

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**
Facultad de Medicina

Facultad de Medicina



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN**

TESIS

**PREVALENCIA DE ALTERACIONES
COGNOSCITIVAS Y FACTORES
DETERMINANTES EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

Sonia Citlali Juárez Comboni

DIRECTOR DE TESIS: DR. Carlos Cantú Brito
DR. Alfonso Gulias Herrero

MÉXICO, D.F.

2010





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN

DR. Luis F. Uscanga Domínguez.
Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán (INCMNSZ)

Dr. Alfonso Gulias Herrero
Subdirector de servicios médicos y Profesor Titular del curso de Medicina
interna del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
(INCMNSZ)
Asesor de Tesis.

Dr. Carlos Cantú Brito
Adscrito del departamento de neurología del del Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)
Director De Tesis.

Agradecimientos

A mi mayor inspiración: Daniel Benjamin Juárez Comboni, por enseñarme el valor de la vida, porque por tí soy lo que soy.

A mis padres Sonia y Manuel, por darme la vida, por ser mi más grande apoyo, por estar en las buenas y malas, por sus consejos y paciencia, por enseñarme a cada día ser mejor. Son la mejor guía y ejemplo que tengo.

A mis profesores, en especial al Dr Cantu, y al Instituto porque gracias a su enseñanza, calidad, paciencia y formación, hago realidad mi sueño.

A mis hermanos Jose y Rodrigo que a pesar de la distancia están siempre presentes.

A mis amigas (Gaby, Karina, Vane, Ana) y amigos (Raúl, Antony, Edgar) que son la familia que escogí y que siempre han estado para mí cuando más los he necesitado, porque han reído y llorado conmigo a lo largo del tiempo y de este sueño.

ÍNDICE

• MARCO TEORICO.....	5
• JUSTIFICACION	11
• PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
• HIPOTESIS	12
• OBJETIVOS.....	13
• PACIENTES Y METODO.....	14
• RESULTADOS	19
• DISCUSIÓN	26
• CONCLUSIONES	29
• BIBLIOGRAFIA	30

MARCO TEORICO

a) Diabetes Mellitus: Impacto en la población mexicana

La Diabetes Mellitus es, actualmente una enfermedad de alta prevalencia en México, presentándose en 14% de la población en el 2006; Ocupa el primer lugar en número de defunciones por año¹. 7 a 8 de cada 10 muere por complicaciones macrovasculares. Lo anterior tiene importantes implicaciones para los países con una población significativa de habitantes Hispanos. Se ha visto que la mayoría de los pacientes con DM 2 tienen una alta prevalencia de factores de riesgo que contribuyen a la aparición de complicaciones macro y microvasculares. Por otra parte se ha documentado que la mayoría de estos factores de riesgo pueden ser modificables, aspecto trascendental en la educación de los pacientes para retrasar la aparición de complicaciones.

b) Diabetes Mellitus como Factor de Riesgo para Enfermedad Vasculat Cerebral

La incidencia, gravedad y mortalidad de EVC se incrementa en pacientes diabéticos. Se conoce que hasta el 75 a 80% de las muertes en pacientes con DM se deben a complicaciones cardiovasculares. El riesgo de EVC es mayor en mujeres que en hombres. Los pacientes diabéticos que cursan con proteinuria tienen mayor riesgo de eventos cerebrovasculares cuando se comparan con los diabéticos sin proteinuria.

Una constelación de factores de riesgo metabólico, denominada síndrome metabólico, se identifica también en algunos pacientes con DM tipo 2. Las principales características del síndrome son hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, que dan lugar a las características secundarias del síndrome: hiperglicemia, hipertrigliceridemia con aumento en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), disminución en las de alta densidad (HDL) e hipertensión.²²

Aunque el tratamiento estricto de la hiperglucemia previene el desarrollo de las complicaciones microvasculares asociadas a la DM,²³ hasta la actualidad es incierto si el control estricto de la diabetes reduce el riesgo de EVC. Por lo tanto,

el control de otros factores de riesgo presentes en el paciente diabético es fundamental.²⁴

Entre los avances recientes en la prevención de enfermedades cardiovasculares en diabéticos se encuentran los resultados del estudio *HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)*.²⁵ Este estudio demostró que el uso de inhibidores de la ECA, disminuye de manera importante la frecuencia de EVC en pacientes diabéticos, por lo que la disfunción del sistema renina angiotensina parece tener una participación relevante en el desarrollo de eventos vasculares. En este sentido el inhibidor de la ECA se utilizó por sus efectos anti-isquémicos y no por sus efectos antihipertensivos. En el subestudio HOPE de pacientes diabéticos se observó una notable reducción del 25% en eventos cardiovasculares (infarto al miocardio, infarto cerebral y muerte cardiovascular) y sobre todo en la frecuencia de infarto cerebral hasta del 33%.²⁶ En la Tabla 1 se describen las características de la DM como factor de riesgo.

Tabla 3. Diabetes Mellitus. Nivel de Evidencia I; Grado de

Diabetes Mellitus como Factor de Riesgo para EVC:			
Prevalencia de DM	Riesgo Atribuible Poblacional	Riesgo Relativo	RRR* con tratamiento
20 %	14 – 58 %	1.8 – 6.0	El control estricto de glicemia reduce las complicaciones microvasculares, pero no el riesgo de EVC. En diabéticos con HTA, el control de TA reduce riesgo de EVC. Los inhibidores de la ECA reducen riesgo de EVC en diabéticos de alto riesgo.

* RRR = reducción del riesgo relativo

c) Deterioro Cognoscitivo: Definición y Asociación con Diabetes Mellitus

Se conoce como deterioro cognoscitivo la pérdida de las funciones mentales superiores. La máxima expresión del deterioro cognoscitivo es el desarrollo de demencia, la cual es una alteración adquirida y usualmente progresiva de las funciones intelectuales. El trastorno afecta el contenido pero no el nivel de alerta del estado de conciencia. Para considerar el diagnóstico de demencia se requiere la afección de al menos dos funciones intelectuales, una de las cuales debe ser la memoria; otras funciones afectadas pueden ser el lenguaje, la percepción, cálculo, juicio, abstracción y funciones visuo-espaciales. La demencia ocurre predominantemente en personas de edad avanzada. Mientras que la frecuencia de demencia es menor al 1% antes de los 65 años, después de esta edad la frecuencia se incrementa hasta 5 a 20% y puede alcanzar hasta el 40-45% a los 85 años de edad. La parte fundamental del examen neurológico es la evaluación del estado mental para determinar que existe deterioro cognitivo. El conocido examen breve del estado mental (MMS, "*mini mental state*"), introducido por Folstein desde 1975, proporciona un método útil y fácil de aplicar para establecer que el paciente cursa con demencia y permite el seguimiento del deterioro cognitivo en evaluaciones seriadas cada 3 a 6 meses. En la actualidad se cuenta con mejores instrumentos para evaluar el estado mental integral de los pacientes con sospecha de deterioro cognoscitivo.

En pacientes con DM se ha documentado la presencia de mayor riesgo de desarrollar grados moderados de deterioro cognoscitivo en particular en la memoria verbal. Se ha mencionado a la diabetes como factor de riesgo en el desarrollo de demencia sobre todo del tipo vascular. Se considera que estas alteraciones se observan en particular en pacientes con Diabetes Tipo 2 y edad avanzada. Se ha postulado que el mecanismo es multifactorial y probablemente en estrecha relación con las alteraciones cerebrovasculares producidas por la diabetes mellitus, en particular con el daño a los pequeños vasos cerebrales que dan como resultado la neurodegeneración.

c) Evaluación no Invasiva de la Circulación Cerebral mediante Doppler Transcraneal

El Doppler transcraneal (DTC), introducido por R. Aaslid en 1982, permite la medición de varios parámetros fisiológicos de las velocidades de flujo sanguíneo (VFS) en las principales arterias intracraneales. La señal de ultrasonido obtenida permite el análisis de las características de las VFS de la arteria que se está evaluando. El DTC proporciona información sobre la VFS sistólica, diastólica y media. En la Figura 1 se observa el registro de la arteria cerebral media, con la colocación del transductor de ultrasonido en el lado izquierdo y el espectro Doppler obtenido en el lado derecho.

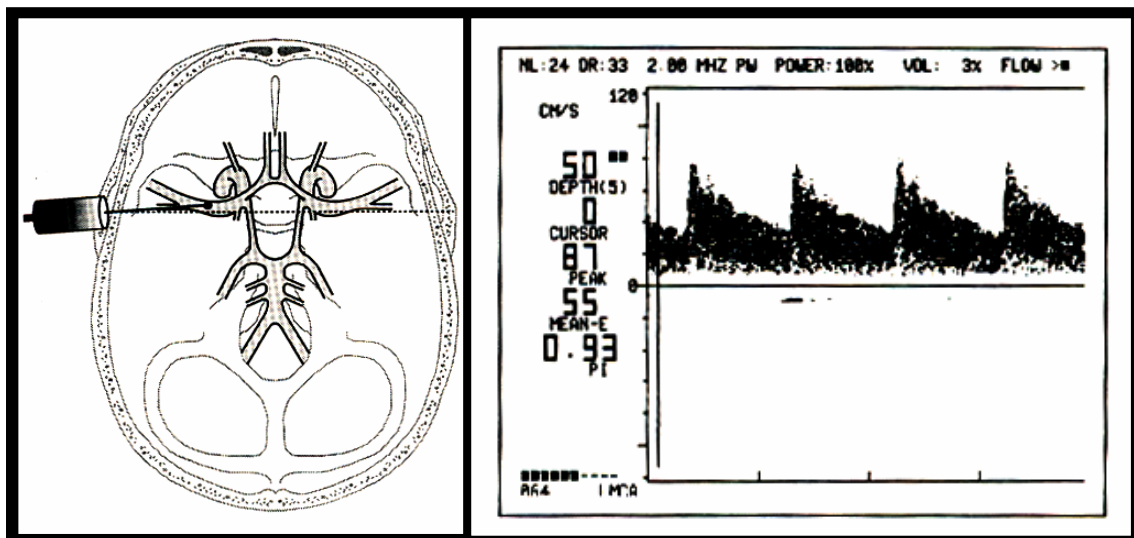


Figura 1. Registro de la arteria cerebral media mediante Doppler transcraneal. En el lado izquierdo se observa la colocación del transductor de ultrasonido y el espectro Doppler obtenido se muestra en el lado derecho. Se aprecia que el pico sistólico es de 87 cm/seg y la velocidad media es de 55 cm/seg, mientras que el índice de pulsatilidad es de 0.93 en esta arteria.

También pueden obtenerse otros parámetros relacionados con la estimación de la resistencia periférica cerebrovascular, a través del cálculo del índice de pulsatilidad de Gosling y el índice de resistencia de Pourcelot. Estos índices se obtienen de la siguiente con las siguientes fórmulas:

$$\text{INDICE DE PULSATILIDAD} = \frac{VPS - VFD}{MV}$$

$$\text{INDICE DE RESISTENCIA} = \frac{VPS - VFD}{VPS}$$

donde VPS (Velocidad pico sistólico); VFD (velocidad al final de la diástole); VM (velocidad media que se obtiene de: $VPS - VFD/3 + VFD$).

El DTC también se puede utilizar para monitoreo continuo de las VFS a través de un cabezal que fija los transductores. Al mantener el transductor en la misma posición en la arteria que se examina durante el monitoreo continua, permite mayor confiabilidad en la interpretación de las variaciones de las VFS o la detección de MES. A continuación se describen las principales aplicaciones de la tecnología de Doppler transcraneal:

- Vasoespasmo cerebral en Hemorragia Subaracnoidea
- Enfermedad oclusiva intracraneal
- Efectos intracraneales de enfermedad extracraneal
- Infarto agudo cerebral
- Predicción de EVC en enfermedad células falciformes
- Detección de microembolismo cerebral
- Detección y seguimiento disecciones arteriales y de vasculitis cerebral
- Evaluación de hipertension intracranial en pacientes con trauma craneal
- Autorregulación cerebral en síncope y evaluación hemodinámica en migraña
- Evaluación de malformaciones arteriovenosas
- **Vasorreactividad cerebral en pacientes con hipertensión arterial sistémica y con diabetes mellitus**
- Evaluación de la isquemia posicional vertebrobasilar

Evaluación de la Reactividad Cerebrovascular por DTC

A través de DTC también se puede evaluar la reactividad vasomotora determinando los cambios en las VFS en respuesta a la inyección de acetazolamida, hiperventilación o inhalación de CO₂. Las maniobras previas producen cambios a nivel de la circulación distal o microcirculación de la forma que como consecuencia de la hipocapnia inducida por la hiperventilación se

produce vasoconstricción mientras que la hipercapnia inducida por la inhalación de CO₂ o aplicación de acetazolamida se produce vasodilatación. Estos cambios se perciben fácilmente al estar realizando el registro de las velocidades de flujo sanguíneo en la arteria cerebral media; la vasoconstricción se manifiesta por disminución de velocidades y la vasodilatación a incremento de las mismas. Lo anterior sería una forma de evaluar la llamada autorregulación cerebral. Otros procedimientos se indican más adelante.

La evaluación de la reactividad cerebrovascular es de particular importancia para estimar el grado de afección de la hemodinámica cerebral cuando existe enfermedad oclusiva significativa de las arterias carótidas y el flujo colateral es deficiente. Esta prueba permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de hipoperfusión cerebral. Cuando la reactividad cerebrovascular está disminuida indica que la capacidad de la reserva de la autorregulación cerebral está reducida y se correlaciona con riesgo de isquemia cerebral recurrente en pacientes con estenosis significativa u oclusión de la arteria carótida interna extracraneal.

En los últimos años se ha demostrado que la alteración de la reactividad cerebrovascular se correlaciona con la afección de los pequeños vasos cerebral en la forma de microangiopatía usualmente como consecuencia de arteriolosclerosis. De tal forma, se considera que, en ausencia de enfermedad oclusiva de las grandes arterias cerebrales (como carótidas extracraneales), la presencia de reducción de la reactividad cerebrovascular es equivalente a una vasculopatía intracraneal de pequeños vasos y suelen asociarse a incremento en los índices de resistencia y pulsatilidad al aumentar la rigidez de las paredes arteriolas de la microcirculación cerebral.

Dentro de los métodos que existen para evaluar la reactividad cerebrovascular, el más ampliamente utilizado por su sencillez y bajo costo es la prueba de la apnea que produce hipocapnia y, por tanto, vasodilatación. La prueba de la apnea se describe en detalle más adelante ya que será la prueba que se aplicará a los pacientes en el presente protocolo de investigación.

JUSTIFICACIÓN:

La Diabetes Mellitus es un problema de salud pública. Existe una alta prevalencia de tratamiento inadecuado por falta de apego a las estrategias terapéuticas lo cual da lugar a que un alto porcentaje de pacientes diabéticos se encuentre descontrolado y con frecuencia es causa de atención en departamentos de urgencia por descontrol metabólico. Una de las principales complicaciones de la DM es el desarrollo de microangiopatía que incluye la afección de pequeños vasos cerebrales. Se ha encontrado que la prevalencia de alteraciones cognoscitivas en pacientes con DM es mayor que en la población normal probablemente relacionada con mecanismo multifactorial donde el daño vascular de pequeños vasos cerebrales sea relevante. En los últimos años la tecnología de Doppler transcraneal ha mostrado ser un método confiable y no invasivo en la evaluación de la hemodinámica cerebral incluyendo el fenómeno de autorregulación y de reactividad cerebrovascular. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán es un centro de atención de pacientes con Diabetes Mellitus (ocupa la primer causa de ingreso a nuestra institución), lo cual, aunado a la infraestructura y equipo con el que cuenta, hace factible la realización de estudios sobre las alteraciones neuropsicológicas de pacientes con DM y su relación con alteraciones de la hemodinámica cerebral.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

- a. La disfunción cognoscitiva es una manifestación que frecuentemente mencionan los pacientes con Diabetes Mellitus y parece ser un problema prevalente en esta población de enfermos. En nuestro medio se desconoce la frecuencia y los factores asociados a la misma.
- b. Dada la estrecha relación entre la Diabetes Mellitus y el desarrollo de microangiopatía, es de esperarse que el desarrollo de alteraciones cognoscitivas en pacientes diabéticos sea consecuencia de alteraciones cerebrovasculares, que podrían ser documentadas en forma no invasiva mediante la tecnología del Doppler transcraneal como se propone en el presente protocolo.

HIPOTESIS

- La prevalencia de disfunción cognoscitiva es de aproximadamente 30%.
- Su desarrollo se encuentra asociado a la duración de la Diabetes Mellitus y principalmente al desarrollo de alteraciones en la circulación cerebrovascular, en particular con daño a los pequeños vasos cerebrales.

OBJETIVOS.

OBJETIVOS GENERALES:

1. Estimar la prevalencia, impacto de la enfermedad y los factores asociados con la disfunción neurocognoscitiva en pacientes mexicanos con Diabetes Mellitus.
2. Determinar si el deterioro cognoscitivo en pacientes con diabetes mellitus se relaciona con alteraciones en la circulación cerebral (afección de pequeños vasos cerebrales manifestado por incremento en el índice de pulsatilidad y menor reactividad vasomotora cerebral), mediante evaluación no invasiva de la circulación cerebral por Doppler transcraneal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Caracterizar el funcionamiento cognoscitivo de un grupo de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus con y sin signos claros de afectación neurológica.
2. Identifica las variables asociadas con la disfunción cognoscitiva.
3. Determinar la prevalencia de alteraciones en la reactividad cerebrovascular en pacientes con Diabetes Mellitus medida en forma no invasiva y su relación con la presencia de disfunción cognoscitiva

PACIENTES Y METODOS.

a) DISEÑO DEL ESTUDIO: Será un diseño observacional, transversal, comparativo y prolectivo. El estudio contará con dos fases interrelacionadas. La primera es una estimación de la prevalencia puntual de la disfunción cognoscitiva. Posteriormente el análisis de los factores asociados se realizará comparando los sujetos con y sin disfunción cognoscitiva mediante análisis univariado y multivariado.

b) PARTICIPACION DE LOS INVESTIGADORES: Estudio observacional.

c) UNIVERSO DE ESTUDIO: Se trata de pacientes con Diabetes Mellitus que se atienden en la consulta externa del Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. La asignación de los participantes se realizará invitando a los pacientes que acudan a la consulta externa de Medicina Interna o Clínica de Diabetes Mellitus y acepten participar manifestando su aprobación por escrito. La muestra se obtendrá en forma consecutiva.

Criterios de Inclusión:

- a) Edad igual o mayor a los 50 años
- b) Diagnóstico de Diabetes Mellitus de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes.
- c) Que sepan leer y escribir.

Criterios de Exclusión:

- a) Pacientes que no puedan contestar los cuestionarios
- b) Pacientes que no pueden cooperar en la realización de las pruebas de reactividad cerebrovascular por Doppler transcraneal debido a su condición clínica o por ausencia de ventanas ultrasónicas

c) pacientes deprimidos

d) DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Se llevó a cabo los siguientes procedimientos:

1. A cada paciente se realizó evaluación clínica completa que incluyó un cuestionario para identificar los factores de riesgo vascular asociados, que contempló la edad de inicio de la diabetes, tipo de diabetes, evidencia de complicaciones crónicas de la diabetes, fármacos apego al tratamiento.

2. Evaluación de la función cognoscitiva:

Se utilizó *minimental* y *COGNISTAT*. Pruebas que evalúan un amplio espectro de funciones cognoscitivas incluyendo orientación (tiempo, persona, espacio) atención y activación, memoria, lenguaje (oral y escrito), aspectos visoespaciales y viso-perceptuales y funciones ejecutivas. Es una prueba de aplicación individual que toma de 20 a 25 minutos en realizarse para pacientes sin fallas cognoscitivas y de 35 a 40 minutos en pacientes con dichas fallas. La prueba fue validada por sus autores en una muestra de 800 sujetos normales con 16 a 85 años de edad y en grupos de escolaridad de 1 hasta 24 años. La calificación de la prueba es fácil y puede hacerse en tiempo breve (10 min.) Se cuantifican los datos crudos y se convierten a puntajes normalizados. El sistema de calificación permite obtener un puntaje total y un perfil individual de las funciones. Este perfil señala las habilidades e inhabilidades del sujeto en cada una de las áreas evaluadas. Tomando en cuenta la escolaridad y la edad del sujeto se puede clasificar su ejecución en: alteraciones leves o limítrofes, alteraciones moderadas y alteraciones severas.(10)

3. Se realizó Doppler transcraneal con objeto de evaluar la circulación de las principales arterias del polígono de Willis (arterias carótidas internas intracraneales, cerebrales anteriores, cerebrales medias, cerebrales posteriores y arteria basilar), y se calcularán los siguientes parámetros basales:

a) Velocidades de flujo sanguíneo cerebral: pico sistólico, media y diastólica

- b) Índice de pulsatilidad
- c) Índice de resistencia

4. Posteriormente se procedió a evaluar la reactividad cerebrovascular mediante la prueba de la apnea de acuerdo a los siguientes lineamientos:

a) Es un examen simple que tiene por objeto evaluar la Reacción Vasomotora (RV) de las arterias intracraneales. Un pre-requisito para realizar esta prueba es que el paciente sea capaz de contener la respiración durante al menos 30 segundos.

b) La PCO_2 arterial se eleva al prolongarse la apnea. Aunque el aumento de la PCO_2 durante la fase apneica no puede considerarse estrictamente proporcional a la duración de la misma (T_{apnea}), el efecto de la duración de la apnea sobre la velocidad de flujo (VF) puede determinarse dividiendo el aumento de la VF entre el T_{apnea} por 100.

b) La VF_{media} se calcula durante la fase de descanso de un minuto de duración previa a la apnea ($VF_{descanso}$). La $VF_{máxima}$ (VF_{apnea}) se manifiesta unos 10 segundos después del fin de la apnea. La VF_{apnea} debe determinarse por el promedio de 2 ciclos respiratorios. El aumento inducido de la VF se cuantifica calculando el Índice de Retención Respiratoria (BHI de sus siglas en inglés "Breath Holding Index):

$$BHI = 100 * (VF_{apnea} - VF_{descanso} / VF_{descanso} * T_{apnea}) = \%/seg$$

c) Se obtuvo un valor promedio de $1.2 \pm 0.4\%/seg$ para la ACM en una población normal. Un BHI de menos de $0.5\%/seg$ puede considerarse patológico.

e) TAMAÑO DE LA MUESTRA El tamaño de la muestra se calculó en base a una prevalencia del 30% y con un margen de error del 5%, con un nivel de significancia alfa del 0.05 y beta de 0.20, se estima que se requieren 52

pacientes para contestar esta pregunta. Los pacientes con disminución cognitiva se clasificarán como casos y los demás como controles. Con la idea de tener al menos 30 casos y 3 controles por caso, se requerían 120 pacientes. Se incluyeron 137 pacientes.

EVALUACIÓN ESTADÍSTICA.

La variable dependiente fue la presencia o no de deterioro cognoscitivo. Esta se consideró una variable dicotómica en la cual existirá o no deterioro cognoscitivo.

Las variables independientes fueron:

- a) edad
- b) genero
- c) nivel de educación formal
- d) ocupación
- e) datos de la enfermedad: complicaciones,
- f) tratamiento recibido: hipoglucemiantes orales, insulina
- g) factores de riesgo vascular asociados incluyendo hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia, obesidad, etc
- h) índice de reactividad cerebrovascular
- i) índice de pulsatilidad de arterias intracraneales (cerebrales medias).

Se empleó estadística no paramétrica en análisis univariado y posteriormente en modelos de regresión logística: las variables clínicas, de laboratorio, de actividad, gravedad, tratamiento, complicaciones asociadas, factores de riesgo concomitantes y trastornos afectivos (depresión), para tratar de identificar las variables asociadas con la disfunción cognoscitiva en pacientes diabéticos. Se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes. Por tener 2 o más muestras, se utilizó estadística inferencial. Escala

nominal: prueba de chi cuadrada. El nivel de significancia $p < 0.05$ será empleado para rechazar la hipótesis nula (H_0).

Presentación de resultados: tablas y/o gráficas.

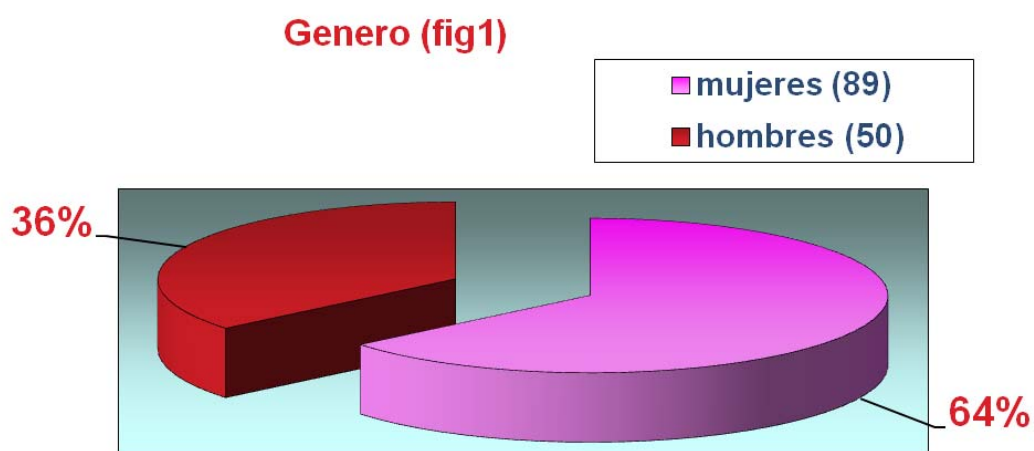
CONSIDERACIONES ÉTICAS.

1. Se obtuvo consentimiento informado de los pacientes.
2. No se aplicaron procedimientos invasivos en este estudio.
3. Los resultados de pruebas de laboratorio se tomaron del expediente clínico y son pruebas usualmente realizadas a pacientes con hipertensión arterial.
4. En este estudio no se agregaron fármacos distintos al esquema terapéutico establecido por el médico tratante.
5. Se acatan los lineamientos establecidos por la declaración de Helsinki, relativo a la investigación en humanos.

RESULTADOS.

Se estudiaron 139 pacientes con un rango de edad de 42 a 85 años con una media de edad de 63 años (DS 10.9). El tiempo de evolución de la diabetes fue en promedio de 188 meses (DS 119 meses). Se realizó doppler transcraneal a 122 pacientes (87.8%) y se evaluó la reactividad cerebral a 81 pacientes (59%). con la prueba de apnea. Al 100% se les aplicó pruebas neuropsicológicas.

De los pacientes estudiados el 64% fueron mujeres y 36% hombres (fig1). Se evaluaron 22 variables (tabla 1), en las cuales se tomaron en cuenta la presencia de comorbilidades como obesidad, hipertensión arterial, tabaquismo, alcoholismo y dislipidemia También se evaluaron complicaciones propias de la diabetes como nefropatía, oftalmopatía, neuropatía, pie diabético y tratamiento de la diabetes.



En cuanto al resultado del cognistat, el cual se realizó a todos los pacientes, se dividió por grupo de edad, en décadas, a partir de los 40 años hasta mayores de 81 años; se formaron 5 grupos. Se analizó por grupo de edad el grado de deterioro, clasificándolo según el mini mental y cognistat (ambos estudios ajustados a escolaridad) en 4 grados: normal, leve, moderado y grave.

Variables estudiadas.

Variable estudiada	N= 139	%
Edad	42 a 85años	
Género:		
Femenino	89	64%
Masculino	50	36%
Nefropatía	No= 83 Si= 51	60% 40%
Oftalmopatía	Si= 68 No= 69	49% 51%
Neuropatía	Si= 57 No= 78	42% 56%
Pie diabético	Si= 22 No= 113	15% 85%
Uso de metformina	No= 53 Si= 86	40% 60%
Uso de Insulina	No= 65 Si= 70	47% 53%
HTA	Si= 85 No=50	61% 36%
Obesidad	Si= 39 No= 96	28% 70%
Dislipidemia	Si= 108 No=27	78% 19%
Tabaquismo	Si= 44 No=91	34% 66%
Alcoholismo	Si=17 No=118	13% 87%
Otras comorbilidades	Si= 84 No=46	64% 33%
Doppler transcraneal	Si= 122 No= 17	87.8% 12.2%
Prueba de apnea	Si= 81 No= 58	59% 41%

Tabla 1

Se observó que a partir de la década de los 60 años inicia un deterioro grave el cual aumenta considerablemente conforme pasan las décadas, lo cual se puede dar por motivos multifactoriales (fig2). Sin embargo, llama la atención que desde el grupo de menor edad (40-50) ya se encuentran pacientes con deterioro cognitivo de leve a moderado, sumando un total de 60% con alteración dentro de esta misma población.

El 43.9% de la población estudiada no presentó ningún tipo de deterioro cognoscitivo. 25.9% presentó deterioro leve a moderado y 30.2% deterioro grave. El 56.1% de la población estudiada presenta algún grado de alteración a nivel cognoscitivo.

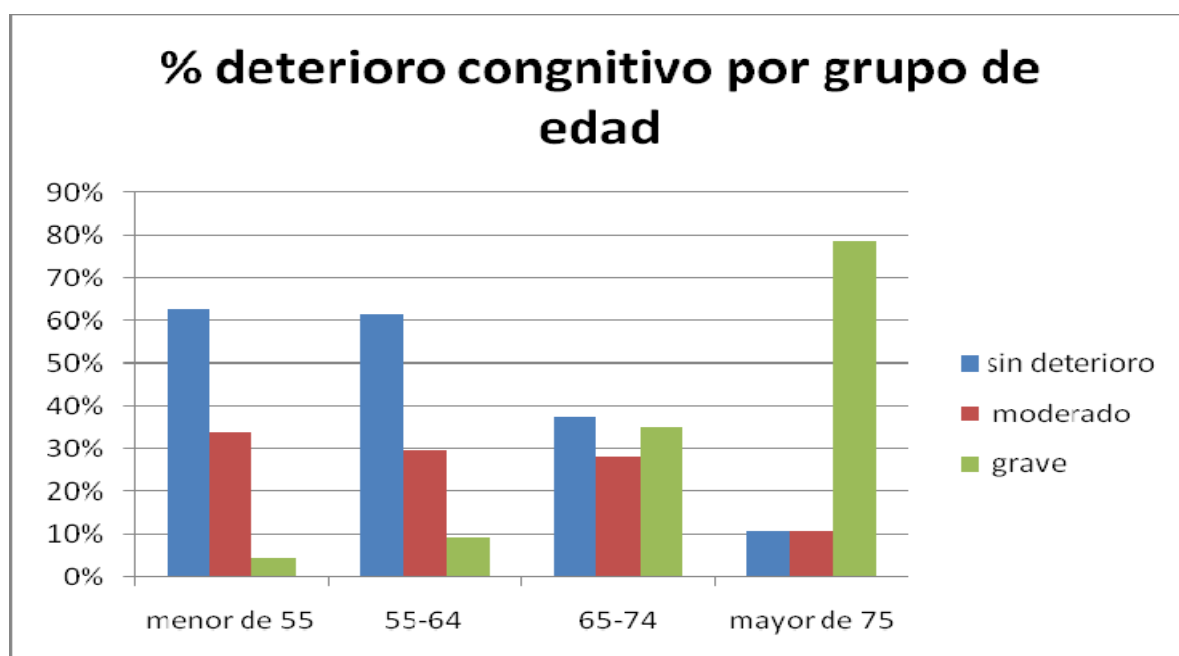
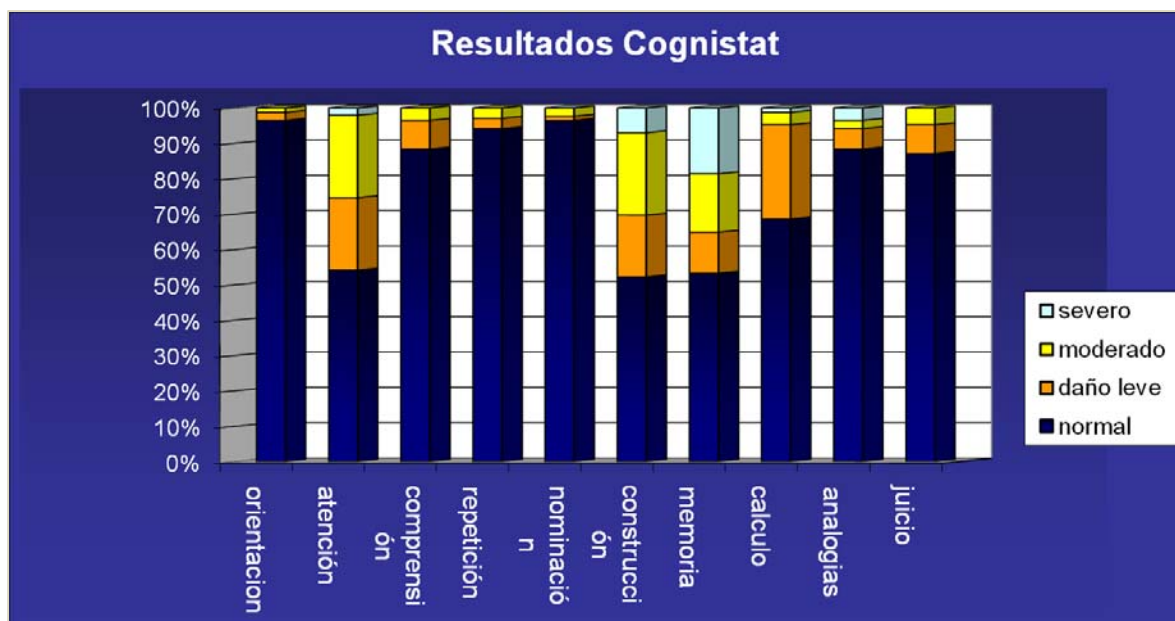


Fig. 2.

En la Figura 3 se muestran los resultados de todos los pacientes, por área evaluada en la prueba del Cognistat, se observa un mayor grado de afección en la memoria, construcción y atención, en donde hay alteración en más del 50% de los pacientes estudiados. El área menos afectada es la nominación y orientación.

Fig. 3.



Evaluación de las variables cualitativas.

Variable	Sin deterioro N= 61	Deterioro Leve A Moderado N= 36	Deterioro Grave N= 42	Valor de P
Uso Insulina	36	18	16	.021
Nefropatía	21	15	15	.836
oftalmopatía	20	16	32	.000
neuropatía	32	15	31	.199
HTAS	31	19	35	.008
Dislipidemia	52	24	32	.036
Sexo:				0.23
Femenino	36	22	25	
Masculino	25	14	7	0.24
Tabaquismo +	25	12	7	.008
obesidad	15	10	14	.441

Tabla 1

Como podemos observar en la tabla 1, dentro de otras variables estudiadas, hay una clara correlación entre la presencia de oftalmopatía y el desarrollo de

deterioro cognitivo, probablemente dado por la fisiopatología común en ambos. También hay una cierta correlación entre la presencia de deterioro cognitivo y la presencia de hipertensión arterial sistémica y tabaquismo.

Para el resto de las variables no hay ninguna correlación significativa en la presencia de estas enfermedades y el desarrollo del deterioro.

Evaluación de las Variables cuantitativas.

Variable	Sin afección N= 61	Deterioro leve a moderado N= 36	Deterioro severo N= 42	p
Edad Mediana (RIQ)	58. (55-61)	59 (55-64)	70 (67-75)	<0.000
Tiempo de evolución (meses)	175 (132-218)	152 (112-192)	261(211-311)	0.001
Hb Gluc	9 (8.1-9.8)	8.6 (7.4-9.8)	9 (8.3- 9.8)	0.675
Colesterol LDL	181.7 (93.4- 269.9)	93.7(81-106)	112 (100-124)	.026
Colesterol HDL	42.8(38.6-47)	42 (34-49.9)	38.8 (35- 42.5)	.185
triglicéridos	146.7(130.9- 162.4)	141(117.6- 164.5)	166.2(142.2- 190.3)	0.545

Tabla 2.

Como se había mencionado antes, la edad es un factor relevante para el desarrollo de deterioro cognitivo aún en pacientes sin diabetes, sin embargo el tiempo de evolución de la diabetes también es significativa para el desarrollo de alteraciones cognoscitivas, con una P igual a 0.001. (Tabla 2). Es interesante mencionar que a menor cifras de colesterol LDL paradójicamente hay mayor deterioro cognitivo, lo cual nos lleva a pensar en realizar un análisis posterior para determinar si realmente influye o no en la presencia del deterioro cognitivo.

Resultados Del doppler transcraneal.

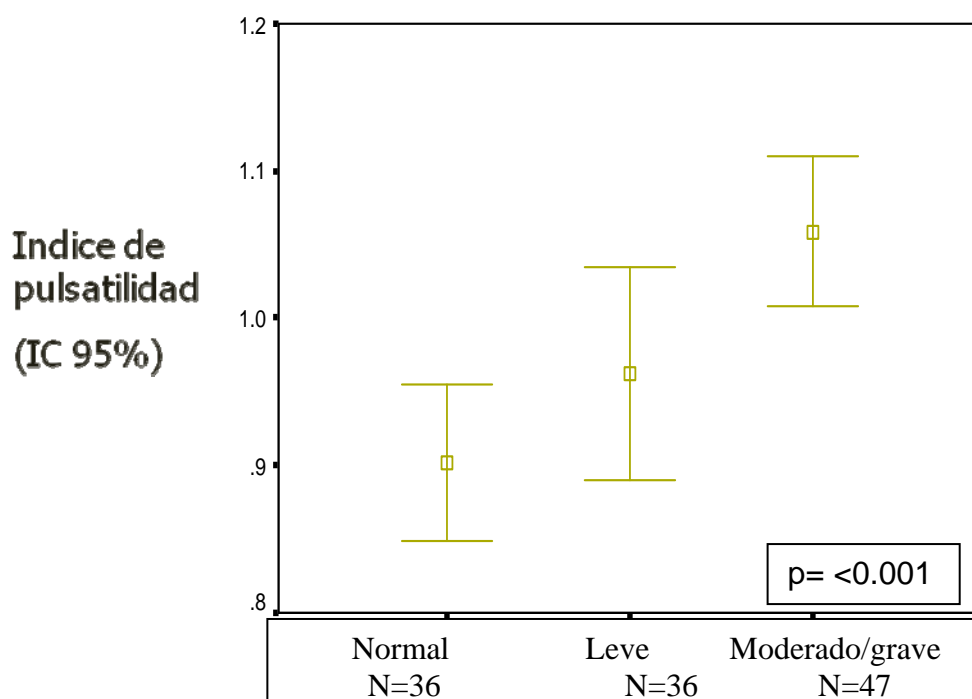
A los pacientes a quienes se les realizó DTC, se evaluó la presión sistólica y diastólica de la arteria cerebral media izquierda y derecha, el índice de pulsatilidad en ambas y prueba de apnea. (Tabla 3).

Arteria	normal	Deterioro leve a moderado	Deterioro grave	Valor de P
ACMizq:				
Sistólica	91.7(82.7-100.7)	95.65(83.6-107.6)	89.4(80.4-98.49)	.0954
Diastólica	38.75(35.1-42.4)	37.29 (31.8-42.7)	32.3(28.6-36)	0.021
ACMder				
Sistólica	90.22(80.6-99.8)	100.12 (87.45-112.7)	89 (79.8-98.2)	.639
Diastólica	39 (35.4-42.6)	40.29(34.8-45.78)	30.19(27.25-33.1)	0.000
Promedio de Índice pulsatilidad	0.92(0.86-.098)	1.01(0.92-1.11)	1.14(1.04-1.23)	0.000
Pba de Apnea	1.23(.98-1.48)	1.03 (0.69-1.37)	0.83(0.54-1.12)	0.03

Tabla 3.

Se observo que a mayor alteración en las pruebas cognoscitivas el índice de pulsatilidad aumentó. Es decir: cambios en la microcirculación cerebral que se correlacionó con el deterioro en las pruebas cognoscitivas, con una $p = <0.001$, como se observa en la figura 4, que a mayor alteración en las pruebas de cognición mayor índice de pulsatilidad, lo cual comprueba la posible relación del deterioro cognoscitivo asociado a cambios en la microcirculación vascular. Se comprueba la hipótesis.

Fig. 4



Cuando se hace el análisis multivariado con regresión lineal y logística para determinar si la edad, tiempo de evolución de la diabetes o el índice de pulsatilidad y reactividad cerebral (prueba de apnea) son los que más contribuyen al deterioro cognoscitivo encontramos que el índice de pulsatilidad, que habla de la rigidez de las arterias aumentan con la edad, determinando de esta manera una relación entre la rigidez arterial, la edad y la presencia de alteraciones cognoscitivas. En cuanto a la reactividad, no hay un cambio claro, la edad sigue siendo determinante.

DISCUSIÓN.

De acuerdo a lo descrito en la literatura acerca del deterioro cognitivo y diabetes, se habla de una relación clara que implica la presencia de complicaciones crónicas generadas por la diabetes, principalmente las alteraciones micro y macrovasculares como causantes del deterioro cognitivo, sin embargo no hay estudios realizados con la valoración directa de la vascularidad cerebral. En varios estudios longitudinales realizados, han asociado a la diabetes mellitus tipo 2 con el desarrollo de deterioro cognitivo y demencia, relacionado también con la edad.^{29, 30.}

En nuestro estudio, observamos que a los pacientes a los cuales se les realizó doppler transcraneal, hubo una clara relación estadísticamente significativa entre el deterioro cognitivo y la presencia de alteración microvascular ($p < 0.001$), encontrando que a mayor deterioro cognitivo mayor alteración en la circulación cerebral, lo que refuerza y confirma la hipótesis acerca de la relación entre ambas. También en el análisis realizado se intentó separar la edad de la pulsatilidad cerebral para poder relacionar directamente esta última con el deterioro cognitivo, sin embargo, lo que encontramos es que a mayor edad aumenta la pulsatilidad, es decir la rigidez de las arterias, lo que condiciona mayor deterioro cognitivo. Esto traduce que el deterioro cognitivo se encuentra relacionado con aumento en la rigidez de las arterias (pulsatilidad) que puede ser generado por la micoangiopatía causada por la diabetes y por la edad de los pacientes. En cuanto a la evaluación de la reactividad, la tendencia es una disminución de la misma en casos de pacientes con deterioro cognitivo, sin embargo la muestra se queda como limitante para poder encontrar una relación significativa entre ambas.

De acuerdo al estudio "*Cognition and diabetes: a lifespan perspective*"²⁹. En el cual mencionan las alteraciones cognoscitivas más frecuentes en pacientes con diabetes tipo 2, mencionan que el deterioro es principalmente a nivel psicomotor, funciones ejecutivas, aprendizaje y memoria, en el análisis por edad describen la presencia de deterioro, inclusive, en los menores de 60 años.

Dentro de los resultados obtenidos en la población estudiada por nosotros, encontramos que; de acuerdo al cognistat y mini mental corregido para escolaridad, las alteraciones más frecuentes fueron a nivel memoria y construcción (funciones ejecutivas), obteniendo de esta forma resultados similares al estudio citado previamente, y en la población estudiada, inclusive en el grupo más joven (menores de 55 años) ya observamos deterioro cognitivo, con una clara tendencia a empeorar con el paso de la edad, aunque el tiempo de evolución es estadísticamente significativo para la presencia de deterioro cognitivo. Sin embargo en las pruebas de regresión logística para valorar si el índice de reactividad cerebral, la edad o el tiempo de evolución son más importantes para la presencia de deterioro cognitivo, la edad continua siendo la principal determinante, lo cual genera un sesgo difícil de controlar.

Sin embargo es importante mencionar que dentro del grupo de 40 a 50 años, el total de pacientes con deterioro es de aproximadamente el 60% hallazgo importante, puesto que no es esperado encontrar ese porcentaje de deterioro en ese rango de edad dentro de una población sana²⁹, lo que nos lleva a la necesidad de aumentar la muestra de pacientes pero de menos de 65 años y evaluar en ellos el deterioro y la reactividad cerebral.

En cuanto a las variables cuantitativas estudiadas, encontramos que, el control de la diabetes, dado por la Hb1ac no influye en la presencia de deterioro cognitivo, sin embargo solo se tomó la última determinación del paciente, por lo que, en el estudio realizado no podemos realmente valorar si existe o no un adecuado control a largo plazo en pacientes que generan alteraciones cognoscitivas, o cambios en la microcirculación cerebral, se requiere de ampliar la muestra y seguimiento del control a largo plazo para valorar la influencia descrita.

En cuanto a las cifras de triglicéridos se observa una clara tendencia, aunque no fue significativa, en aumento de las cifras de triglicéridos y el aumento de deterioro cognitivo. En cuanto las HDL no hay una tendencia ni cambios influyentes. En cuanto al colesterol LDL, contrario a lo que se encuentra en la literatura, acerca del control del LDL en pacientes con diabetes, el cual debe ser menor de 80, en los resultados analizados por nosotros, encontramos que a

menor cifras de colesterol LDL mayor deterioro cognitivo, siendo la tendencia a tener un colesterol LDL menor de 100 mayor deterioro cognitivo. Este resultado al ser paradójico con lo descrito, es importante ampliar la muestra y el estudio para realizar un análisis posterior.

En cuanto al uso de insulina en estos pacientes, aunque no hay un resultado estadísticamente significativo si podemos observar que los pacientes con uso de insulina presentaron menor deterioro cognitivo que los pacientes que no usaron insulina, lo cual nos hace pensar que la insulina puede ser un factor protector y su uso disminuye el riesgo o el tiempo de presentación de complicaciones microvasculares y por lo tanto del deterioro cognitivo.

De las complicaciones propias de la diabetes la única que presenta una relación significativa es la oftalmopatía, lo cual se explica debido a que es una complicación que implica la alteración microvascular, por lo tanto el que haya oftalmopatía, indirectamente traduce afección de pequeño vaso en el organismo incluyendo el cerebro, lo cual, confirma la hipótesis de afección vascular en pacientes con deterioro cognoscitivo. Es por eso que lo esperado es que pacientes con afección cognoscitiva por afección microvascular también tengan afección microvascular en otras partes como en ojo.

CONCLUSIONES.

Existe una alta prevalencia de deterioro cognoscitivo en el grupo de pacientes estudiados, el 56.1% presentó algún tipo de alteración en las pruebas, independientemente del grupo de edad. 24% presentó un deterioro importante. De acuerdo al cognistat la mayor afección en estos pacientes fue en cuanto a la memoria y la capacidad de construcción.

La pulsatilidad y la reactividad cerebrovascular se vio afectada en estos pacientes, con resultados estadísticamente significativos, lo que confirma la hipótesis que la micoangiopatía cerebral influye para el desarrollo del deterioro cognitivo.

La presencia de oftalmopatía diabética se relaciona significativamente con la presencia de deterioro cognitivo, lo que confirma de una forma indirecta la presencia de afección microvascular.

La evolución de la diabetes presenta una clara relación con el deterioro cognitivo, a mayor tiempo de evolución mayor deterioro, lo cual también se relaciona con otras complicaciones.

Sin embargo la edad sigue siendo un factor determinante para el desarrollo del deterioro cognoscitivo.

BIBLIOGRAFIA.

1. Secretaria de Gobernación, <http://www.dof.gob.mx/documentos/3868/Salud/Salud.htm>
2. Aguilar C, Velásquez O, Gómez-Pérez F, et al. Characteristics of patients with type 2 Diabetes in México. *Diabetes Care* 2003;26: 2021- 2026.
3. Dirección General de Información y Evolución del Desempeño, Secretaría de Salud: Estadísticas de mortalidad en México: muertes registradas en el año 2001. *Salud Pública de México* 44:565- 576, 2003.
4. King H, Aubert RE, Herman WH: Global burden of diabetes, 1995- 2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21:1414-1431, 1998.
5. MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennet PH: Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20- 74yr, *Diabetes* 36:523-534, 1987
6. Strachan M, Deary I, Ewing F, Frier B: Is type 2 diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction?, *Diabetes Care* 20: 438- 445, 1997.
7. Miles WR, Root HF: Psychology tests applied to diabetic patients, *Diabetes*
8. Reaven GM, Thompson LW MD. Nahum D PhD: relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients, *Diabetes Care* 13: 1, 16- 21, 1990.
9. Lovestone S PhD, diabetes and dementia is the brain another site of end organ damage?, *neurology*, 53: 1907-1909, 1999.
10. Ott,A, Stolk, Van Harskamp. Hofman A: diabetes mellitus and the risk of dementia the Rotterdam study, *Neurology*; 53: 1937-1947, 1999.
11. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL: Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease an decline in cognitive function. *Arch Neurol*; 61;5 may 661-666, 2004
12. Fontbonne A, Ducimetiere P, Berr C: changes in cognitive abilities over a 4 year period are unfavorably affected in elderly diabetic subjects, *diabetes care*, 24: 366- 370, 2001
13. Grodstein F, Wilson RS, Chen J, Manson JE: tyoe 2 diabetes and cognitive function in community – Dwelling elderly women. *Diabetes care*. 24, 6, 1060-1070, 2001

14. Barinagarrementeria F, Cantú C. Enfermedad vascular cerebral; Editorial Manual Moderno (primera edición); México, DF., 2003.
15. Aaslid R, Nærmark T-M, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocities in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57:769-774.
16. Kontos HA. Validity of cerebral arterial blood flow calculations from velocity measurements. *Stroke* 1989;20:1-3.
17. Ley-Pozo J, Ringelstein EB. Noninvasive detection of occlusive disease of the carotid siphon and middle cerebral artery. *Ann Neurol* 1990;28:640-647.
18. Cantú C, Villarreal J, Soto JL, Barinagarrementeria F. Cerebral cysticercotic arteritis: detection and follow-up by transcranial Doppler. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:2-7.
19. Babikian VL, Feldmann E, Wechsler LR, et al. Transcranial Doppler ultrasonography: year 2000 update. *J Neuroimaging* 2000;10:101-115.
20. Droste DW, Dittrich R, Kemeny V, et al. Prevalence and frequency of microembolic signals in 105 patients with extracranial carotid artery occlusive disease. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:525-528.
21. Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, et al. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial Doppler monitoring. *Stroke* 2000;31:610-614.
22. Adams R, Mckie V, Nichols F, et al. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 1992;326:605-610.
23. Muller M, Schimrigk K. Vasomotor reactivity and pattern of collateral blood in severe occlusive carotid artery disease. *Stroke* 1996;27:296-299.
24. Widder B, Kleiser B, Krapf H. Course of cerebrovascular reactivity in patients with carotid artery occlusions. *Stroke* 1994;25:1963-1967.
25. Kleiser B, Widder B. Course of carotid artery occlusions with impaired cerebrovascular reactivity. *Stroke* 1992;23:171-174.
26. Vernieri F, Pasqualetti P, Passarelli F, et al. Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity. *Stroke* 1999;30:593-598.
27. Ringelstein EB, Weiller C, Weckesser M, Weckesser S. Cerebral vasomotor reactivity is significantly reduced in low-flow as compared to thromboembolic infarctions: the key role of the circle of Willis. *J Neurol Sci* 1994;121:103-109.

28. Hartl WH, Janssen I, Fürst H. Effect of carotid endarterectomy on patients of cerebrovascular reactivity in patients with unilateral carotid artery stenosis. *Stroke* 1994;25:1952-1957.
29. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, et al. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 2000;283:2122-2127.
30. Bakker SL, de Leeuw F-E, de Groot JC, et al. Cerebral vasomotor reactivity and cerebral white matter lesions in the elderly. *Neurology* 1999;52:578-583.
31. Lee K, Sohn YH, Baik JS, et al. Arterial pulsatility as an index of cerebral microangiopathy in diabetes. *Stroke* 2000;31:1111-1115.
32. Biessels J.G, Deary I, Ryan M.C. Cognition and diabetes: a lifespan perspective, *Lancet neurol*;7:184-190.