	0.570	0.307
	Síntomas depresivos	23	1.800	0.952	8	0.788	0.323
SAHOS	Sin depresión	8	1.029	0.546	23	0.854	0.409
	Síntomas depresivos	23	1.505	0.708	8	0.833	0.491
SPI	Sin depresión	8	0.608	0.511	23	0.854	0.409
	Síntomas depresivos	23	0.435	0.679	8	0.833	0.491
Hipersomnias	Sin depresión	8	0.528	0.539	23	0.346	0.353
	Síntomas depresivos	23	0.975	0.721	8	0.320	0.341
RBD	Sin depresión	8	0.250	0.273	23	0.417	0.561
	Síntomas depresivos	23	0.604	0.708	8	0.438	0.431
Parasomnias	Sin depresión	8	0.600	0.632	23	0.226	0.272
	Síntomas depresivos	23	1.183	0.961	8	0.425	0.528
TRC	Sin depresión	8	0.725	0.483	23	0.461	0.410
	Síntomas depresivos	23	1.187	0.965	8	0.650	0.663
MPE	Sin depresión	8	0.208	0.333	23	0.285	0.350
	Síntomas depresivos	23	0.425	0.640	8	0.195	0.245

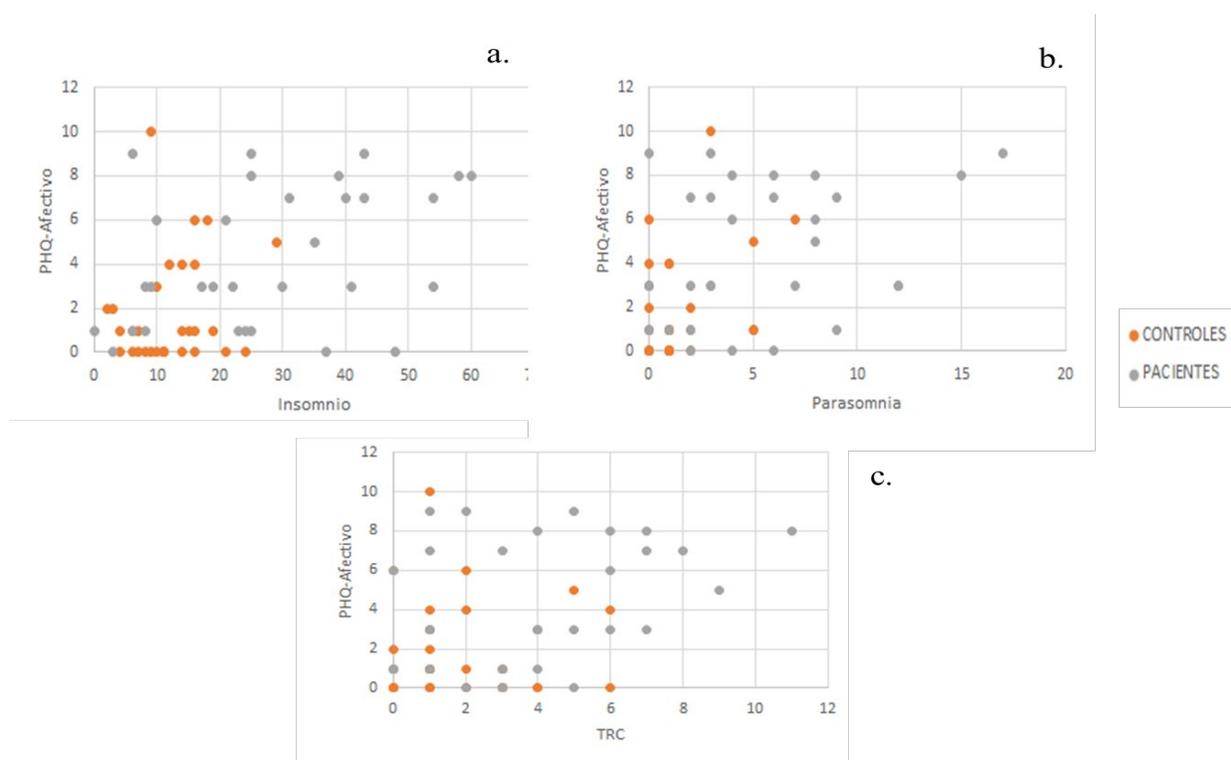
ME: Promedio; DE: Desviación estándar.

En el grupo de pacientes se obtuvieron correlaciones entre las variables de sueño (evaluadas con el cuestionario de trastornos de sueño en el adulto mayor) y la sintomatología depresiva en ambos grupos de acuerdo al PHQ-9. Los resultados identificaron asociación entre sintomatología afectiva de depresión con insomnio ($r= 0.419$; $p=0.019$) y parasomnias ($r= 0.346$; $p=0.050$), TRC ($r= 0.372$; $p=0.032$). La sintomatología somática de la depresión, se asoció con

SPI ($r= 0.397$; $p=0.020$). En el grupo control, la única asociación encontrada fue el puntaje total del PHQ-9 con RBD ($r=3.78$; $p=0.036$).

Con el objetivo de observar la dispersión de los puntajes en el grupo de pacientes respecto a las variables de sueño y depresión (PHQ-9), se graficaron los puntajes de las alteraciones de sueño de las asociaciones significativas en pacientes comparada con el grupo control (figura 3).

Figura 3 Gráfica de dispersión de los puntajes de la escala del PHQ-9 (afectivo) y el cuestionario de sueño



En la figura 3, se observa la dispersión de los puntajes promedio de los síntomas afectivos de depresión y alteración de sueño, evaluados a través de las escalas PHQ-9 y el cuestionario de alteraciones de sueño, comparando el grupo de pacientes y controles. Las figuras a, b y c, muestran una mayor dispersión en el grupo de controles que en los pacientes indicando que estas alteraciones de sueño (insomnio, Parasomnia, TRC: trastorno del ritmo circadiano) se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con DA, como lo indican las correlaciones obtenidas.

Adicionalmente se analizaron correlaciones entre síntomas de alteración de sueño y SPCD evaluados a través del INP, encontrándose asociación entre insomnio y ansiedad ($r=0.364$; $p=0.044$) y puntaje total del INP ($r=0.469$; $p=0.008$); SAHOS con agitación ($r=0.369$; $p=0.041$); RBD con alucinaciones ($r=0.383$; $p=0.034$), ansiedad ($r=0.389$; $p=0.030$) e irritabilidad ($r=0.400$; $p=0.026$); parasomnia con delirios ($r=0.463$; $p=0.009$), alucinaciones ($r=0.470$; $p=0.008$), irritabilidad ($r=0.479$; $p=0.006$) y el INP total ($r=0.492$; $p=0.005$); MPE con delirios ($r=0.485$; $p=0.006$), desinhibición ($r=0.384$; $p=0.033$), irritabilidad ($r=0.448$; $p=0.011$) y el INP total ($r=0.370$; $p=0.040$).

Para la descripción de los SPCD en el grupo de pacientes, se tuvieron en cuenta los puntajes de cada síntoma del INP (tabla 10). La tabla 10 indica las diferencias en los porcentajes entre ambas poblaciones, de acuerdo con el porcentaje de cada uno de los 12 síntomas neuropsiquiátricos evaluados. En el grupo de pacientes, los síntomas más frecuentes fueron apatía, seguido por ansiedad e irritabilidad.

Tabla 11. SPCD de acuerdo con INP

Escala	Pacientes (n=31)	
	Síntomas	%
INP	Apatía	84
	Ansiedad	81
	Irritabilidad	75
	Depresión	72
	Apetito	72
	Agitación	69
	Alteración de sueño	69
	Desinhibición	66
	Conducta motriz aberrante	59
	Delirios	56

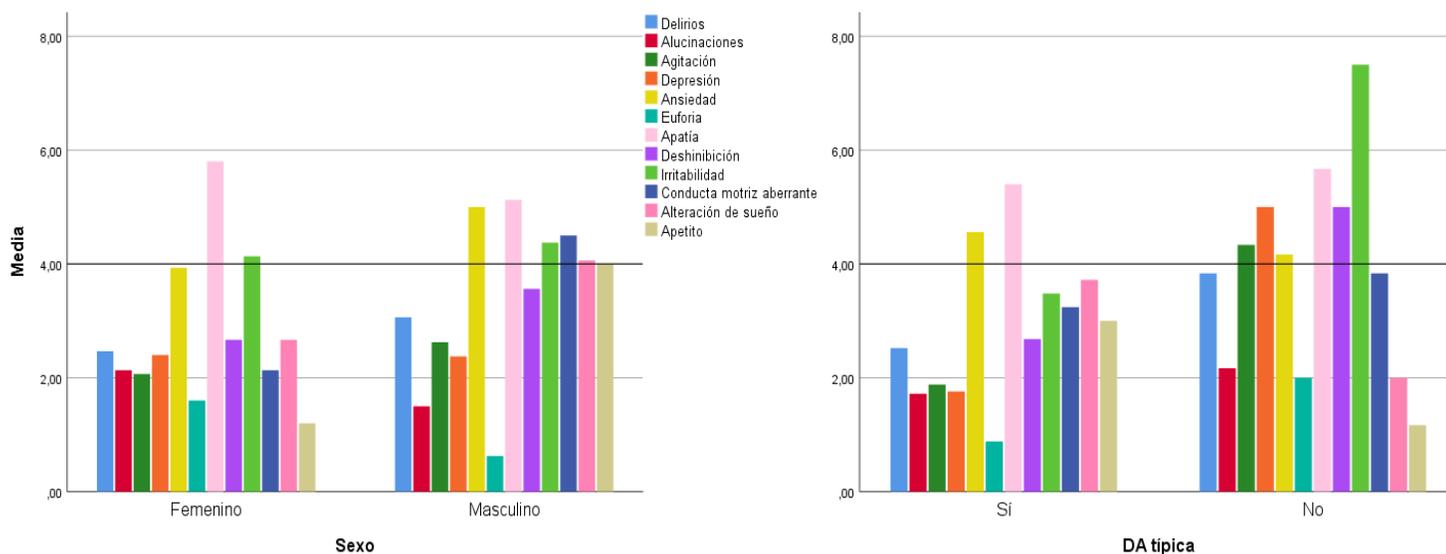
Alucinaciones 38

Euforia 31

En cuanto a los síntomas depresivos evaluados con el PHQ-9, se encontró predominio de la sintomatología afectiva (91%), seguido por la sintomatología somática (84%), especialmente en los hombres.

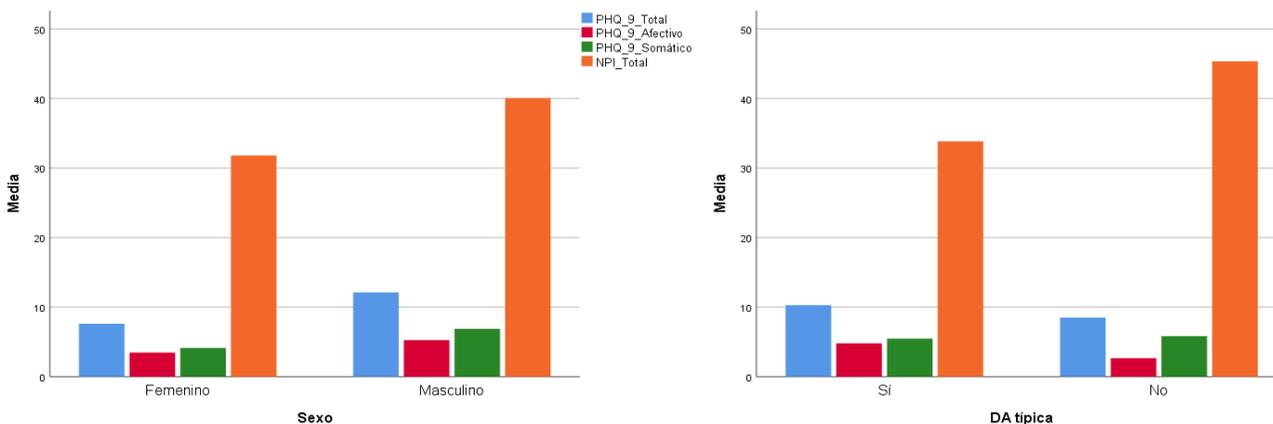
Adicionalmente se analizaron los SPCD por género y evolución (años de la sintomatología de DA). Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos, sí se observaron mayores puntajes promedio en la escala INP y PHQ-9 en el género masculino y en el grupo de DA atípico, quienes comenzaron antes de los 65 años.

Figura 4. Comparación de los SPCD en los pacientes de acuerdo al sexo y DA típica evaluados con INP



Comparación de los puntajes promedios de cada síntoma de SPCD evaluados con el INP. En la gráfica de barras de la izquierda, se comparan los SPCD por sexo; y en la derecha de acuerdo con la presencia de una DA típica (pacientes que presentaron la enfermedad a una edad mayor de 65 años, identificados en la gráfica en la categoría Sí) o quienes no presentaron una DA típica (clasificados en la gráfica como No)

Figura 5. Comparación de los puntajes totales en las escalas INP y PHQ-9, de acuerdo con sexo y presencia de DA típica



Nota: Comparación de los puntajes promedios de los puntajes de las escalas PHQ-9: síntomas afectivos, somático y puntaje total, y el puntaje total del INP. En la gráfica de barras de la izquierda, se comparan los SPCD por y en la derecha de acuerdo con la presencia de una DA típica (pacientes que presentaron la enfermedad a una edad mayor de 65 años, identificados en la gráfica en la categoría Sí) o quienes no presentaron una DA típica (clasificados en la gráfica como No)

Posteriormente, se analizaron las asociaciones entre los SPCD más frecuentes y las variables clínicas (tabla 11). La ansiedad se asoció con el consumo de medicamentos antipsicóticos y antidepresivos ($p=0.032$) y con polifarmacia ($p=0.04$); y quienes presentaron mayor puntaje en la evaluación del MoCA, tuvieron mayor sintomatología ansiosa ($p=0.021$). Por último, la sintomatología depresiva correlacionó con los años de escolaridad ($p<0.05$) y de forma inversa con la edad ($p=0.04$).

Tabla 12. *Correlaciones entre los SPCD con variables sociodemográficas y clínicas en los pacientes*Antidem: Anti demenciales; *psic: Antipsicóticos; ** $p < 0.05$ en la prueba de U de Mann-Whitney y correlación de Spearman.

		Sexo	Edad	Escolaridad	Comorbilidades	Medicamentos				MoCA	
						Antidem+psic*	Vascular	IRS/psic*	Polifarmacia	Antidem	
PHQ-9	Total	0.057	0.063	0.003**	0.519	0.400	0.671	0.954	0.643	0.306	0.995
	Afectivo	0.160	0.56	0.002**	0.587	0.763	0.420	0.407	0.955	0.467	0.259
	Somático	0.074	0.005*	0.040**	0.533	0.575	1.00	0.172	0.683	0.411	0.47
INP	Delirios	0.862	0.646	0.520	0.575	0.459	0.184	0.502	0.284	0.011**	0.218
	Alucinaciones	0.865	0.419	0.745	0.685	0.749	0.538	0.704	0.130	0.395	0.049**
	Agitación	0.496	0.405	0.554	0.543	0.002	0.749	0.89	0.437	0.010**	0.65
	Depresión	0.88	0.171	0.46	0.124	0.804	0.046**	0.211	0.197	0.566	0.232
	Ansiedad	0.911	0.307	0.779	0.904	0.032**	0.221	0.205	0.004**	0.016**	0.021**
	Euforia	0.858	0.802	0.761	0.735	0.006**	0.43	0.04**	0.032**	0.066	0.405
	Apatía	0.752	0.699	0.554	0.773	0.75	0.766	0.611	0.359	0.313	0.411
	Desinhibición	0.304	0.724	0.697	0.792	0.012**	0.821	0.511	0.519	0.008**	0.127
	Irritabilidad	0.896	0.621	0.886	0.53	0.255	0.443	0.61	0.347	0.301	0.351
	Conducta motriz aberrante	0.087	0.494	0.382	0.982	0.162	0.087	0.252	0.038	0.004	0.003**
Nocturno	0.423	0.119	0.138	0.061	0.873	0.169	0.739	0.086	0.263	0.342	
Alimentación	0.161	0.715	0.148	0.433	0.468	0.089	0.337	0.065	0.048**	0.401	

Descripción de las variables genéticas

Se calcularon las frecuencias alélicas y genotípicas de las variantes de *OX2R*, *PER3* y *APOE* (tabla 13). Todas las variantes estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) calculado con prueba de Chi cuadrada ($\chi^2 = > 3.84$; gl=1).

Tabla 13 Frecuencias genotípicas y alélicas de pacientes y controles

Controles/Pacientes				
Variante genética	Frecuencias alélicas		Frecuencias genotípicas	
<i>PER3</i>				
		<i>p</i>		<i>p</i>
rs228697_C>G	C= 0.95/0.88	0.30	CC= 0.95/0.77	
	G= 0.05/0.11	0.30	CG= 0.04/0.22	0.30
			GG= 0.00/0.00	
rs57875989_4 o 5 repetidos	4= 0.82/0.80		4/4= 0.64/0.65	
	5= 0.18/0.19	0.82	4/5= 0.36/0.32	1.00
			5/5= 0.00/0.03	
<i>OX2R</i>				
rs9370399_A>C	A= 0.73/0.63		AA= 0.45/0.35	
	C= 0.27/0.37	0.08	AC= 0.54/0.54	0.11
			CC= 0.00/0.10	
rs2653349_A>G	A= 0.03/0.06		AA= 0.00/0.03	
	G= 0.97/0.94	0.17	AG= 0.06/0.06	1.00
			GG= 0.94/0.90	
<i>APOE</i>				
rs7412_C>T y	ε3= 0.92/0.84		ε3/ε3= 0.84/0.72	
rs429358_T>C	ε4= 0.08/0.16	0.03*	ε3/ε4= 0.16/0.28	0.25
			ε4/ε4= 0.00/0.00	

No se encontraron diferencias significativas de los genotipos entre pacientes y controles. Solamente se encontró diferencia estadísticamente significativa en la presencia de los alelos de

*APOE*ε4 entre grupos ($p=0.029$). Las frecuencias alélicas de las variantes genéticas analizadas fueron similares a lo reportado en las bases de datos internacionales: *PER3*_rs57875989 $f(4 \text{ repetidos})=0.84$, $f(5 \text{ repetidos})=0.16$, *PER3*_rs228697 $f(G)=0.06$, $f(C)=0.94$; *APOE*_rs7412, rs429358 $f(\epsilon3)=0.88$, $f(\epsilon4)=0.04$; *OX2R*_rs9370399 $f(A)=0.65$, $f(C)=0.35$, y *OX2R*_rs2653349 $f(A)=0.14$, $f(G)=0.86$ (dbSNP. NCBI).

Asociación entre variantes alélicas con los SPCD en pacientes con DA de acuerdo con las escalas del Inventario Neuropsiquiátrico Psiquiátrico (INP), cuestionario de salud del paciente (PHQ-9), y el cuestionario de alteraciones de sueño.

Para evaluar la asociación entre las variantes alélicas de *PER3*, *OX2R* y *APOE* y los SPCD en el grupo de pacientes, se realizaron pruebas de Fisher para cada comparación. Los resultados mostraron que los síntomas de ansiedad, cuando se evaluaron mediante la escala INP, se asociaron con el alelo *APOE*ε4 ($p=0.029$), la variante *OX2R*_rs9370399 se asoció con hipersomnia ($p=0.046$) y trastorno del ritmo circadiano ($p=0.031$); mientras que la variante *PER3*_rs228697 se asoció con trastorno del ritmo circadiano ($p=0.028$) (tabla 13).

En cuanto a las evaluaciones de la escala PHQ-9, no se observaron asociaciones para la sintomatología depresiva total, somática o afectiva ($p>0.05$). Se calcularon las razones de momios (OR) para aquellas variables estadísticamente significativas (tabla 14, parte inferior). Después de realizar este análisis, sólo para la variante *PER3*_rs228697 persistió la asociación y mostró un riesgo de síntomas de TRC en pacientes con DA (OR= 9.736; $p=0.028$).

Tabla 14. Asociación entre variantes alélicas y los SPCD de acuerdo con las escalas clínicas de los pacientes (n=31).

		Variantes alélicas											
		rs9370399		rs2653349		rs2304672		rs57875989		rs228697		rs429358 [†]	
		(f=0.37)		(f=0.94)		(f=0.05)		(f=0.19)		(f=0.11)		(f=0.16)	
		AAF	p	AAF	p	AAF	p	AAF	p	AAF	p	AAF	p
PHQ-9	Depresión	0.369	1.00	0.913	1.000	0.956	1.000	0.195	1.000	0.108	1.000	0.195	1.000
	Delirios	0.368	0.597	0.941	1.000	0.941	1.000	0.147	0.349	0.088	1.000	0.264	0.192
	Alucinaciones	0.333	0.788	0.958	1.000	0.958	1.000	0.208	1.000	0.125	0.669	0.208	1.000
	Agitación	0.357	0.784	0.952	0.588	0.928	0.545	0.190	1.000	0.142	0.164	0.190	1.000
	Depresión	0.369	0.778	0.954	0.573	0.954	1.000	0.159	0.305	0.113	0.662	0.204	1.000
	Ansiedad	0.400	0.508	0.920	0.578	0.960	0.482	0.200	1.000	0.100	1.000	0.140	0.029*
	Euforia	0.350	1.000	0.900	0.588	0.900	0.241	0.200	1.000	0.200	0.079	0.150	0.735
	Apatía	0.384	0.731	0.942	0.515	0.942	1.000	0.173	0.391	0.115	0.577	0.173	0.391
INP	Desinhibición	0.369	1.000	0.925	1.000	0.925	0.546	0.175	0.740	0.125	0.449	0.200	1.000

	Irritabilidad	0.413	0.369	0.913	0.565	0.934	0.562	0.152	0.268	0.130	0.325	0.2174	0.714
	Conducta motriz aberrante	0.361	1.000	0.944	1.000	0.916	0.258	0.111	0.101	0.115	0.689	0.194	1.000
	Sueño	0.404	0.575	0.928	1.000	0.952	1.000	0.238	0.306	0.119	0.654	0.142	0.177
	Apetito	0.369	0.778	0.977	0.70	0.954	1.000	0.181		0.090	1.000	0.227	0.481
	Insomnio	0.409	0.396	0.955	0.313	0.955	1.000	0.227	0.481	0.113	0.662	0.159	0.305
	SAHOS*	0.404	0.575	0.928	1.000	0.952	1.00	0.190	1.000	0.142	0.164	0.166	0.500
	SPI*	0.500	0.425	0.750	0.077	0.923	1.000	0.125	1.000	0.250	0.168	0.250	0.642
Cuestionario de alteraciones del sueño	Hipersomnia	0.230	0.046*	1.000	0.132	0.961	0.567	0.230	0.528	0.192	0.074	0.153	0.746
	RBD*	0.500	0.661	1.000	1.000	1.000	1.000	0.166	1.000	0.166	0.472	0.333	0.328
	Parasomnia	0.346	0.794	1.000	1.000	0.961	1.000	0.192	1.000	0.153	0.227	0.192	1.000
	TRC*	0.208	0.031*	1.000	0.151	0.958	1.000	0.250	0.511	0.208	0.028*	0.166	0.670
	PLMD*	0.333	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.166	1.000	0.166	0.472	0.333	0.328

Asociación genética

INP	Variante Genética	<i>p</i>	OR	CI 95%
Ansiedad	rs429358	0.029	0.223	0.056-0.923

Cuestionario de alteración del sueño del adulto mayor				
	Variante genética	<i>p</i>	OR	CI 95%
Hipersomnia	rs9370399	0.046	0.335	0.109 – 1.030
TRC	rs9370399	0.031	0.292	0.090-0.945
	rs228697	0.028	9.736	1.060-89.398

Abreviaturas: SAHOS: Síndrome de apnea e hipopnea del sueño; SPI: síndrome de piernas inquietas; RBD: trastorno de la conducta del sueño MOR. por sus siglas en inglés; TRC: trastorno del ritmo circadiano; MPE: movimiento periódico de las extremidades. OR: odds ratio; AAF: frecuencia alélica alternativa; ⚡ El alelo *APOE*_{ε4} está definido por la variante rs429358; *f*: frecuencia; IC: intervalo de confianza; **p*<0.05. INP: Inventario neuropsiquiátrico; PHQ-9: Cuestionario de salud del paciente.

Asociaciones sinérgicas potenciales entre portadores de APOEε4 más el genotipo multilocus con los SPCD y la progresión de los pacientes con DA

Se investigó la asociación entre el grupo de SPCD y mayor riesgo a progresión rápida a DA en el grupo de pacientes, portadores del alelo ε4 del gen *APOE*, y que además presentaban variantes de los genes circadianos, se asociaban con los SPCD que se presentaban con mayor riesgo a una progresión más rápida de DA¹ (como potencial efecto sinérgico o aditivo de las variantes de riesgo). Para ello, se realizaron grupos de portadores frente a no portadores de *APOEε4* y, también se agruparon según su estado del genotipo *multilocus*. Este genotipo se basó en la presencia de los alelos alternativos de las variantes genéticas: rs228697, rs57875989, rs2653349, rs9370399; es decir, se comparó el genotipo *multilocus* alternativo vs. el de tipo silvestre.

A continuación, se exploraron las posibles asociaciones de genotipos sinérgicos (estado *APOE_ε4* + variantes circadianas) para los síntomas asociados con la progresión de la DA (depresión, trastorno del sueño, delirios, alucinaciones y ansiedad). Sin embargo, no se encontraron asociaciones (tabla 14).

Tabla 14 *Asociación entre subgrupo de pacientes portadores de APOEε4 más el genotipo multilocus con los SPCD*

Subgrupo de pacientes con DA	Depresión (p)	Alteración de sueño (p)	Delirios (p)	Alucinaciones (p)	Ansiedad (p)
Portadores de <i>APOEε4</i> + genotipo <i>multilocus</i> alternativo vs. portadores <i>APOE-ε4</i> + genotipo <i>multilocus</i> silvestre	1.000	1.000	0.190	0.500	0.500
Portadores <i>APOEε4</i> + genotipo <i>multilocus</i> alternativo vs. No portadores de <i>APOEε4</i> + genotipo <i>multilocus</i> alternativo	0.640	1.000	0.180	0.650	1.000

¹De acuerdo con el estudio de Acosta et al. (2018). la depresión, la alteración del sueño, los delirios, las alucinaciones y la ansiedad, fueron los SPCD que tuvieron un mayor riesgo relativo para mayor progresión a demencia en los adultos mayores, en la evaluación longitudinal realizada.

CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

En el presente estudio se evaluó la sintomatología psicológica y comportamental en la demencia (SPCD), y su asociación con variantes genéticas de *PER3*, *OX2R* y *APOE*, en pacientes con diagnóstico clínico de demencia debido a enfermedad de Alzheimer (DA) y controles adultos mayores cognitivamente sanos.

La muestra total (incluyendo pacientes y controles) fue predominantemente de escolaridad media y alta. Esto corresponde a un nivel de escolaridad mucho mayor que los datos reportados a nivel nacional, en donde se ha descrito 49.35% de la población con educación básica, con edades de 15 años y más (INEGI 2021). Toda la población se encontraba en tratamiento farmacológico; esto podría estar relacionado con el hecho de que la institución es un centro de salud de tercer nivel que ofrece atención especializada a pacientes con trastornos neurodegenerativos, de ahí que todos los pacientes con DA se encontraban bajo control de sus patologías crónicas.

Las patologías crónicas más frecuentes encontradas en ambos grupos fueron de tipo vascular incluyendo diabetes e hipertensión arterial. Similar a lo reportado por la secretaria de salud del gobierno de México, en su reporte epidemiológico para 2021 de enfermedades no transmisibles, en el cual la hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo II son las patologías metabólicas con mayores incidencias con un 15.4% y 12,5, respectivamente (Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud 2021)

Dado que las variantes de orexinas y los genes *PERIOD*, están íntimamente con el sueño, se compararon las alteraciones del sueño en pacientes y controles evaluadas a través del cuestionario de trastornos del sueño para el adulto mayor. En ambos grupos se presentaron síntomas de insomnio y SAHOS, los cuales son comunes para la población adulta mayor mexicana con o sin demencia (D'Hyver de las Deses 2018). Mientras que, los síntomas como alteración del ciclo circadiano, parasomnia e hipersomnia fueron más prevalentes en el grupo de pacientes con DA como era esperado (Sun et al. 2022; Zhou et al. 2019).

Las correlaciones múltiples evidenciaron asociaciones entre alteraciones de insomnio, TRC, y SPI con depresión en la población con DA. Los hallazgos de síntomas de insomnio en la población, no solo se asociaron con la patología de DA, como se evidenció en la muestra. Lo anterior está de acuerdo con lo postulado por Irwin et al. (2022) quienes plantean una alta incidencia de depresión en población de adultos mayores con insomnio. Por lo tanto, con lo reportado en la literatura y los hallazgos del presente estudio, se puede plantear que una intervención en los síntomas depresivos, pueden mejorar la presencia de alteraciones de sueño en la población adulto mayor. Por ejemplo, una intervención cognitivo-conductual, es una de las mejores herramientas para el manejo del insomnio (Zhang et al. 2023) y la depresión (Zhang et al. 2019)

Respecto a los otros dos síntomas de sueño, asociados con la depresión: TRC y parasomnia, el primero es común en DA (Liguori et al. 2018; Musiek y Holtzman 2016; Videnovic y Zee 2016) y la parasomnia es de mayor frecuencia en patologías de sinucleopatías como demencia con cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson que en DA (Benca y Teodorescu 2019). No obstante, la sintomatología de la parasomnia está constituida por diversos síntomas como pesadillas y movimientos corporales que pueden confundirse con espasmos, por lo cual este tipo de síntomas debe analizarse a detalle en el adulto mayor con y sin patología de DA.

El análisis de los SPCD, en el grupo de pacientes mostró la apatía como el síntoma más frecuente, similar a lo encontrado en un metaanálisis (Zhao et al. 2016). La ansiedad ocupó el segundo lugar, similar a lo descrito en la literatura. La irritabilidad, síntoma que se ha reportado en baja frecuencia en el curso natural de la DA (Zhao et al. 2016), se identificó como el tercer síntoma de mayor frecuencia y severidad, esto podría deberse al deterioro cognitivo y funcional avanzado de los pacientes incluidos.

La depresión en los pacientes se presentó como el cuarto síntoma más prevalente en la población (71%), similar a lo reportado en la literatura (Luppa et al. 2012; Zhao et al. 2016). Adicionalmente, los pacientes con síntomas afectivos de depresión, como apatía de acuerdo a los resultados del PHQ-9, presentaron puntuaciones más altas en el cuestionario de trastornos del sueño, en comparación al grupo control. Particularmente, estos hallazgos van en relación con los

resultados de un estudio en una población china con DA y controles, en el cual se encontró mayor prevalencia de alteraciones de sueño en pacientes comparado con un grupo control sano (55.9% Vs 15.2%, respectivamente) (Zhou et al. 2019)

Sin embargo, esta relación se ha estudiado poco en la DA, principalmente se ha investigado la relación entre sueño y patologías psiquiátricas (Hutka et al. 2021), por lo cual este estudio hace énfasis en la necesidad de investigar la interacción entre los SPCD entre sí. Por ejemplo, se conoce que, al controlar los síntomas depresivos se puede influir directamente en las alteraciones de sueño y mejorar la calidad de vida del paciente y del familiar y/o cuidador.

Así mismo, la mayor proporción de SPCD en la muestra, se puede asociar con que en este estudio se incluyeron pacientes con DA atípica, con mayor severidad de la enfermedad y una evolución de la sintomatología de 8.9 años, mayor que lo reportado en el estudio con población mexicana de Acosta et al. 2018. Lo anterior sugiere que los SPCD aumentan a medida que avanza la DA (Laganà et al. 2022) y el deterioro cognitivo (Yener 2009).

La correlación entre las variables clínicas y los SPCD en los pacientes, evidenció asociación entre sintomatología ansiosa y toma de medicamentos antipsicóticos y antidemenciales. Esta asociación tiene concordancia con la alta prevalencia de este síntoma en la muestra y del uso frecuente de tales medicamentos en esta población (Knopman et al. 2021).

Las frecuencias de alelos y genotipos en la muestra de controles mestizos mexicanos (MM) fueron similares a las documentadas previamente en bases de datos internacionales (dbSNP. NCBI). Una comparación de frecuencias de alelos y genotipos entre pacientes con DA y controles confirmó al alelo *APOE*_{ε4} como factor de riesgo genético para desarrollar DA ($p = 0.029$). Las variantes genéticas restantes no mostraron diferencias significativas entre los grupos de estudio, por lo cual no se realizaron los análisis de riesgo.

Se analizó la interacción entre los de SPCD y las variantes genéticas en pacientes con DA. Se encontró asociación entre la ansiedad y el alelo *APOE*_{ε4}. En particular, se ha encontrado una interacción sinérgica entre SPCD y *APOE*_{ε4}, en pacientes con deterioro cognitivo leve, indicando que la combinación entre los síntomas comportamentales más el estado de portador de *APOE*_{ε4} pueden ser útiles para evaluar la progresión a demencia (Valero et al. 2020). Al respecto, los

estudios en modelos animales han demostrado que la relación entre el genotipo *APOE* y la ansiedad puede estar mediada por el cambio de neuronas en la amígdala (Chen et al. 2012).

Se observó una mayor frecuencia de la variante *OX2R*_rs9370399 en un subgrupo de pacientes con alteraciones del ritmo circadiano e hipersomnia. Este último hallazgo ha sido sugerido previamente en estudios de asociación del genoma completo (GWAS), en pacientes con trastorno bipolar (Cho et al. 2015).

Las interrupciones del ciclo circadiano son uno de los trastornos del sueño más comunes en la DA (Liguori et al. 2018; Musiek y Holtzman 2016; Videnovic y Zee 2016; Wang et al. 2015) y se han asociado con alteración en los niveles de orexinas y variantes de los genes *CLOCK*, pero aún no está claro cómo interactúan para alterar el curso de la DA (Bellanti et al. 2017; Logan y McClung 2019).

El trastorno del ciclo circadiano también se asoció con la variante *PER3*_rs228697 (OR= 9.736). Como se mencionó previamente, este es un síntoma común en los pacientes con DA y se ha relacionado con aumento del depósito de placas del A β en el cerebro. Por lo tanto, se ha sugerido que una intervención en síntomas de alteración del ciclo circadiano de esta población ayudaría a ralentizar el proceso neurodegenerativo (Dong, Cheng, y Zhao 2022).

No se encontraron asociaciones con *OX2R*_rs2653349 y el VNTR *PER3*_rs57875989. Esto podría atribuirse al tamaño de la muestra, ya que, sólo 3 casos fueron portadores de los alelos alternativos. El genotipo 5/5 del VNTR de *PER3* se ha asociado con SPCD, aunque, sólo hubo un caso con este genotipo (Dewandre et al. 2018). Otro genotipo que no se observó en el presente estudio fue el, el G/G de la variante *PER3*_rs228697 que se asocia con depresión (Turco et al. 2017). Estos resultados son similares a los documentados en pacientes brasileños por Pereira et al. (2016) .

Llama la atención la ausencia de asociación entre el gen *APOE* y alteraciones del sueño como disminución del sueño REM, insomnio (Blackman et al. 2022; Wang y Lung 2012), ciclo de sueño (Sadleir y Vassar 2023), que han sido previamente descritos en la literatura. Esto, también podría atribuirse al tamaño de nuestra muestra y a la ausencia de portadores homocigotos *APOE* ϵ 4/ ϵ 4. El alelo *APOE* ϵ 4 presentó asociación con la alteración en la calidad del sueño en

adultos mayores sanos (Drogos et al. 2016) y un mayor riesgo de insomnio (Wang y Lung 2012), y apnea obstructiva del sueño/trastornos respiratorios del sueño en adultos (Gottlieb et al. 2004).

Recientemente, la homocigosis de *APOE*_{ε4} se asoció con trastornos del sueño, independientemente del cambio patológico de la DA y del estado funcional clínico en individuos con y sin demencia (Blackman et al. 2022). Se ha planteado la hipótesis de que la presencia del alelo *APOE*_{ε4} favorece un proceso de retroalimentación en el que los problemas del sueño aumentan la deposición de Aβ (o reducen la eliminación de Aβ a través de la circulación deteriorada) en el cerebro, en consecuencia, esto altera aún más el circuito cerebral del sueño (Drogos et al. 2016). Recientemente, se postuló que *APOE*_{ε4} afecta al sueño por mecanismos independientes del cambio patológico de la DA (Blackman et al. 2022).

Un planteamiento novedoso, asociado con la alteración del sueño y riesgo de DA, es el concepto del sistema glinfático. El sistema glinfático es un sistema de vasos y tejidos del cerebro que ayuda a la limpieza de los residuos metabólicos. Involucra el flujo del LCR e intersticial del cerebro, facilitado por la astrogliya y la proteína acuoporina-4. La disfunción de este sistema se ha ligado con la DA, ya que su alteración genera acumulación de placas del Aβamiloide en el cerebro, lo cual es uno de los signos distintivos en DA (Buccellato et al. 2022; Hablitz et al. 2020; Reeves et al. 2020).

Igualmente, se ha descrito la interacción entre el genotipo *APOE*_{ε3/ε4} con mayor deterioro cognitivo y somnolencia diurna en pacientes con apnea obstructiva del sueño (Balthazar et al. 2022). En el presente estudio, no se encontraron resultados similares, lo cual podría atribuirse a que nuestra muestra fue más añosa y con un puntaje cognitivo más bajo que los reportados en el trabajo citado. Otra posible explicación para estas discrepancias sería el origen étnico, y en consecuencia la genética (ancestría), diferente entre la población documentada (brasileños) (Pereira et al. 2016) y la población mestizo mexicana.

Esto podría deberse, en parte, al tamaño de los subgrupos y deberá explorarse en estudios futuros con muestras más amplias. Teniendo en cuenta los hallazgos en la literatura y en el presente trabajo, la combinación de los SPCD, el estado de portador de *APOE*_{ε4} y los genotipos circadianos podrían, en conjunto, ser una estrategia útil para identificar a los pacientes con deterioro cognitivo más vulnerables a la conversión en demencia, pero también para diseñar intervenciones

psicológicas tempranas basadas en el genotipo de los pacientes con DA que presentan síntomas específicos de SPCD, como ansiedad, depresión y alteraciones del sueño.

Algunas limitaciones del estudio, son el tamaño pequeño de la muestra, además no se incluyeron factores de riesgo ambientales, como características del hogar (por ejemplo, personas con quien convive y tipo de relación) o rutinas (evaluación de un horario organizado de actividades diarias) que se han descrito como variables intervinientes en la presencia de SPCD en pacientes con demencia (Kales et al. 2015). Así mismo, no se evaluaron otras variantes de otros genes circadianos relevantes, como *BMAL1*, *PER1* y *CRY1/2* que activan la transcripción de los genes *PERIOD* (Cox y Takahashi 2019).

Adicionalmente, las alteraciones del sueño se evaluaron subjetivamente; por lo tanto, estos resultados deben considerarse como datos preliminares y confirmarse en muestras de mayor tamaño. No obstante, algunos de nuestros hallazgos concuerdan con trabajos previos como los de Liguori (2016, 2018, 2020) asociando alteración del sueño con orexinas; con el estudio de Liberman et al. (2010) asociando genotipo de *APOE* con ansiedad y las alteraciones del ciclo circadiano características de los pacientes con DA (Hickie et al. 2013, 2013; Kang et al. 2009; Liguori et al. 2020).

Una de las fortalezas importantes de este estudio es que sólo incluimos a pacientes con DA que presentaban síntomas de SPCD, y con un diagnóstico clínico confirmado por médicos especialistas en demencia. Los pacientes y los controles fueron pareados por sexo, edad, etnia, alto nivel de escolarización, e incluso por condiciones de salud concomitantes (comorbilidades similares). Otro punto fuerte del este estudio es el uso de una escala específica para evaluar las alteraciones del sueño en adultos mayores con y sin demencia, la mayoría de las escalas para evaluar el sueño no se centran en los ancianos, cuyas características de alteración del sueño son diferentes de las que se observan en la población adulta en general.

Aunque la esta escala es subjetiva, consideramos que es una escala que evalúa de forma específica los principales síndromes de alteración de sueño en el adulto mayor, analizando en un solo instrumento, síntomas de insomnio, somnolencia, problemas respiratorios, cambios en ciclo circadiano, patologías de sueño MOR y no MOR, a través de una entrevista clínica. Así mismo, cuenta con preguntas que discriminan entre alteraciones motrices asociadas a problemas

musculares (espasmos nocturnos o calambres) o síndrome de piernas inquietas, característico de patologías neurodegenerativas.

En conclusión, la presente investigación evidenció sintomatología de apatía, ansiedad, irritabilidad, de depresión y de alteración de sueño en la población adulta mayor, con y sin deterioro cognitivo. Los datos obtenidos nos proporcionan información de relevancia para tener en cuenta en el trabajo clínico con el adulto mayor y mejorar su calidad de vida, pues esta sintomatología se asocia con riesgo de deterioro cognitivo. Adicionalmente, la interacción entre los SPCD indica que se debe evaluar exhaustivamente cada uno de estos síntomas en conjunto y por separado, con el objetivo de desarrollar intervenciones clínicas y psicológicas oportunas en estos pacientes.

En cuanto a la asociación de los SPCD con las variantes genéticas circadianas, se encontró que su evaluación puede ser relevante en el estudio de los SPCD en pacientes mexicanos con DA. Por ejemplo, la variante *PER3_rs228697* mostró un riesgo nueve veces mayor para presencia de síntomas de trastorno del ciclo circadiano. Sin embargo, todos los resultados deberán confirmarse/validarse en muestras más grandes, e incluso estudiar si estas variantes se presentan en otro tipo de patologías neurodegenerativas como la demencia frontotemporal, cuyo signo patognomónico es la alteración comportamental, o la demencia por cuerpos de Lewy, la cual se caracteriza por alteraciones en el sueño.

REFERENCIAS

- Acosta Castillo, G. I., & Sosa Ortiz, A. L. (2016). Epidemiología de las demencias. *Archivos de Neurociencias*, 21(Suple-especial-I), 1-6.
- Acosta, I., Borges, G., Aguirre-Hernandez, R., Sosa, A. L., & Prince, M. (2018). Neuropsychiatric symptoms as risk factors of dementia in a Mexican population: A 10/66 Dementia Research Group study. *Alzheimer's & Dementia*, 14(3), 271-279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.08.015>
- Agüera Ortiz, L. F., López Álvarez, J., del Nido Varo, L., Soria García-Rosel, E., Pérez Martínez, D. A., & Ismail, Z. (2017). Deterioro comportamental leve como antecedente de la demencia: Presentación de los criterios diagnósticos y de la versión española de la escala MBI-C para su valoración. *Revista de Neurología*, 65(07), 327. <https://doi.org/10.33588/rn.6507.2017170>
- Aguilar-Navarro, S. G., Mimenza-Alvarado, A. J., Palacios-García, A. A., Samudio-Cruz, A., Gutiérrez-Gutiérrez, L. A., & Ávila-Funes, J. A. (2018). Validity and Reliability of the Spanish Version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for the Detection of Cognitive Impairment in Mexico. *Revista Colombiana de Psiquiatria*, 47(4), 237-243. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.05.003>
- Alexopoulos, G. S., Abrams, R. C., Young, R. C., & Shamoian, C. A. (1988). The Cornell scale for depression in dementia: Administration & Scoring guidelines. *Biological Psychiatry*, 23(3), 271-284. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(88\)90038-8](https://doi.org/10.1016/0006-3223(88)90038-8)
- Alzheimer's Disease International. (2023). *ADI - Dementia statistics*. <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics/>
- American Psychiatric Association, APA. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM IV* (APA, Vol. 4).
- American Psychiatric Association, APA. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision. DSM-IV-TR* (Vol. 4).
- American Psychiatric Association, APA. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5* (APA). <https://www.psychiatry.org/>
- Arevalo-Rodriguez, I., Smailagic, N., Roqué-Figuls, M., Ciapponi, A., Sanchez-Perez, E., Giannakou, A., Pedraza, O. L., Bonfill Cosp, X., & Cullum, S. (2021). Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(7), CD010783. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010783.pub3>

- Arriagada, P. (2016). Neuropatología de las demencias neurodegenerativas. *Revista Médica clínica Las Condes*, 27(3), 297-308.
- Arvanitakis, Z., Shah, R. C., & Bennett, D. A. (2019). Diagnosis and Management of Dementia: Review. *Jama*, 322(16), 1589-1599. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.4782>
- Baddeley, A. D., Kopelman, M. D., & Wilson, B. A. (2002). The Handbook of Memory Disorders. En *JOHN WILEY & SONS, LTD* (Vol. 2). <https://doi.org/10.2307/3680201>
- Balthazar, F. M., Moraes, W. A. dos S., Hunter, J. R., Prado, G. F. do, & Carvalho, L. B. C. de. (2022). Interaction between apolipoprotein E genotypes, excessive daytime sleepiness, and cognitive function in obstructive sleep apnea patients. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 80(11), 1104-1111. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1758399>
- Banning, L. C. P., Ramakers, I. H. G. B., Köhler, S., Bron, E. E., Verhey, F. R. J., de Deyn, P. P., Claassen, J. A. H. R., Koek, H. L., Middelkoop, H. A. M., van der Flier, W. M., van der Lugt, A., & Aalten, P. (2020). The Association Between Biomarkers and Neuropsychiatric Symptoms Across the Alzheimer's Disease Spectrum. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(7), 735-744. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.01.012>
- Barca, M. L., Persson, K., Eldholm, R., Benth, J. Š., Kersten, H., Knapskog, A. B., Saltvedt, I., Selbaek, G., & Engedal, K. (2017). Trajectories of depressive symptoms and their relationship to the progression of dementia. *Journal of Affective Disorders*, 222, 146-152. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.07.008>
- Bellanti, F., Iannelli, G., Blonda, M., Tamborra, R., Villani, R., Romano, A., Calcagnini, S., Mazzoccoli, G., Vinciguerra, M., Gaetani, S., Giudetti, A. M., Vendemiale, G., Cassano, T., & Serviddio, G. (2017). Alterations of Clock Gene RNA Expression in Brain Regions of a Triple Transgenic Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 59(2), 615-631. <https://doi.org/10.3233/JAD-160942>
- Benca, R. M., & Teodorescu, M. (2019). Sleep physiology and disorders in aging and dementia. En *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 167, pp. 477-493). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00026-1>
- Berhe, D., Gebre, A., & Teklebrhan, B. (2020). Orexins role in neurodegenerative diseases: From pathogenesis to treatment. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138277>
- Blackman, J., Love, S., Sinclair, L., Cain, R., & Coulthard, E. (2022). APOE ε4, Alzheimer's disease neuropathology and sleep disturbance, in individuals with and without dementia. *Alzheimer's Research & Therapy*, 14(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-00992-y>
- Blennow, K., & Zetterberg, H. (2018). Biomarkers for Alzheimer's disease: Current status and prospects for the future. *Journal of Internal Medicine*, 284(6), 643-663. <https://doi.org/10.1111/joim.12816>

- Boddum, K., Hansen, M. H., Jennum, P. J., & Kornum, B. R. (2016). Cerebrospinal fluid hypocretin-1 (orexin-a) level fluctuates with season and correlates with day length. *PLoS ONE*, *11*(3), 1-13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151288>
- Britz, J., & Tischkau, S. A. (2019). The interface of aging and the circadian clock. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, *5*, 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2019.02.004>
- Bryant, S. E. O., Waring, S. C., Cullum, C. M., Hall, J., Lacritz, L., Massman, P. J., Lupo, P. J., & Reisch, J. S. (2012). Staging Dementia Using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes Scores: A Texas Alzheimer's Research Consortium Study. *Archives of Neurology Neurol*, *65*(8), 1091-1095. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.8.1091>.Staging
- Buccellato, F. R., D'Anca, M., Serpente, M., Arighi, A., & Galimberti, D. (2022). The Role of Glymphatic System in Alzheimer's and Parkinson's Disease Pathogenesis. *Biomedicines*, *10*(9), 2261. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092261>
- Caixeta, L., Newton, J., Costa, L., Caroline, A., & Vilela, M. (2014). The development of the dementia concept in 19 th century. *Arq Neuropsiquiatr*, *72*(7), 564-567. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20140069>
- Carvalho, F., Pedrazzoli, M., Gasparin, A., dos Santos, F., Zortea, M., Souza, A., da Silva Lucena Torres, I., Fregni, F., & Caumo, W. (2019). PER3 variable number tandem repeat (VNTR) polymorphism modulates the circadian variation of the descending pain modulatory system in healthy subjects. *Scientific Reports*, *9*(1), 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45527-y>
- Casanova, M., Starkstein, S., & Jellinger, K. (2011). Clinicopathological correlates of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Acta neuropathologica*, *122*, 117-135. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0821-3>
- Chen, C.-S., Ouyang, P., Yeh, Y.-C., Lai, C.-L., Liu, C.-K., Yen, C.-F., Ko, C.-H., Yen, J.-Y., Liu, G.-C., & Juo, S.-H. H. (2012). Apolipoprotein E Polymorphism and Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Patients With Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *26*(2), 135. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31821f5787>
- Cheng, P., Tallent, G., Burgess, H. J., Tran, K. M., Roth, T., & Drake, C. L. (2018). Daytime sleep disturbance in night shift work and the role of PERIOD3. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *14*(3), 393-400. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6984>
- Clarke, D. E., Ko, J. Y., Kuhl, E. A., van Reekum, R., Salvador, R., & Marin, R. S. (2011). Are the available apathy measures reliable and valid? A review of the psychometric evidence. *Journal of Psychosomatic Research*, *70*(1), 73-97. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.01.012>

- Cloak, N., & Khalili, Y. A. (2020). *Behavioral And Psychological Symptoms In Dementia (BPSD)*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551552/?report=classic>
- Conti, E., Grana, D., Stefanoni, Giovanni, Corsini, Albeto, Botta, Margherita, Magni, Paolo, Aliprandi, Angelo, Lunetta, Christian, Appollonio, Ildebarado, Ferrarese, Carlo, & Tremolizzo, Lucio. (2019). *Irisin and BDNF serum levels and behavioral disturbances in Alzheimer's disease*. 40(6), 1145-1150. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03781-y>
- Cox, K. H., & Takahashi, J. S. (2019). Circadian Clock Genes and the Transcriptional Architecture of the Clock Mechanism. *Journal of molecular endocrinology*, 63(4), R93-R102. <https://doi.org/10.1530/JME-19-0153>
- Cummings, J. (2020). The Neuropsychiatric Inventory: Development and Applications. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 33(2), 73-84. <https://doi.org/10.1177/0891988719882102>
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, G. J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44(12), 2308-2314.
- Custodio, N., Montesinos, R., & Alarcón, J. O. (2018). Evolución histórica del concepto y criterios actuales para el diagnóstico de demencia . *Neuropsiquiatr, Rev*, 81(4), 235-250.
- de Oliveira, F. F., Chen, E. S., Smith, M. C., & Bertolucci, P. H. (2017). Associations of cerebrovascular metabolism genotypes with neuropsychiatric symptoms and age at onset of alzheimer's disease dementia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 39(2), 95-103. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2016-1991>
- Dekker, A. D., Vermeiren, Y., Beugelsdijk, G., Schippers, M., Hasefras, L., Eleveld, J., Grefelman, S., Fopma, R., Bommer-Veenboer, M., Oosterling, G. D. E., Scholten, E., Tollenaere, M., Van Goethem, G., zu Eulenburg, C., Coppus, A. M. W., & De Deyn, P. P. (2018). The behavioral and psychological symptoms of dementia in down syndrome (BPSD-DS) scale: Comprehensive assessment of psychopathology in down syndrome. *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie*, 49(5), 187-205. <https://doi.org/10.1007/s12439-018-0262-8>
- Devshi, R., Shaw, S., Elliott-King, J., Hogervorst, E., Hiremath, A., Velayudhan, L., Kumar, S., Baillon, S., & Bandelow, S. (2015). Prevalence of Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia in Individuals with Learning Disabilities. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 5(4), 564-576. <https://doi.org/10.3390/diagnostics5040564>
- Dewandre, D., Atienza, M., Sanchez-Espinosa, M. P., & Cantero, J. L. (2018). Effects of PER3 clock gene polymorphisms on aging-related changes of the cerebral cortex. *Brain Structure and Function*, 223(2), 597-607. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1513-0>
- D'Hyver de las Deses, C. (2018). Alteraciones del sueño en personas adultas mayores. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 61(1), 33-45.

- Dong, Y., Cheng, L., & Zhao, Y. (2022). Resetting the circadian clock of Alzheimer's mice via GLP-1 injection combined with time-restricted feeding. *Frontiers in Physiology, 13*, 911437. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.911437>
- Drogos, L. L., Gill, S. J., Tyndall, A. V., Raneri, J. K., Parboosingh, J. S., Naef, A., Guild, K. D., Eskes, G., Hanly, P. J., & Poulin, M. J. (2016). Evidence of association between sleep quality and APOE ϵ 4 in healthy older adults: A pilot study. *Neurology, 87*(17), 1836-1842. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003255>
- Duncan, M. J. (2019). Interacting influences of aging and Alzheimer's disease on circadian rhythms. *European Journal of Neuroscience, 0-2*. <https://doi.org/10.1111/ejn.14358>
- Ehrenberg, A. J., Suemoto, C. K., Petersen, C., Elaine, R., Leite, P., Rodriguez, R. D., Eloah, R., Ferretti-rebustini, D. L., You, M., Oh, J., Nitrini, R., Augusto, C., Jacob-filho, W., Kramer, J. H., Gatchel, J. R., Lea, T., Francisco, S., Francisco, S., Francisco, S., & Hospital, G. (2019). Neuropathologic Correlates of Psychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease Alexander. *Journal of Alzheimer's Disease, 66*(1), 115-126. <https://doi.org/10.3233/JAD-180688.Neuropathologic>
- ENASEM. (2018). *Encuesta Nacional sobre Salud y envejecimiento*. https://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/enasem/2018/doc/enasem_2018_presentacion.pdf.
- Fadel, J. R., Jolival, C. G., & Reagan, L. P. (2013). *Food for thought: The role of appetitive peptides in age-related cognitive decline*. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2013.01.009>
- Familiar, I., Ortiz-Panozo, E., Hall, B., Vieitez, I., Romieu, I., López-Ridaura, R., & Lajaous, M. (2008). Factor structure of the Spanish version of the Patient Health Questionnaire-9 in Mexican women. *International journal of methods in psychiatric research, 24 Suppl 1*(December 2014), S78-S82. <https://doi.org/10.1002/mp>
- Fjell, A. M., Sneve, M. H., Grydeland, H., Storsve, A. B., & Walhovd, K. B. (2017). The Disconnected Brain and Executive Function Decline in Aging. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991), 27*(3), 2303-2317. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw082>
- Folstein, M., Folstein, S., & McHugh, P. (1975). «MINI-MENTAL STATE» A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res, 12*(3), 189-198.
- Garbaza, C., & Benedetti, F. (2018). Genetic factors affecting seasonality, mood, and the circadian clock. *Frontiers in Endocrinology, 9*(AUG), 1-9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00481>
- Gottlieb, D. J., DeStefano, A. L., Foley, D. J., Mignot, E., Redline, S., Givelber, R. J., & Young, T. (2004). APOE ϵ 4 is associated with obstructive sleep apnea/hypopnea: The Sleep Heart Health Study. *Neurology, 63*(4), 664-668. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000134671.99649.32>

- Guercio, B. J., Donovan, N. J., Munro, C. E., Aghjayan, S. L., Wigman, S. E., Locascio, J. J., Amariglio, R. E., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Marshall, G. A. (2015). The Apathy Evaluation Scale: A Comparison of Subject, Informant, and Clinician Report in Cognitively Normal Elderly and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, *47*(2), 421-432. <https://doi.org/10.3233/JAD-150146>
- Hablitz, L. M., Plá, V., Giannetto, M., Vinitsky, H. S., Stæger, F. F., Metcalfe, T., Nguyen, R., Benrais, A., & Nedergaard, M. (2020). Circadian control of brain glymphatic and lymphatic fluid flow. *Nature Communications*, *11*(1), 4411. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18115-2>
- Hashimoto, M., Yatabe, Y., Ishikawa, T., Fukuhara, R., Kaneda, K., Honda, K., Yuki, S., Ogawa, Y., Imamura, T., Kazui, H., Kamimura, N., Shinagawa, S., Mizukami, K., Mori, E., & Ikeda, M. (2015). Relationship between Dementia Severity and Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease Patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, *5*(2), 244-252. <https://doi.org/10.1159/000381800>
- Hatta, K., Kishi, Y., Wada, K., Takeuchi, T., Odawara, T., Usui, C., Nakamura, H., & DELIRIA-J Group. (2014). Preventive effects of ramelteon on delirium: A randomized placebo-controlled trial. *JAMA psychiatry*, *71*(4397-403).
- Helvik, A. S., Barca, M. L., Bergh, S., Šaltyte-Benth, J., Kirkevold, Ø., & Borza, T. (2019). The course of depressive symptoms with decline in cognitive function—A longitudinal study of older adults receiving in-home care at baseline. *BMC Geriatrics*, *19*(1), 2-14. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1226-8>
- Hernández-Rosas, F., & Santiago-García, J. (2010). Ritmos circadianos, genes reloj y cáncer. *Archivos de Medicina*, *6*(2). <https://doi.org/10.3823/059>
- Hickie, I. B., Naismith, S. L., Robillard, R., Scott, E. M., & Hermens, D. F. (2013). Manipulating the sleep-wake cycle and circadian rhythms to improve clinical management of major depression. *BMC Medicine*, *11*(1), 79. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-79>
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., & Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry*, *140*(6), 566-572. <https://doi.org/10.1192/bjp.140.6.566>
- Hunt, N. J., Rodriguez, M. L., Waters, K. A., & Machaalani, R. (2015). Changes in orexin (hypocretin) neuronal expression with normal aging in the human hypothalamus. *Neurobiology of Aging*, *36*(1), 292-300. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.08.010>
- Hutka, P., Krivosova, M., Muchova, Z., Tonhajzerova, I., Hamrakova, A., Mlynckekova, Z., Mokry, J., & Ondrejka, I. (2021). Association of Sleep Architecture and Physiology with Depressive Disorder and Antidepressants Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(3), 1333. <https://doi.org/10.3390/ijms22031333>

- INEGI. (2021). *Censo de Población y Vivienda 2020*. Subsistema de información demográfica y social. <https://www.inegi.org.mx/programas/ccpv/2020/>
- Inutsuka, A., & Yamanaka, A. (2013). The physiological role of orexin/hypocretin neurons in the regulation of sleep/wakefulness and neuroendocrine functions. *Frontiers in Endocrinology*, 4(MAR), 1-10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00018>
- Ismail, Z., Emeremni, C. A., Houck, P. R., Mazumdar, S., Rosen, J., Rajji, T. K., Pollock, B. G., & Mulsant, B. H. (2013). A comparison of the E-BEHAVE-AD, NBRIS, and NPI in quantifying clinical improvement in the treatment of agitation and psychosis associated with dementia. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(1), 78-87. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2012.10.013>
- Jagannath, A., Taylor, L., Wakaf, Z., Vasudevan, S. R., & Foster, R. G. (2017). The genetics of circadian rhythms, sleep and health. *Human Molecular Genetics*, 26(R2), R128-R138.
- Janto, K., Prichard, J. R., & Pusalavidyasagar, S. (2018). An update on dual orexin receptor antagonists and their potential role in insomnia therapeutics. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 14(8), 1399-1408. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7282>
- Johansson, L., Guerra, M., Prince, M., Hörder, H., Falk, H., Stubbs, B., & Matthew Prina, A. (2019). Associations between Depression, Depressive Symptoms, and Incidence of Dementia in Latin America: A 10/66 Dementia Research Group Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 69(2), 433-441. <https://doi.org/10.3233/JAD-190148>
- Kales, H. C., Gitlin, L. N., & Lyketsos, C. G. (2015). Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ (Online)*, 350, 1-16. <https://doi.org/10.1136/bmj.h369>
- Kang, J. E., Lim, M. M., Bateman, R. J., Lee, J. J., Smyth, L. P., Cirrito, J. R., Fujiki, N., Nishino, S., & Holtzman, D. M. (2009). Amyloid- β dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science*, 326(5955), 1005-1007. <https://doi.org/10.1126/science.1180962>
- Kaufner, D. I., Cummings, J. L., Christine, D., Bray, T., Castellon, S., Masterman, D., MacMillan, A., Ketchel, P., & DeKosky, S. T. (1998). Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: The neuropsychiatric inventory caregiver distress scale. *Journal of the American Geriatrics Society*, 46(2), 210-215. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1998.tb02542.x>
- Kazui, H., Yoshiyama, K., Kanemoto, H., Suzuki, Y., Sato, S., Hashimoto, M., Ikeda, M., Tanaka, H., Hatada, Y., Matsushita, M., Nishio, Y., Mori, E., Tanimukai, S., Komori, K., Yoshida, T., Shimizu, H., Matsumoto, T., Mori, T., Kashibayashi, T., ... Tanaka, T. (2016). Differences of behavioral and psychological symptoms of dementia in disease severity in four major dementias. *PLoS ONE*, 11(8), 1-16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161092>

- Knopman, D. S., Amieva, H., Petersen, R. C., Chételat, G., Holtzman, D. M., Hyman, B. T., Nixon, R. A., & Jones, D. T. (2021). Alzheimer disease. *Nature reviews. Disease primers*, 7(1), 33. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>
- Kolanowski, A., Boltz, M., Galik, E., Gitlin, L. N., Kales, H. C., Resnick, B., Van Haitsma, K. S., Knehans, A., Sutterlin, J. E., Sefcik, J. S., Liu, W., Petrovsky, D. V., Massimo, L., Gilmore-Bykovskiy, A., MacAndrew, M., Brewster, G., Nalls, V., Jao, Y. L., Duffort, N., & Scerpella, D. (2017). Determinants of behavioral and psychological symptoms of dementia: A scoping review of the evidence. *Nursing Outlook*, 65(5), 515-529. <https://doi.org/10.1016/j.outlook.2017.06.006>
- Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (2015). *Fundamentals of Human Neuropsychology*. Worth Publishers.
- Kørner, A., Lauritzen, L., Abelskov, K., Gulmann, N., Marie Brodersen, A., Wedervang-Jensen, T., & Marie Kjeldgaard, K. (2006). The Geriatric Depression Scale and the Cornell Scale for Depression in Dementia. A validity study. *Nordic Journal of Psychiatry*, 60(5), 360-364. <https://doi.org/10.1080/08039480600937066>
- Laganà, V., Bruno, F., Altomari, N., Bruni, G., Smirne, N., Curcio, S., Mirabelli, M., Colao, R., Puccio, G., Frangipane, F., Cupidi, C., Torchia, G., Muraca, G., Malvaso, A., Addesi, D., Montesanto, A., Di Lorenzo, R., Bruni, A. C., & Maletta, R. (2022). Neuropsychiatric or Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD): Focus on Prevalence and Natural History in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. *Frontiers in Neurology*, 13, 832199. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.832199>
- Lanctôt, K. L., Amatniek, J., Ancoli-Israel, S., Arnold, S. E., Ballard, C., Cohen-Mansfield, J., Ismail, Z., Lyketsos, C., Miller, D. S., Musiek, E., Osorio, R. S., Rosenberg, P. B., Satlin, A., Steffens, D., Tariot, P., Bain, L. J., Carrillo, M. C., Hendrix, J. A., Jurgens, H., & Boot, B. (2017). Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: New treatment paradigms. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*, 3(3), 440-449. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.07.001>
- Liberman, A. R., Kwon, Soon Bin, O. A., Vu, H., & Filipowicz, A. (2010). Orexins/hypocretins and aminergic systems. *Acta Physiologica*, 198(3), 263-275. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2009.02015.x>
- Liguori, C. (2016). Orexin and Alzheimer's Disease. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 33. <https://doi.org/10.1007/7854>
- Liguori, C., Chiaravalloti, A., Nuccetelli, M., Izzi, F., Sancesario, G., Cimini, A., Bernardini, S., Schillaci, O., Mercuri, N. B., & Fabio, P. (2017). Hypothalamic dysfunction is related to sleep impairment and CSF biomarkers in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology*, 264(11), 2215-2223. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8613-x>
- Liguori, C., Mercuri, N. B., Nuccetelli, M., Izzi, F., Bernardini, S., & Placidi, F. (2018). Cerebrospinal Fluid Orexin Levels and Nocturnal Sleep Disruption in Alzheimer's

- Disease Patients Showing Neuropsychiatric Symptoms. *Journal of Alzheimer's Disease*, 66(3), 993-999. <https://doi.org/10.3233/JAD-180769>
- Liguori, C., Nuccetelli, M., Izzi, F., Sancesario, G., Romigi, A., Martorana, A., Amoroso, C., Bernardini, S., Marciani, M. G., Mercuri, N. B., & Placidi, F. (2016a). Rapid eye movement sleep disruption and sleep fragmentation are associated with increased orexin-A cerebrospinal-fluid levels in mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 40, 120-126. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.01.007>
- Liguori, C., Nuccetelli, M., Izzi, F., Sancesario, G., Romigi, A., Martorana, A., Amoroso, C., Bernardini, S., Marciani, M. G., Mercuri, N. B., & Placidi, F. (2016b). Rapid eye movement sleep disruption and sleep fragmentation are associated with increased orexin-A cerebrospinal-fluid levels in mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 40, 120-126. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.01.007>
- Liguori, C., Spanetta, M., Izzi, F., Franchini, F., Nuccetelli, M., Sancesario, G. M., Di Santo, S., Bernardini, S., Mercuri, N. B., & Placidi, F. (2020). Sleep-Wake Cycle in Alzheimer's Disease Is Associated with Tau Pathology and Orexin Dysregulation. *Journal of Alzheimer's Disease*, 74(2), 501-508. <https://doi.org/10.3233/JAD-191124>
- Liu, H.-C., Hu, C.-J., Tang, Y.-C., & Chang, J.-G. (2008). A pilot study for circadian gene disturbance in dementia patients. *Neuroscience Letters*, 435(3), 229-233. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.02.041>
- Liu, Z. (2013). *Economic costs of dementia in low and middle income countries* [Doctoral Thesis]. King's College London (University of London).
- Logan, R. W., & McClung, C. A. (2019). Rhythms of life: Circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nature Reviews Neuroscience*, 20(1), 49-65. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0088-y>
- Logiudice, D., & Watson, R. (2014). Dementia in older people: An update. *Internal Medicine Journal*, 44(11), 1066-1073. <https://doi.org/10.1111/imj.12572>
- López López, M. (2021). *Enfermedad de Alzheimer. Aspectos clínicos, genéticos, diagnósticos, terapéuticos y bioéticos*. Casa abierta al tiempo. Universidad Autónoma Metropolitana.
- López, M., Guerrero, J., Yescas, P., Boll, M. C., Familiar, I., Ochoa, A., Rasmussen, A., & Alonso, M. E. (2007). Apolipoprotein E ϵ 4 allele is associated with Parkinson disease risk in a Mexican Mestizo population. *Movement Disorders*, 22(3), 417-420. <https://doi.org/10.1002/mds.21340>
- López-Álvarez, J., & Agüera-Ortiz, L. F. (2015). Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: Una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría*, 5(1), 3-14.

- Lozano-Tovar, S., Monroy-Jaramillo, N., & Rodríguez-Agudelo, Y. (2022). Las orexinas como biomarcadores para demencia tipo Alzheimer y relación con síntomas neuropsiquiátricos. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, *60*(3), 313-324. <https://doi.org/10.4067/s0717-92272022000300313>
- Luppa, M., Sikorski, C., Luck, T., Ehreke, L., Konnopka, A., Wiese, B., Weyerer, S., König, H.-H., & Riedel-Heller, S. G. (2012). Age- and gender-specific prevalence of depression in latest-life—Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *136*(3), 212-221. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.033>
- Ma, Z., Jiang, W., & Zhang, E. E. (2016). Orexin signaling regulates both the hippocampal clock and the circadian oscillation of Alzheimer's disease-risk genes. *Scientific Reports*, *6*(October), 1-14. <https://doi.org/10.1038/srep36035>
- Maglione, J. E., Nievergelt, C. M., Parimi, N., Evans, D. S., Ancoli-Israel, S., Stone, K. L., Yaffe, K., Redline, S., & Tranah, G. J. (2015). Associations of PER3 and RORA circadian gene polymorphisms and depressive symptoms in older adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *23*(10), 1075-1087. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.03.002>
- Majer, R., Simon, V., Csiba, L., Kardos, L., Frecska, E., & Hortobagyi, T. (2019). Behavioural and psychological symptoms in neurocognitive disorders: Specific patterns in dementia subtypes. *Open Medicine (Poland)*, *14*(1), 307-316. <https://doi.org/10.1515/med-2019-0028>
- Mansor, H., Wood, J., Chowdari, K., Tumuluru, D., Bamne, M., Monk, T., Hall, M., Buysse, D., & Nimgaonkar, V. (2017). Associations between period 3 gene polymorphisms and sleep/ chronotype related variables in patients with late-life insomnia. *Physiology & behavior*, *34*(5), 624-631. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>
- Mantzavinos, V., & Alexiou, A. (2017). Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Current Alzheimer Research*, *14*(11), 1149-1154. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170203125942>
- Marin, R. (1996). Apathy: Concept, syndrome, neural mechanisms, and treatment. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, *1*(4), 304-314,.
- Marin, R., Biedrzycki, R. C., & Sekip, F. (1991). Reliability and Validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Research*, *38*, 143-162. <https://doi.org/10.3143/geriatrics.51.445>
- Maure, r K., Volk, S., & Gerbaldo, H. (1997). Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet*, *349*, 1546-1549.
- McGregor, R., Wu, M. F., Barber, G., Ramanathan, L., & Siegel, J. M. (2011). Highly specific role of hypocretin (Orexin) neurons: Differential activation as a function of diurnal phase, operant reinforcement versus operant avoidance and light level. *Journal of Neuroscience*, *31*(43), 15455-15467. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4017-11.2011>

- Mckhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS- ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, *34*, 939-944. <https://doi.org/10.1212/WNL.34.7.939>
- Mckhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R. G., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease NIH Public Access. *Alzheimers Dement*, *7*(3), 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Mendoza, J. (2019). Food intake and addictive-like eating behaviors: Time to think about the circadian clock(s). *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *106*, 122-132. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.07.003>
- Morimoto, S. S., Kanellopoulos, D., Manning, K. J., & Alexopoulos, G. S. (2015). Diagnosis and treatment of depression and cognitive impairment in late life. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1345*(1), 36-46. <https://doi.org/10.1111/nyas.12669>
- Musiek, E., & Holtzman, D. M. (2016). Mechanisms Linking Circadian Clocks, Sleep, and Neurodegeneration. *Science*, *354*(6315), 1004-1008. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>
- Nelson, R. S., Abner, E. L., Jicha, G. A., Schmitt, F. A., Di, J., Wilcock, D. M., Barber, J. M., Van Eldik, L. J., Katsumata, Y., Fardo, D. W., & Nelson, P. T. (2023). Neurodegenerative pathologies associated with behavioral and psychological symptoms of dementia in a community-based autopsy cohort. *Acta Neuropathologica Communications*, *11*, 89. <https://doi.org/10.1186/s40478-023-01576-z>
- Nieuwenhuis-mark, R. E., & Nieuwenhuis-mark, R. E. (2010). The Death Knoll for the MMSE: Has It Outlived Its Purpose? *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *23*(3), 151-157. <https://doi.org/10.1177/0891988710363714>
- Ohayon, M. M., & Vecchierini, M.-F. (2002). Daytime Sleepiness and Cognitive Impairment in the Elderly Population. *Archives of Internal Medicine*, *162*(2), 201. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.2.201>
- Olazarán-Rodríguez, J., Agüera-Ortiz, L. F., & Muñoz-Schwochert, R. (2012). Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia: Prevención, diagnóstico y tratamiento. *Revista de Neurologia*, *55*(10), 598-608. <https://doi.org/10.33588/rn.5510.2012370>
- Organización Mundial de la Salud. (2023). *Demencia*. Demencia. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

- Organización Mundial de la Salud, OMS. (2003). *Clasificación Internacional de Enfermedades décima revisión (CIE-10)* (Vol. 2). <http://ais.paho.org/classifications/Chapters/pdf/Volume2.pdf>
- Pak, V. M., Onen, S.-H., Bliwise, D. L., Kutner, N. G., Russell, K. L., & Onen, F. (2020). Sleep Disturbances in MCI and AD: Neuroinflammation as a Possible Mediating Pathway. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 69. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00069>
- Pascoal, T. A., Benedet, A. L., Kang, M. S., Chamoun, M., Savard, M., Lussier, F. Z., Tissot, C., Ashton, N. J., Mathotaarachchi, S., Massarweh, G., Soucy, J.-P., Blennow, K., Zetterberg, H., & Gauthier, S. (2021). *Microglial activation and tau propagate jointly across Braak stages*. 27, 1592-1599. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01456-w>
- Peña-Casanova, J., Sánchez-Benavides, G., de Sola, S., Manero-Borrás, R., & Casals-Coll, M. (2012). Neuropsychology of Alzheimers disease. *Arch Med Res.*, 43(8), 686-693. <https://doi.org/doi:10.1016/j.arcmed.2012.08.015>
- Pereira, P., Alvim-Soares, A., Bicalho, M., Malloy-Diniz, E., De Paula, J., Romano-Silva, A., & Miranda, D. (2016). Lack of association between genetic polymorphism of circadian genes (PER2, PER3, CLOCK and OX2R) with late onset depression and alzheimer's disease in a sample of a Brazilian population (circadian genes, late-onset depression and Alzheimer's disease). *Current Alzheimer Research*, 13(12), 1397-1406.
- Peters, M. E., Schwartz, S., Han, D., Rabins, P. V., Steinberg, M., Tschanz, J. T., & Lyketsos, C. G. (2015). Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: The cache county dementia progression study. *American Journal of Psychiatry*, 172(5), 460-465. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14040480>
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, robert J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild Cognitive Impairment: Clinical characterization and Outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303-309.
- Ramírez-Bello, J., Vargas-Alarcón, G., Tovilla-Aárate, C., & Fragoso, J. M. (2013). Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): Implicaciones funcionales de los SNP reguladores (rSNP) y de los SNP-ARN estructurales (srSNP) en enfermedades complejas. *Gaceta Médica de México*, 149, 220-228.
- Reeves, B. C., Karimy, J. K., Kundishora, A. J., Mestre, H., Cerci, H. M., Matouk, C., Alper, S. L., Lundgaard, I., Nedergaard, M., & Kahle, K. T. (2020). Glymphatic System Impairment in Alzheimer's Disease and Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Trends in Molecular Medicine*, 26(3), 285-295. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.11.008>

- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, *139*, 1136-1139.
- Rodríguez-Agudelo, Y., Solís-Vivanco, R., Acosta-Castillo, I., García-Ramírez, N., Rojas-de-la-Torre, G., & Sosa, A. L. (2011). Síntomas neuropsiquiátricos en adultos mayores con y sin demencia de regiones urbana y rural. Resultados del Grupo de Investigación en Demencia 10/66 en México. *Revista de Investigacion Clinica*, *63*(4), 382-390.
- Ruthirakuhan, M., Lanctôt, K. L., Di Scipio, M., Ahmed, M., & Herrmann, N. (2018). Biomarkers of agitation and aggression in Alzheimer's disease: A systematic review. *Alzheimer's and Dementia*, *14*(10), 1344-1376. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.04.013>
- Sadleir, K. R., & Vassar, R. (2023). Connections between ApoE, sleep, and A β and tau pathologies in Alzheimer's disease. *The Journal of Clinical Investigation*, *133*(14), e171838. <https://doi.org/10.1172/JCI171838>
- Sajjad, M. U., Blennow, K., Knapskog, A. B., Idlanda, A.-V., Chaudhry, F. A., Wyllere, T. B., Zetterberg, H., & Watne, L. O. (2020). Cerebrospinal Fluid Levels of Interleukin-8 in Delirium, Dementia, and Cognitively Healthy Patients. *Journal of Alzheimer's Disease* *xx*, Pre-press, 1-10. <https://doi.org/10.3233/RNN-2011-0609>
- Santabárbara Serrano, J., Sevil Pérez, A., Olaya, B., Gracia García, P., & López Antón, R. (2019). Depresión tardía clínicamente relevante y riesgo de demencia: Revisión sistemática y metaanálisis de estudios prospectivos de cohortes. *Revista de Neurología*, *68*(12), 493. <https://doi.org/10.33588/rn.6812.2018398>
- Savaskan, E. (2015). Behaviorale und psychologische Symptome der Demenz (BPSD): Was tun? *Therapeutische Umschau*, *72*(4), 255-260. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000673>
- Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. (2021). *Panorama epidemiológico de las enfermedades no transmisibles en México, cierre 2021*. Dirección General de Epidemiología. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/745354/PanoEpi_ENT_Cierre2021.pdf
- Sergi, V., Marta, M., De Itziar, R., Ana, E., Sonia, M. G., Adelina, O., Laura, M., Isabel, H., Ana, M., Maitée, R. R., Montse, A., Alba, P. C., Gemma, O., Natalia, R., Angela, S., Carla, A., Silvia, G., Juan Pablo, T., Liliana, V., ... Agustín, R. (2020). Interaction of neuropsychiatric symptoms with APOE ϵ 4 and conversion to dementia in MCI patients in a Memory Clinic. *Scientific Reports*, *10*(1), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77023-z>
- Shokri-kojori, E., Wang, G., Wiers, C. E., Demiral, S. B., Guo, M., & Won, S. (2018). β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721694115>
- Siqueira, G. S. A., Hagemann, P. D. M. S., Coelho, D. D. S., Heloísa, F., Santos, D., Bertolucci, P. H. F., Siqueira, (2018). Can MoCA and MMSE Be Interchangeable Cognitive

- Screening Tools? A Systematic Review Can MoCA and MMSE Be Interchangeable Cognitive Screening Tools? A Systematic Review. *The Gerontologist*, 20(20), 1-21. <https://doi.org/10.1093/geront/gny126>
- Skogseth, R., Mulugeta, E., Ballard, C., Rongve, A., Nore, S., Alves, G., & Aarsland, D. (2008). Neuropsychiatric correlates of cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 25(6), 559-563. <https://doi.org/10.1159/000137671>
- Sosa Ortiz, A. L., Astudillo García, C. I., & Acosta Castillo, G. I. (2017). Situación epidemiológica actual. En L. M. Gutiérrez Robledo, M. del C. García Peña, P. A. Roa Rojas, & A. Martínez Ruiz (Eds.), *La enfermedad de Alzheimer y otras demencias como problema nacional de salud* (p. 154).
- Sotomayor, P. A. (2007). Correlación entre la frecuencia de síntomas neuropsiquiátricos y de disfunción ejecutiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer: Estudio exploratorio. *Persona*, 0(010), 125. <https://doi.org/10.26439/persona2007.n010.916>
- Sun, Y.-Y., Wang, Z., Zhou, H.-Y., & Huang, H.-C. (2022). Sleep-Wake Disorders in Alzheimer's Disease: A Review. *ACS Chemical Neuroscience*, 13(10), 1467-1478. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.2c00097>
- Tanaka, S. (2012). Transcriptional Regulation of the Hypocretin/Orexin Gene. En *Vitamins & Hormones* (pp. 70-95). <https://doi.org/>, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-394623-2.00005-6>
- Taragano, F. E., Allegri, R. F., Krupitzki, H., Sarasola, D. R., Serrano, C. M., Loñ, L., & Lyketsos, C. G. (2009). Mild Behavioral Impairment and Risk of Dementia: A Prospective Cohort Study of 358 Patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(4), 584-592. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04181>
- Torralva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., Bonifacio, A., Raimondi, C., & Manes, F. (2011). Validación de la versión en español del Addenbrooke's Cognitive Examination-Revisado (ACE-R). *Neurología*, 26(6), 351-356. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.10.013>
- Torres Courchoud, I., & Pérez Calvo, J. I. (2016). Biomarcadores y práctica clínica. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 39(1), 5-8. <https://doi.org/10.4321/S1137-6627/2016000100001>
- Tsai, C. F., Wang, S. J., Zheng, L., & Fuh, J. L. (2010). Category verbal fluency predicted changes in behavioral and psychological symptoms of dementia in patients with Alzheimer's disease. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 64(4), 408-414. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2010.02107.x>
- Tu, M., Huang, W., Hsu, Y., Lo, C., Deng, J. F., & Huang, C. (2017). Comparison of neuropsychiatric symptoms and diffusion tensor imaging correlates among patients with subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. *BMC Neurology*, 17(144), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0911-5>

- Turco, M., Biscontin, A., Corrias, M., Caccin, L., Bano, M., Chiaromanni, F., Salamanca, M., Mattei, D., Salvo, C., Mazzotta, G., De Pittà, C., Middleton, B., Skene, D. J., Montagnese, S., & Costa, R. (2017). Diurnal preference, mood and the response to morning light in relation to polymorphisms in the human clock gene PER3. *Scientific Reports*, 7(1), 6967. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06769-w>
- Um, Y. H., & Lim, H. K. (2020). Orexin and alzheimer's disease: A new perspective. *Psychiatry Investigation*, 17(7), 616-626. <https://doi.org/10.30773/pi.2020.0136>
- Valero, S., Marquié, M., De Rojas, I., Espinosa, A., Moreno-Grau, S., Orellana, A., Montreal, L., Hernández, I., Mauleón, A., Rosende-Roca, M., Alegret, M., Pérez-Cordón, A., Ortega, G., Roberto, N., Sanabria, A., Abdelnour, C., Gil, S., Tartari, J. P., Vargas, L., ... Ruíz, A. (2020). Interaction of neuropsychiatric symptoms with APOE ϵ 4 and conversion to dementia in MCI patients in a Memory Clinic. *Scientific Reports*, 10(1), 20058. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77023-z>
- Van Der Flier, W. M., Staekenborg, S., Pijnenburg, Y. A. L., Gillissen, F., Romkes, R., Kok, A., Bouwman, F. H., & Scheltens, P. (2006). Apolipoprotein E genotype influences presence and severity of delusions and aggressive behavior in Alzheimer disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 23(1), 42-46. <https://doi.org/10.1159/000096682>
- Vergallo, A., Giampietri, L., Pagni, C., Giorgi, F. S., Nicoletti, V., Miccoli, M., Libertini, P., Petrozzi, L., Bonuccelli, U., & Tognoni, G. (2019). Association Between CSF Beta-Amyloid and Apathy in Early-Stage Alzheimer Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 089198871983862. <https://doi.org/10.1177/0891988719838627>
- Vermeiren, Y., Le Bastard, N., Van Hemelrijck, A., Drinkenburg, W. H., Engelborghs, S., & De Deyn, P. P. (2013). Behavioral correlates of cerebrospinal fluid amino acid and biogenic amine neurotransmitter alterations in dementia. *Alzheimer's and Dementia*, 9(5), 488-498. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.06.010>
- Videnovic, A., & Zee, P. (2016). Consequences of Circadian Disruption on Neurologic Health. *Physiology & behavior*, 176(1), 100-106. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2016.03.011>
- Voysey, Z. J., Barker, R. A., & Lazar, A. S. (2021). The Treatment of Sleep Dysfunction in Neurodegenerative Disorders. *Neurotherapeutics*, 18(1), 202-216. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00959-7>
- Wang, C.-C., & Lung, F.-W. (2012). The role of PGC-1 and Apo ϵ 4 in insomnia. *Psychiatric Genetics*, 22(2), 82-87. <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e32834dc438>
- Wang, J. L., Lim, A. S., Chiang, W. Y., Hsieh, W. H., Lo, M. T., Schneider, J. A., Buchman, A. S., Bennett, D. A., Hu, K., & Saper, C. B. (2015). Suprachiasmatic neuron numbers and rest-activity circadian rhythms in older humans. *Annals of Neurology*, 78(2), 317-322. <https://doi.org/10.1002/ana.24432>
- Wang, Y., Zhao, M., Li, P., Wu, C., Lv, Y., & Jiang, Y. (2022). Gene-environment interaction between circadian clock gene polymorphisms and job stress on the risk of sleep

- disturbances. *Psychopharmacology*, 239(10), 3337-3344. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06219-0>
- Wang, Z., & Dong, B. (2018). Screening for Cognitive Impairment in Geriatrics. *Clin Geriatr Med*, 34(4), 515-536.
- Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G. C., Wu, Y. T., Prina, A. M., Winblad, B., Jönsson, L., Liu, Z., & Prince, M. (2017). The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's and Dementia*, 13(1), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.07.150>
- Winsky-Sommerer, R., De Oliveira, P., Loomis, S., Wafford, K., DijkDerk-Jan, & Gilmour, G. (2019). Disturbances of sleep quality, timing and structure and their relationship with other neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and schizophrenia: Insights from studies in patient populations and animal model. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 97, 112-137.
- Xu, Y., Ma, H., Zhao, T., Wen, D., Wen, Y., Qiao, D., & Liu, Z. (2019). Association between Period 3 Gene Polymorphisms and Adverse Effects of Antidepressants for Major Depressive Disorder. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 23(12), 843-849. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2019.0065>
- Yang, A. C., Wang, S. J., Lai, K. L., Tsai, C. F., Yang, C. H., Hwang, J. P., Lo, M. T., Huang, N. E., Peng, C. K., & Fuh, J. L. (2013). Cognitive and neuropsychiatric correlates of EEG dynamic complexity in patients with Alzheimer's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 47, 52-61. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.07.022>
- Yener, G. G. (2009). The Neuropsychiatric Inventory Scores Change Across the Mini Mental State Examination Ranges in Patients With Alzheimer's Disease: A Multicenter Study in Turkey. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 22(4), 264-269. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e3181c14737>
- Yesavage, J. A., Noda, A., Hernandez, B., Friedman, L., Cheng, J. J., Tinklenberg, J. R., Hallmayer, J., Hara, R. O. ', David, R., Robert, P., Landsverk, E., & Zeitzer, J. M. (2012). Circadian Clock Gene Polymorphisms and Sleep/Wake Disturbance in Alzheimer's Disease the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Am J Geriatr Psychiatry*, 19(7), 635-643. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31820d92b2>
- Zhang, A., Borhneimer, L. A., Weaver, A., Franklin, C., Hai, A. H., Guz, S., & Shen, L. (2019). Cognitive behavioral therapy for primary care depression and anxiety: A secondary meta-analytic review using robust variance estimation in meta-regression. *Journal of Behavioral Medicine*, 42(6), 1117-1141. <https://doi.org/10.1007/s10865-019-00046-z>
- Zhang, C., Liu, Y., Guo, X., Liu, Y., Shen, Y., & Ma, J. (2023). Digital Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia Using a Smartphone Application in China. *JAMA Network Open*, 6(3), e234866. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.4866>

- Zhao, Q.-F., Tan, L., Wang, H.-F., Jiang, T., Tan, M.-S., Tan, L., Xu, W., Li, J.-Q., Wang, J., Lai, T.-J., & Yu, J.-T. (2016). The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders, 190*, 264-271. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.069>
- Zheng, Z., Wang, J., Yi, L., Yu, H., Kong, L., Cui, W., Chen, H., & Wang, C. (2014). Correlation between behavioural and psychological symptoms of Alzheimer type dementia and plasma homocysteine concentration. *BioMed Research International, 2014*. <https://doi.org/10.1155/2014/383494>
- Zhou, G., Liu, S., Yu, X., Zhao, X., Ma, L., & Shan, P. (2019). High prevalence of sleep disorders and behavioral and psychological symptoms of dementia in late-onset Alzheimer disease: A study in Eastern China. *Medicine, 98*(50), e18405. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018405>



ANEXOS



ANEXO 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARTICIPANTES

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA “MVS”

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha: ____/____/____

TÍTULO DEL PROTOCOLO: *“Síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con demencia tipo Alzheimer y su asociación con variantes genéticas en los genes circadianos PER3 y OX2R”*

Antes de participar en el estudio que se le ha propuesto, es importante que esté informado acerca de las características del mismo y que esté de acuerdo con los procedimientos a los que será sometido. **SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO ES COMPLETAMENTE VOLUNTARIA.** Esta investigación está respaldada por el Comité de Ética y de Investigación del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN).

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Determinar cuáles son las variables biológicas que se asocian con la presencia de síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con diagnóstico clínico de demencia tipo de Alzheimer

PROCEDIMIENTOS A REALIZARSE

Se aplicará un protocolo de evaluación que incluye:

- Protocolo de evaluación neuropsicológica para evaluar atención, memoria, lenguaje, praxias y funciones ejecutivas.

- Escala neuropsiquiátrica de Cummings. para evaluar síntomas de depresión. delirios. alucinaciones. agitación/agresividad. ansiedad. euforia. apatía. desinhibición. irritabilidad. alteración motriz. alteración del sueño y pérdida del apetito.
- Escala de alteración del sueño.

Posteriormente se tomará una muestra de sangre por parte de un especialista y se firmará un consentimiento informado adicional del protocolo aprobado 11/20. (Se anexa carta de consentimiento informado).

EFFECTOS INDESEABLES Y RIESGOS

Es posible que durante la aplicación de los procedimientos usted se canse. se aburra o se sienta frustrado. En ese caso podrá descansar para continuar más tarde con el estudio.

PRIVACIA Y CONFIDENCIALIDAD

La información recopilada es estrictamente confidencial. El nombre de los participantes nunca aparecerá en ningún reporte o publicación. pues para el desarrollo del estudio se siguen los reglamentos internos del INNN.

PARTICIPACIÓN Y ABANDONO

Su participación en este estudio es voluntaria. Si en algún momento decide ya no continuar en el estudio. tiene derecho de abandonarlo

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

El estudio no tendrá ningún costo para usted. tampoco se dará apoyo económico ni indemnización en caso de daños relacionados con el estudio

CONTACTOS

Si usted considera que los puntos antes mencionados no están claros. o le surgen nuevas dudas puede dirigirse directamente con las responsables de este estudio. Las personas responsables son la Dra. Yaneth Rodríguez Agudelo. Departamento de Neuropsicología Tel. 55 28 78 78 y Dra. Nancy Monroy Jaramillo Departamento de Genética. Tel: 5606-3822 ext 2018. Horario 9:00 am a 3:00 pm.

FIRMA DEL PARTICIPANTE

He leído la información arriba proporcionada. Me han brindado la oportunidad de hacer preguntas. las cuales han sido contestadas satisfactoriamente. y me han dado una copia de esta forma.

AL FIRMAR ESTA FORMA. ACEPTO PARTICIPAR VOLUNTARIAMENTE EN EL ESTUDIO DESCRITO.

Nombre y Firma del **Investigador Principal:** _____

Fecha _____

Nombre y Firma del **participante:** _____

Fecha _____

Nombre y firma del **testigo** _____

Fecha _____

Nombre y firma del **testigo** _____

Fecha _____



ANEXO 2: Carta de consentimiento informado para la toma de sangre. del protocolo 38/19. 11/20

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIURGÍA

MANUEL VELASCO SUÁREZ

LIC. SANITARIA 04 AM 0913012

CONSENTIMIENTO INFORMADO: “Síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con demencia tipo Alzheimer y su asociación con variantes genéticas en los genes circadianos PER3 y OX2R”

NOMBRE _____ FECHA _____ HORA _____

REGISTRO _____ FECHA EN LA QUE SE REALIZARÁ EL PROCEDIMIENTO _____

Yo _____, en pleno uso de mis facultades mentales y en mi calidad de voluntario sano:

DECLARO EN FORMA LIBRE Y VOLUNTARIA LO SIGUIENTE:

He sido invitado/a para participar voluntariamente en el protocolo de investigación: ***“Síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con demencia tipo Alzheimer y su asociación con variantes genéticas en los genes circadianos PER3 y OX2R”***

√ He sido informado/a que las enfermedades neurológicas (arriba mencionadas) son padecimientos crónicos que pueden presentar reactividad emocional alterada, conducta desorganizada y alteraciones cognitivas con respuesta variable al tratamiento y remisión parcial. Además, estos padecimientos están relacionados con el envejecimiento biológico y por lo tanto, las funciones corporales empiezan a deteriorarse, llevando al desarrollo de estos padecimientos. Actualmente no se conocen los mecanismos que determinan la aparición de estas enfermedades; sin embargo, se sabe que diferentes factores genéticos pueden contribuir al envejecimiento biológico en las distintas enfermedades neurológicas impactando en la evolución, tratamiento y cognición en dichas enfermedades.

√ He sido informado/a que el objetivo general de este estudio es analizar diferentes marcadores de envejecimiento en enfermedades neurológicas y neuropsiquiátricas junto con controles pareados que contribuyan a la comprensión de la fisiopatología de estas enfermedades, además, de evaluar factores sociodemográficos y evaluación cognitiva para identificar mecanismos involucrados en el envejecimiento acelerado observado en enfermedades neurológicas y neuropsiquiátricas. Los resultados de este protocolo de investigación nos permitirán identificar factores asociados con el envejecimiento acelerado y que contribuyan a la comprensión de la evolución, tratamiento y cognición en dichas enfermedades.

√ He sido informado/a que, para participar en este estudio, en primera instancia se me realizará una historia clínica completa, la cual incluye la elaboración de árbol genealógico, con la finalidad de identificar a otros familiares que posiblemente estén afectados. acto seguido se me tomará una muestra de sangre periférica de la cual se extraerá el material genético (DNA) y se estudiarán marcadores genéticos asociados con el envejecimiento biológico.

√ He sido informado que además de la muestra de sangre, se me realizarán algunos estudios cognitivos en el laboratorio de Neuropsicología sin costo alguno.

√ He sido informado/a que cuando se realiza la toma de muestra de sangre, podré experimentar un leve dolor en el sitio de punción. Raras veces ocurren infecciones o inflamación local.

√ He sido informado/a que mi información clínica recopilada es confidencial. El nombre de los participantes será codificado y nunca aparecerá en ningún reporte o publicación.

√ He sido informado/a que mi participación en este estudio no tendrá ningún costo ni recibiré remuneración económica alguna.

√ He sido informado que no recibiré apoyo económico o indemnización en caso de daños derivados de la participación en el estudio

√ He sido informado/a que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento. Entiendo que recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

√ He sido informado/a que podré retirarme una vez enrolado/a durante el estudio si es que así lo deseo. con las mismas implicaciones mencionadas previamente.

√ He sido informado/a que este estudio es a largo plazo (3 años) y requiere de la participación de un gran número de pacientes y controles. He sido informado/a que, una vez terminado el estudio, no recibiré resultados. Si los resultados son de relevancia para mí, se me contactará para comunicármelos y explicármelos.

√ He sido informado/a que mi DNA puede ser usado para esta investigación y otras en las que se están analizando genes de la población mexicana, por tanto, acepto que mi muestra sea usada en otros proyectos: SI _____ NO _____.

√ No se dará apoyo económico para la participación en el presente estudio

√ El apoyo económico y la indemnización en caso de daños

√ no está contemplado en ambas cartas.

√ He sido informado/a que si me surgen dudas puedo contactar la Dra. Nancy Monroy Jaramillo del departamento de Neurogenética. las puedo localizar en el Tel. (55) 56 06 38 22 Ext. 2018.

También puedo comunicarme al Comité de Ética en Investigación. a la ext. 5027. En horario de 9:00 am a 3:00 pm.

√ Después de haber leído cuidadosamente este documento acepto VOLUNTARIAMENTE participar en el presente estudio.

Domicilio: _____

Teléfono: _____ Correo electrónico: _____

**NOMBRE. FIRMA Y CÉDULA
DEL MÉDICO**

**NOMBRE Y FIRMA DEL
PARTICIPANTE**

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO