

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez
Residencia de Geriátría

DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y MEMORIA EN MAYORES DE 65
AÑOS DE EDAD, QUE SON PARTE DEL ESTUDIO CEGENED, PERIODO
SEPTIEMBRE 2014- JULIO 2015



Tesis de pos grado para optar por el título de especialista en:

GERIATRIA

Sustentante:

Dra. Ruth Yanilsa Familia Núñez

Asesor Clínico:

Dr. Martín Medrano

Asesora Metodológica:

Dra. Claridania Rodríguez

Los conceptos emitidos en la presente tesis de pos grado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante del mismo.

Distrito Nacional: 2018

Tabla de contenido

AGRADECIMIENTOS.....	iv
DEDICATORIAS.....	vi
RESUMEN ANALITICO.....	vii
CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN.....	8
1.1 Antecedentes.....	9
1.2 Importancia y justificación	14
1.3 Planteamiento del problema	16
CAPITULO 2: OBJETIVOS.....	18
2.1 Objetivo principal:	18
2.2 Objetivos específicos:	18
CAPITULO 3: MARCO TEORICO DE REFERENCIAS	19
3.1 Diabetes mellitus. Generalidades.....	19
3.2 Envejecimiento.....	23
3.3 Envejecimiento cerebral.....	24
3.3.1 Cambios fisiológicos del cerebro por envejecimiento físico y funcional	25
3.4 Funciones intelectuales superiores.....	31
3.5 Envejecimiento cognitivo	36
3.5.1 Velocidad de procesamiento	37
3.5.2 Memoria	37
3.5.3 Funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas	40
3.5.4 Lenguaje	42
3.5.5 Atención y funciones ejecutivas	46
3.6 Memoria:	49
3.6.1 Memoria y procesos ejecutivos en mayores	49
3.6.2 Memoria a largo plazo: Memoria implícita y memoria explícita	52
3.7 Evaluación de funciones cognitivas	54
3.7.1 Selective Reminding test.....	54
3.8. Diabetes y función cognitiva	57
3.9 Estudio CEGENED.....	60
CAPITULO 4: DISEÑO METODOLÓGICO.....	61

4.1 Tipo de Estudio	61
4.2 Población y Muestra	61
4.3. Criterios de inclusión:	61
4.4 Criterios de exclusión	61
4.5 Procedimiento de recolección de la información	62
4.6 Procesamiento de datos	63
4.7 Plan de análisis	64
4.8 Principios Éticos	64
CAPITLO 5: PRESENTACION Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS	67
DISCUSION	79
CONCLUSIONES	84
REFERENCIAS BLIOGRAFICAS	86
ANEXOS	92

AGRADECIMIENTOS

Gracias a papa Dios por darme la vida, fuerza, salud y perseverancia para andar en este difícil camino.

A mis padres:

Mami: Yanet Núñez la mujer de mi inspiración, mi orgullo, mi mejor amiga, mi paño de lágrimas, mi timón, mi fortaleza, el ser de mis consultas.

Papi: Santiago Familia quien día a día me llevo a mis centros de estudio desde que tengo memoria, fomento en mi la lectura, los bueno principios, el análisis.

No conozco palabras suficientes para agradecer a los seres que me dieron la vida, dedicaron su vida en hacer la mía una mejor, se empeñaron desde el vientre hasta el día de hoy en convertirme en una mujer de bien.

Gracias por amarme a pesar de mis errores, por ayudarme a levantarme cada mañana para que yo pudiera alcanzar mis metas, por guiarme, cuidarme, servir de soporte de mi vida y ser la fuente de mi inspiración.

A mi compañero de vida:

Iván García mi pedazo de cielo, gracias por brindarme tu ayuda incondicional y así alivianar mi carga en todo momento, por hacer esta andanza más fácil y llevadera. Por quererme a pesar de todo, por creer en mí. Por tu deseo y disposición en proveerme de todo lo que está a tu alcance para que yo pueda ver materializadas mis metas.

A mis hermanos:

Yaritza, Abdiel y Yeuri mis permanentes aliados, gracias por acompañarme, tenerme paciencia y comprensión en este andar.

A mis abuelos:

Juana Colon, Alida Rosado, Emilio Núñez por estar siempre disponibles para cuidarme, escucharme, brindarme su experiencia, ser un ejemplo de perseverancia. Por estar ahí en todo momento.

A mis teas:

Yaquelin Núñez mi otra madre, mi amiga, quien me enseñó que la determinación y la constancia son parte del éxito.

Margarita Rosado un ser de corazón puro, quien sembró en mí el interés y el amor por los envejecientes, quien trabajó arduamente con determinación por el bienestar de ellos, quien se dedicó en cuerpo y alma aun hasta el final de sus días por mejorar la calidad de vida de los envejecientes de la comunidad de Cierra Prieta.

A mis maestros:

Los doctores Martin Medrano, Danilo Romano, Anny Meran, Carlos Madera, Gloria Garcia.

Gracias por brindarme sus conocimientos, experiencia, tiempo y por dedicarse cada día a instruirme en este camino.

A mis compañeras de residencia:

Yarissa Gelabert y Priscila Santana por acompañarme, ayudarme en las buenas y en las malas.

DEDICATORIAS

A mi hermosa familia.

RESUMEN ANALITICO

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña

DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y SU INFLUENCIA EN LA MEMORIA EN MAYORES DE 65 AÑOS.

Dra. Ruth Familia, Dr. Martín Medrano, Dra. Claridania Rodríguez

Objetivo: Evaluar la memoria en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, mayores de 65 años del estudio CEGENED.

Métodos: Se recopiló la información contenida en la base de datos del estudio CEGENED, que fue longitudinal de tipo cohorte de base poblacional. La muestra estuvo constituida por un total de 184 personas, en donde actualmente solo se contó con 179 participantes. Del total inicial 148 participantes residían en la zona sur y 36 en otra zona de la ciudad que fueron entrevistados y evaluados en el Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez. Se estratificó por su parte los grupos etarios de: 65-74 años, 75- 84 años y 85 años y más.

Resultados: En los 43 pacientes con antecedentes de Diabetes Mellitus tipo 2 se les realizaron varias pruebas de la memoria. Se encontraron alteradas en 7 de los que se les realizó Total Recall, representando el 16.27%. En la prueba Delayed Recall 4 pacientes que equivalen al 9.30%, en la prueba de Delayed Recognition al 4.65%, es decir 2 pacientes, y en 27 pacientes para el 62.79% de los que fueron sometidos a la prueba Benton Recognition.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes diabéticos del estudio presentaron alteración de las pruebas de memoria, con especialidad en la prueba de Benton, tanto para los pacientes con diagnóstico previo 62.79%, como los pacientes diagnosticados durante el estudio por medio de la realización de hemoglobina glucosilada con un 64.93 % de alteración de dicha prueba.

Palabras claves: *adultos mayores, deterioro memoria, Diabetes Mellitus.*

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN

El envejecimiento "normal" se ha asociado con unos leves cambios de las funciones cognitivas es el llamado Trastorno o Déficit Cognitivo Asociado a la Edad (DCAE). No sabemos mucho de su comportamiento, pero creemos que no es adecuado atribuir a sujetos ancianos sanos presuntas declinaciones cognitivas "normales", parece que no es normalidad, sino enfermedad, por lo que es importante investigar aquellas variantes fenotípicas y cognitivas y los factores de riesgo que pueden ser indicadores precoces de enfermedad. (1)

El deterioro cognitivo se considera una posible consecuencia de la diabetes. Algunas investigaciones han estudiado la diabetes como factor de riesgo en el declive cognitivo y sobretodo en la Demencia tipo Alzheimer. Las dificultades se han registrado en el lenguaje verbal, la memoria, la atención, las funciones ejecutivas, la eficacia psicomotora, etc. (1)

Las patologías de la memoria se desarrollan durante años antes de hacerse notar los síntomas y deficiencias. Identificar los factores de riesgo modificables que actúan en las primeras etapas de la vida pondrá de manifiesto, probablemente, el gran potencial a la hora de reducir de forma eficaz la carga de demencia en las décadas posteriores mediante esfuerzos de prevención primarios y secundarios⁷. Mantener la salud cognitiva en la vejez es una prioridad de salud pública, ya que la población de personas mayores crece a un ritmo sin precedentes. (2)

La DM tipo 2 y la demencia son dos de las afecciones más comunes en los ancianos³. La DM tipo 2 se ha asociado con cambios cognitivos moderados, afectando principalmente al aprendizaje, a la memoria, a la flexibilidad y velocidad mental⁸. Se ha demostrado que la tasa de pérdida de la memoria se acelera en las personas mayores con DM tipo 2 (3)

La asociación entre la DM tipo 2 y estos modestos cambios en la cognición está ahora bien establecida, sin embargo, la relación entre la DM tipo 2 y la demencia es un área de controversia .1

1.1 Antecedentes

Ding J, et al (Norteamérica, 2011); desarrollaron una investigación con la finalidad de identificar la asociación entre la presencia de Diabetes Mellitus tipo 2 y la aparición de deterioro cognitivo, por medio de un estudio retrospectivo seccional transversal en el que se incluyeron a 1046 pacientes con edades entre 60 a 75 años, todos ellos con Diabetes Mellitus tipo 2; a quienes se les aplicó 7 pruebas cognitivas (Digit Symbol Test, Borkowski Verbal Fluency Test, Mini-Mental State Examination, etc.), observando que la comorbilidad retinopatía diabética, se asoció de manera significativa con menor fluencia verbal ($p < 0.05$); flexibilidad mental ($p < 0.05$); y velocidad de procesamiento mental ($p < 0.05$); en comparación con los pacientes sin retinopatía diabética. (4)

Feil D, et al (Reino Unido, 2012); llevaron a cabo un estudio con el objetivo de precisar la influencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 en relación con el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo por medio de un estudio seccional transversal retrospectivo en el que se incluyeron a 1398 pacientes diabéticos mayores de 60 años, a quienes se le aplicó mini-mental test versión telefónica; observando que el grupo de pacientes con peor adherencia al control metabólico óptimo presentó porcentajes de deterioro cognitivo significativamente mayores que el grupo de pacientes diabéticos que alcanzó el objetivo de control glucémico ($p < 0.05$)(5)

Marseglia A, et al (Italia, 2016); desarrollaron una investigación con la finalidad de precisar la influencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 en relación con la aparición de deterioro cognitivo en pacientes adultos, por medio de un estudio prospectivo seccional transversal en el que se incluyeron a 2305 pacientes mayores de 60 años y a quienes se les aplicó 10 pruebas cognitivas (MMSE, digit cancellation, pattern comparison, etc.) valoradas periódicamente y en quienes la prevalencia de Diabetes Mellitus fue de 8.5%; observando que la condición de diabetes se asocia de manera significativa con menor velocidad de percepción, fluencia verbal y memoria a corto plazo. (6)

Downer B, et al (India, 2016); desarrollaron un estudio con el objetivo de precisar la influencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 respecto a la aparición de deterioro cognitivo en pacientes adultos, por medio de un estudio retrospectivo seccional transversal en el que se incluyeron a 1033 pacientes mayores de 60 años, a quienes se le aplicó Cross-Cultural Cognitive Examination de los cuales fueron clasificados en función del diagnóstico de diabetes mellitus; encontrando una asociación significativa respecto a la presencia de este desorden endocrinológico y el desarrollo de deterioro cognitivo severo (OR 2.70, IC 95% 1.39-5.32, $p < 0.05$); sin embargo esta tendencia no se corroboró respecto al deterioro cognitivo moderado o leve ($p > 0.05$). (7)

Cheng et al. Recopila los grandes estudios longitudinales en un meta-análisis el año 2012, obteniendo datos que resumen la situación con respecto a este tema en la literatura actual. Su trabajo tiene la virtud de hacer una diferenciación por patologías (DCL), demencia por Enfermedad de Alzheimer (EA) y demencia vascular (DV), pudiendo estudiar las relaciones por separado. Sobre la relación con la EA, la literatura no es consistente en entregar un veredicto con respecto al papel de la DM tipo 2 como factor de riesgo. Sin embargo, al aunar los estudios que fueron seleccionados, la DM emergió como un factor de riesgo para EA, confiriéndole a los diabéticos un riesgo relativo de 1,46 (95% CI: 1,20– 1,77) según un modelo de efectos aleatorios y un riesgo relativo de 1,54 (95% CI: 1,40–1,70) en uno de efectos fijos, en relación a los sujetos no diabéticos para desarrollar EA. (8)

Al estudiar la relación con DV existe más consenso con respecto a considerar a la DM como un factor riesgo. Los datos de los estudios combinados reportan que, en relación a los no diabéticos, los sujetos diabéticos tienen un riesgo relativo de 2,49 (95% CI: 2,09–2,97) y de 2,48 (95% CI: 2,08–2,96) según un modelo de efectos aleatorios y uno de efectos fijos, respectivamente. Al analizar la relación con DCL se seleccionaron dos estudios (2, 3). Éstos establecían que el riesgo relativo que otorgaba la DM era de 1,22 (95% CI: 1,00–1,45) y de 1,21 (95% CI: 1,02–1,45) según modelos de efectos aleatorios y de

efectos fijos, respectivamente. Sin embargo, es relevante destacar que al sumar los sujetos de ambos estudios sólo se alcanza uno de 393 diabéticos para 2091 controles (9).

Por otro lado, se ha intentado determinar el perfil neurocognitivo propio del deterioro asociado a DM a través de múltiples estudios primarios. El 2014 **Monette et al** publica un meta análisis de los estudios realizados posterior al año 2000, configurando dicho perfil. Se recopilaron datos referentes a 10 dominios cognitivos evidenciándose alteraciones en todos ellos en relación a los controles. Los más afectados eran: la velocidad de procesamiento de la información, viéndose más comprometida en tareas motoras que verbales, y la velocidad motora (10).

Cerezo et al, en el 2013, hicieron un trabajo es ofrecer una revisión actualizada de las principales dificultades cognoscitivas que se presentan en la Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y su asociación con factores relacionados con la adherencia terapéutica propuestos por la Organización Panamericana de la Salud para las enfermedades crónicas. En el aspecto cognoscitivo, se ha reportado que la DM2 es un factor de riesgo para desarrollar deterioro cognoscitivo leve y que la cronicidad de esta condición, asociada a hipertensión, a un control glicémico inadecuado y a complicaciones macrovasculares aumenta la posibilidad de desarrollar demencia vascular. Las habilidades cognoscitivas más referidas como afectadas son memoria verbal y de trabajo, fluidez verbal, atención, planificación mental y velocidad psicomotora, las cuales se han relacionado con el funcionamiento de estructuras frontales, temporales e hipocámpicas, que en la DM2 también se encuentran comprometidas. Se concluye que a pesar de que se han identificado algunos factores de riesgo de las deficiencias cognoscitivas en la DM2, es importante que se determine cómo interactúan y en qué grado influyen estos factores en el rendimiento cognoscitivo global y en funciones específicas en esta población. (11)

Miranda-Félix et al, en su Revisión Sistemática de Relación del Control Glucémico, Función Cognitiva y las Funciones Ejecutivas en el Adulto Mayor con Diabetes Tipo 2. Mostraron relación del control glucémico con las funciones ejecutivas en participantes > de 65 años de edad con DT2, y se excluyeron los estudios con participantes que presentaran algún diagnóstico relacionado con demencia. En total se analizaron 11 estudios). El número de participantes con DT2 incluidos en los estudios varió desde 1398 a 40 participantes por estudio. Los resultados revelan el impacto que tiene el deterioro cognitivo en el desarrollo de las funciones ejecutivas del AM con DT2. Los estudios analizados demostraron que los niveles de glucosa ocasionan un deterioro cognitivo. Además, el deterioro cognitivo se asocia con un déficit en las actividades de cuidado lo cual repercute en el control glucémico. Sin embargo, otros estudios mostraron que la capacidad cognitiva afecta la capacidad de los individuos para llevar a cabo el control glucémico, y el control glucémico deficiente, a su vez deteriora la función cognitiva, especialmente en la dieta y el ejercicio (12)

Lingning Huang et al, hicieron un estudio para evaluar la relación entre el grado de hiperglucemia y el estado cognitivo en diabéticos ancianos no dementes. Entre enero de 2013 y diciembre de 2014, 1174 pacientes geriátricos con diabetes tipo 2 se inscribieron en el estudio (579 hombres; edad \geq 60 años; de Fuzhou, Fujian, China). La función cognitiva se midió con el Mini Examen del Estado Mental (MMSE) y Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Se observó una asociación ajustada por edad entre los niveles de A1C y los puntajes en dos pruebas cognitivas (MMSE y MoCA) estadísticamente significativa. Específicamente, un valor de A1C un 1% más alto se asoció con una puntuación MMSE inferior de 0,21 puntos (95% CI; compare -0.11to -0.28; $P < 0.0001$), así como un 0.11- señale un puntaje de MoCA más bajo (IC del 95%; compare -0.10 a -0.38; $P < 0,0001$). Los niveles más altos de A1C no fueron significativamente asociado con puntajes más bajos en las pruebas MMSE y MoCA después ajustando para todas las variables. No se encontró una correlación significativa encontrado entre las dos variables en pacientes mayores de 80 años de edad (n

= 215; OR = 1.019; IC del 95% = 0.968-1.099; p = 0.251). La evidencia sugiere fuertemente que la hiperglucemia crónica se asocia con una disminución de la función cognitiva en pacientes ancianos con diabetes tipo 2. para pacientes geriátricos mayores (edad ≥ 80 años), no existe una correlación entre los niveles de A1c y la función cognitiva. En conclusión, el presente estudio confirmó que la hiperglucemia crónica parece estar asociado de forma independiente con la función cognitiva en pacientes ancianos no demenciados con tipo 2 diabetes. En pacientes geriátricos mayores (edad ≥ 80 años), la relación entre A1c y la función cognitiva se debilitó. Esta sugerencia que el daño cognitivo ocurre antes de este período de tiempo, y terapias dirigidas a prevenir el deterioro cognitivo y la demencia debe dirigirse proactivamente a los diabéticos ancianos en sus años sesenta y setenta. (13)

E. van den Berg et al, llevaron a cabo un estudio que tuvo como objetivo proporcionar detalles e información sobre la evolución de los decrementos cognitivos en diabetes tipo 2 a lo largo del tiempo. 68 pacientes con diabetes tipo 2 y 38 controles emparejados por edad, sexo se les realizó un elaborado examen neuropsicológico en 2002-2004 y nuevamente en 2006-2008, incluidas 11 tareas que cubren cinco dominios cognitivos. Determinantes vasculares y metabólicos. Entre los resultados cabe destacar que los pacientes con diabetes tipo 2 mostraron moderada disminuciones en la velocidad de procesamiento de la información (diferencia de medias) en puntajes z [IC 95%] -0,37 [-0,69, -0,05]) y atención y funciones ejecutivas (-0.25 [-0.49, -0.01]) en comparación con los controles tanto en la línea de base como en los 4 años examen de seguimiento. Después de 4 años, ambos grupos mostraron una disminución en el razonamiento abstracto (-0.16 [-0.30, -0.02]) y atención y funcionamiento ejecutivo (-0.29 [-0.40, -0.17]), pero no había evidencia de un deterioro cognitivo acelerado en los pacientes con diabetes tipo 2 en comparación con controles (todos $p > 0.05$). En conclusión, en pacientes no dementes con diabetes tipo 2, los decrementos cognitivos son de tamaño moderado y el deterioro cognitivo durante 4 años se encuentra en gran parte dentro del rango de lo que se puede ver en el envejecimiento normal. Aparentemente, los cambios cognitivos

relacionados con la diabetes se desarrollan lentamente en un período prolongado de tiempo (14)

1.2 Importancia y justificación

Considerando que la Diabetes Mellitus es una causa importante de morbilidad en el paciente adulto mayor; asimismo es responsable de discapacidad funcional e incluso devenir en determinadas circunstancias en desenlace fatal a raíz de patologías agudas intercurrentes propiciadas por su instauración; la memoria a su vez es parte de las funciones neurocognitivas superiores más importantes, ya que permite al ser humano retener y recordar hechos pasados, los cuales pueden ser utilizados como vivencias personales, detalles de la vida diaria. Recordar cómo realizar actividades desde simples y básicas hasta instrumentales y avanzadas forma parte del día a día, pero que pasaría si esto no fuera posible con la misma agilidad ni exactitud que antes. (15)

Dicho esto resulta de interés documentar la presencia de todas las condiciones asociadas a estas, puesto que ello permitirá caracterizar de manera más precisa el riesgo del paciente geriátrico de desarrollar trastornos de memoria; más aún cuando la características de interés la constituya una patología potencialmente modificable por medio por medio de intervenciones terapéuticas como lo es la Diabetes Mellitus tipo 2; habiéndose descrito evidencia epidemiología y experimental de tal asociación en otras poblaciones y su relevancia clínica por medio de estudios de intervención; creo necesario valorar la interacción de estas variables en nuestro contexto poblacional, dado que dichos hallazgos tienen implicaciones importantes para el diseño de políticas de salud que consideren la identificación de los individuos en riesgo y el establecimiento de medidas de intervención para la diabetes, mejorando la calidad de vida, además no hemos identificado estudios similares en nuestra localidad por ende nos planteamos realizar la presente investigación.

Los estudios previos sobre la relación entre la Diabetes Mellitus y el funcionamiento cognitivo se han centrado fundamentalmente en el aprendizaje y la memoria explícita, en la resolución de problemas y en la velocidad de procesamiento.

Sin embargo, apenas se ha estudiado si la memoria implícita, evaluada a través del priming de repetición, se encuentra preservada en estos pacientes. Por lo que sabemos, la única excepción es el estudio de Asimakopoulou (10) en el que participó un grupo con diabetes tipo 2 y un grupo control (no diabético). En el estudio se incluyeron tareas de memoria implícita como parte de la evaluación del funcionamiento cognitivo, encontrando que este tipo de memoria parece estar preservada en pacientes diabéticos.

La diabetes está asociada con un incremento del riesgo de demencia en la vejez. Con la atrofia corticosubcortical moderada, un aumento paulatino de las hiperintensidades en la sustancia blanca, y deficiencias en la conducción de señales en el SNC en la diabetes tipo 1 y 2 que dan lugar a la llamada "encefalopatía diabética", caracterizada por un enlentecimiento progresivo y por déficits cognitivos clínicamente significativos paralelos a cambios neurofisiológicos en el cerebro (16).

"Si nuestras memorias fueran perfectas y no fallaran nunca en los momentos de necesidad, probablemente no sentiríamos el menor interés por ellas. "

Cofer.

1.3 Planteamiento del problema

La diabetes es una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia de los últimos 20 años. La Organización Mundial de la Salud estimó que para el año 2000 habrían 171 millones de diabéticos en el mundo y para el año 2030 habrá 370 millones, lo que supone un aumento del 114 %. Estudios norteamericanos estimaron que para el año 2000, 1 de cada 3 recién nacidos desarrollará diabetes a lo largo de su vida, por lo cual algunos investigadores sugieren que la diabetes se puede considerar como una epidemia. (17)

Actualmente la diabetes se distribuye en todo el mundo, pero con mayor prevalencia en los países desarrollados. Ya son conocidos los síntomas y repercusiones físicas de esta enfermedad, pero un nuevo estudio agrega evidencia de que las complicaciones con la diabetes se extienden hasta el cerebro, causando pérdida en la memoria, atención y otras funciones cognitivas.

La consecuencia de la diabetes en la memoria y demás procesos cognitivos ha sido ampliamente descrita. En mayo del año 2013 un grupo de investigadores de la Universidad de Washington publicaba los resultados de un estudio en el que demostraba cómo los niveles elevados de azúcar en sangre contribuían a una mayor formación de placas amiloides; uno de los biomarcadores principales de la enfermedad de Alzheimer. (18)

Ahora otra investigación viene a aportar nuevas evidencias de la relación entre diabetes y deterioro cognitivo. Científicos de Harvard Medical School en Boston concluyeron que en solo dos años de padecer diabetes tipo II el flujo sanguíneo en el cerebro se ve afectado y como consecuencia se produce un deterioro cognitivo. Los resultados fueron publicados este 8 de julio del 2015 en la revista Neurology. (19)

Como resultado encontraron que los participantes con diabetes tipo II experimentaron una reducción de la capacidad de regular el flujo sanguíneo en el cerebro y obtuvieron peores puntuaciones en los test para medir las funciones

cognitivas. En promedio las puntuaciones de los test disminuyeron un 12%, de 46 a 41 puntos, mientras que en las personas sin diabetes la puntuación se mantuvo en 55 puntos. El flujo sanguíneo disminuyó entre los enfermos de diabetes tipo II en un 65%. (20)

La DM constituye una enfermedad sistémica que se relaciona con daño en distintos órganos blanco. Sin embargo, la literatura no ha logrado ser categórica en clasificar al cerebro como uno de ellos. La presente revisión muestra que existe suficiente evidencia para poder señalar al cerebro dentro de los órganos blanco de la DM. La evidencia, además, es consistente en proponer mecanismos que explican la patogenia de alteraciones cerebrales en la DM, algunos de ellos emparentados con la fisiopatología de la EA. No obstante, existen diferencias en el perfil neuropsicológico del deterioro cognitivo asociado a DM comparado con el de un paciente no diabético. El marcado enlentecimiento psicomotor y alteraciones en la atención presentes en la DM parecen traducir que es más relevante el daño cerebral global que el focal. (21)

Por otro lado, las alteraciones de la memoria han sido demostradas en grupos de pacientes diabéticos tipo I y tipo II, por lo que, en concordancia con los mecanismos fisiopatológicos presentados, se podría concluir que la patogenia está en las consecuencias que genera la DM y no las causas de la misma.

Un estudio neuropsiquiátrico, incluyendo un test neuropsicológico debe ser considerado en pacientes con historia de diabetes de larga data o historia de mal control, de la misma manera como se estudiaría otro órgano blanco. Por otra parte, es fundamental tener los aspectos en consideración, ya que podrían repercutir en la capacidad del paciente de adherir al tratamiento. En este punto parece necesitarse mayor investigación, de modo de poder dimensionar la magnitud del efecto cognitivo en el control metabólico y poder desarrollar estrategias terapéuticas acordes al paciente en particular. Por último, creemos que el incluir al cerebro en la lista de órganos blanco de la diabetes podría incluso llevar en un futuro al desarrollo de tratamientos específicos para los trastornos cognitivos asociados. (22)

CAPITULO 2: OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal:

Evaluar la memoria en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, mayores de 65 años del estudio CEGENED.

2.2 Objetivos específicos:

- Identificar los niveles de hemoglobina glucosilada pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 del estudio CEGENED.
- Clasificar la terapia farmacológica de los pacientes con diabetes Mellitus tipo 2 mayores de 65 años de edad del estudio CEGENED.
- Describir las comorbilidades asociadas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en mayores de 65 años del estudio EGENED.
- Definir el tiempo de diagnóstico de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en mayores de 65 años del estudio CEGENED.

CAPITULO 3: MARCO TEORICO DE REFERENCIAS

3.1 Diabetes mellitus. Generalidades

La Diabetes Mellitus corresponde a un grupo de enfermedades metabólicas de etiología y clínica heterogéneas, que presentan hiperglucemia como resultado de defectos en la secreción de insulina, la acción de la misma, o ambas. Se caracteriza por un trastorno en el metabolismo de los hidratos de carbono, en el cual la glucosa no puede ingresar en las células del organismo para su utilización, por lo tanto, permanece a nivel sanguíneo en elevadas concentraciones^{1, 2}.

La prevalencia de la Diabetes Mellitus está aumentando rápidamente como resultado del envejecimiento de la población, la urbanización y el inadecuado estilo de vida de las personas. La Diabetes Mellitus tipo 2 se ha catalogado incluso como una pandemia y se espera para el año 2030 tener 366 millones de personas afectadas por la enfermedad incluyendo las morbilidades asociadas ^{3,4}.

La Diabetes Mellitus tipo 2, constituye cerca del 85 al 95% del total de la población diabética en los países desarrollados y el porcentaje aún es mayor en países en vías de desarrollo; esta enfermedad se caracteriza por la producción insuficiente o resistencia a la insulina, actualmente constituye una condición muy prevalente entre las personas maduras y es una patología de elevada morbimortalidad ^{5, 6,7}.

Para el diagnóstico de la Diabetes Mellitus tipo 2 según los criterios de la ADA 2018:

- Glucosa en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl (no haber tenido ingesta calórica en las últimas 8 horas) o glucosa plasmática a las 2 horas de igual o mayor a 200 mg/dl durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La prueba deberá ser realizada con una carga de 75 gramos de glucosa disuelta en agua.
- hemoglobina glucosilada mayor o igual a 6.5%. Esta prueba debe realizarse en laboratorios certificados de acuerdo a los estándares A1C

del DCCT. O pacientes con síntomas clásicos de hiperglicemias o crisis hiperglucemias con una glucosa el azar mayor o igual a 200 mg/dl. (23)

Entre las complicaciones de la Diabetes Mellitus tenemos a las microvasculares y a las macrovasculares; dentro de las microvasculares se presenta la Neuropatía Autonómica que es el resultado del control glucémico inadecuado y se encuentra asociada a la mortalidad de origen cardiovascular, de igual manera se asocia a la presencia de retinopatías, nefropatías y por último a la neuropatía periférica 10, 11.

Las complicaciones macrovasculares son las que abarcan las arterias de mediano y gran calibre que son el resultado de alteraciones específicas de la Diabetes Mellitus y de la aceleración del proceso de arteriosclerosis; entre ellas figuran la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares y la insuficiencia arterial periférica; representando un 70-80% de las causas de muerte por complicaciones cardiovasculares¹².

Por otro lado, la causalidad de Diabetes Mellitus en relación al deterioro cognitivo no está determinada con claridad. Se postulan 2 mecanismos patogénicos: 1) el origen vascular y 2) el origen no-vascular, ligado al metabolismo del β -amiloide y proteína tau. En la primera se hace mención a la conocida condición de la Diabetes Mellitus como factor de riesgo vascular, ya que este aumenta la incidencia de infartos y micro infartos. Esto explicaría la causa en la demencia vascular, disminuyendo el umbral de acumulación necesario del metabolismo β -amiloide para generar deterioro cognitivo. Además, por esta vía aumenta también la enfermedad de sustancia blanca o leucoaraiosis¹³.

La patogenia de origen no-vascular se produce por la hiperinsulinemia 14, ya que en el encéfalo existen receptores de insulina, sobre todo en el hipocampo y corteza entorrinal¹⁵, regiones que se afectan precozmente en la demencia por Enfermedad de Alzheimer. La insulina atraviesa la barrera hematoencefálica y su infusión periférica se ha asociado al aumento de marcadores de riesgo para demencia por Enfermedad de Alzheimer¹⁶, existen diferentes mecanismos, entre ellos: Relacionan la enzima degradadora de insulina con la eliminación del metabolismo β -amiloide, por lo que un aumento de la insulina disminuye su

clearance¹⁷ Se ha propuesto que el aumento de insulina periférica, disminuye el nivel de insulina en el cerebro por una regulación hacia abajo del paso de insulina por la barrera hematoencefálica y por consecuencia disminuirá la enzima degradadora de insulina que ocasionará reducción de la eliminación de metabolito β -amiloide ^{18 3}

Por otra parte, ante el descenso de la concentración de insulina cerebral aumentan la fosforilación de la proteína tau; esto conduce a disminuir su función biológica normal, es decir desestabiliza la unión de micro túbulos, pierde la forma celular, disminuye el transporte axonal y por ende lleva a muerte neuronal¹⁹

Además, los productos finales de la glicación avanzada se acumulan en los ovillos neurofibrilares y placas amiloides del cerebro, los cuales se encuentran aumentados en los sujetos diabéticos. Su aumento se traduce en una regulación hacia arriba de sus receptores generando acumulación del metabolito β -amiloide^{20, 21}

Otro de los mecanismos relaciona a una familia de receptores de lipoproteína 1 con el transporte del metabolito β -amiloide fuera del cerebro y su posterior degradación, Este receptor se encuentra disminuido en sujetos con diabetes mellitus ocasionando aumento del metabolito β -amiloide²².

Finalmente, la hiperglicemia aumenta la producción de radicales libres por disfunción mitocondrial y reduce el poder antioxidante, produciendo inflamación, defectos en la autofagia, apoptosis o necrosis neuronal. El cerebro resulta especialmente sensible a este estrés oxidativo, dado su alta tasa metabólica²³.

El deterioro cognitivo es la pérdida o alteración de las funciones mentales, tales como memoria, orientación, lenguaje, reconocimiento visual, capacidad de juicio y otras. El deterioro cognitivo es muy común en casi todas las enfermedades mentales^{24, 25}. Estas alteraciones tienden a dificultar el desarrollo de las actividades cotidianas. Sin embargo, cuando este trastorno produce un deterioro en la conducta social, en el control emocional o en la motivación se habla de demencia ^{26, 27}.

A nivel mundial se muestra un incremento progresivo del deterioro cognitivo, con un aproximado de 4,6 millones de casos nuevos al año y se estima aproximadamente 24,3 millones de casos hoy en día. Se calcula que será el doble cada 20 años y se estima que será de 81.1 millones en el año 2040. En un estudio realizado en el Perú acerca del deterioro cognitivo en el adulto mayor se

reportó que el 46% de la población lo presenta, 4 teniendo la siguiente distribución: deterioro cognitivo leve 24%, moderado 12% y severo 10%, determinándose un 54% de la población como normal 28, 29.

Dentro del envejecimiento normal, el deterioro cognitivo se caracteriza por una disminución generalizada de las neuronas de la corteza cerebral y por aparición de placas seniles y degeneración neurofibrilar. Las células más afectadas por estos cambios son las pirámides del hipocampo, pero también se afectan las neuronas de las capas profundas de las regiones frontal y temporal. Además, están comprometidas otras regiones como: el núcleo basal de Meynert, la amígdala y el hipotálamo^{30, 31}.

El deterioro cognitivo es casi siempre el resultado de un daño directo sobre el tejido cerebral, ya que las lesiones menores suelen acompañarse de una recuperación intelectual completa. La persistencia del trastorno cognitivo es proporcional al daño cerebral ocasionado, es por eso que es importante su detección precoz^{32, 33}.

Para hacer más eficiente la evaluación de los pacientes con deterioro cognitivo, se crearon una serie de encuestas abreviadas, que se caracterizan por ser cortas, rápidas y fáciles de usar y económicas del punto de vista de salud pública ya que podrían ser aplicadas por personal no especialista entre ellas tenemos: Montreal Cognitive Assessment, Assessment Battery, Test del reloj, Fluencias verbales y el Mini-mental test³⁴.

El mini-mental state examination (MMSE), está ampliamente reconocido como eficaz en la valoración de los diferentes estadios de demencia. Tiene el inconveniente reconocido de la influencia del nivel educacional en su puntuación. Por ello debe ajustarse a la escolarización de los individuos a estudiar. No obstante, es un test rápido de realizar, mediante 6 secciones: orientación temporo-espacial, capacidad de atención y concentración, memoria, capacidad de abstracción, capacidad de lenguaje y percepción viso-espacial; cada respuesta correcta tenía el valor de un punto, para alcanzar un puntaje máximo de 30, discierne correctamente los pacientes con alteraciones cognitivas de los que no las tienen^{35, 36}. 5

3.2 Envejecimiento

El envejecimiento es un proceso universal, continuo, irreversible, dinámico, progresivo, declinante y heterogéneo, y hasta el momento, inevitable, en el ocurren cambios biopsicosociales resultante de la interacción de factores genéticos, sociales, culturales, del estilo de vida y la presencia de enfermedades.

Envejecer es probablemente la consecuencia de una serie de factores internos y externos, que interactúan sobre el organismo a lo largo del tiempo y determinan finalmente un debilitamiento del equilibrio que culmina con la muerte. El proceso del envejecimiento se trata de explicar a través de muchas teorías, dentro de ellas podemos mencionar:

- La teoría del envejecimiento programado: Según el cual los cuerpos envejecen de acuerdo a un patrón de desarrollo normal establecido en cada órgano.
- Teoría del desgaste natural: Según el cual los cuerpos envejecen de acuerdo a un patrón de desarrollo normal y a su vez se envejece debido al uso continuo.
- Teoría inmunológica: Considera que a través de los años hay disminución de la respuesta inmune ante los antígenos externos y paradójicamente un aumento de los propios.
- Teoría de los radicales libres: Que explica que en el envejecimiento hay una lesión irreversible en la célula.
- Teoría sistema: Describe el envejecimiento como el deterioro de la función del sistema neuroendocrino.
- Teoría genética: son las que más se acercan a la intimidad del proceso del envejecimiento, sostienen que en el ciclo de la réplica celular se pierde una pequeña porción de ADN hasta provocar la muerte de la célula.

A través de estas diferentes teorías nos damos cuenta que el envejecimiento es un proceso multifactorial y de ahí surge la dificultad para

abordarlo. Se sabe que el envejecimiento se debe, en gran parte, a las características genéticas del ser humano y a las de cada individuo.

Sin embargo, el envejecimiento se ve influido por el medio ambiente y por el estilo de vida según el cual cada persona hace uso, abuso y desuso de sus capacidades; ya sean físicas, psíquicas y/o sociales; de modo totalmente peculiar, dando como resultado una personalísima forma de envejecer. Estos factores: medio ambiente y estilos de vida, son modificables, y por ello se deben considerar la promoción dentro de la intervención del equipo de salud para prever un buen envejecimiento. (2)

3.3 Envejecimiento cerebral

El envejecimiento cerebral debe ser entendido dentro del contexto del envejecimiento del organismo humano en su conjunto. Las neuronas representan el sustrato morfológico de la actividad cerebral donde, además, hay otras poblaciones celulares que modulan dicha actividad. Las células gliales en sus diversas variedades y la circulación sanguínea cerebral juegan un papel fundamental en la fisiología neural. La acción de los radicales libres de oxígeno sobre determinadas biomoléculas altera la actividad neuronal, fundamentalmente, en la etapa de envejecimiento. El envejecimiento puede determinar la aparición de enfermedades neurodegenerativas. La neurodegeneración altera la función neural y se relaciona con el deterioro cognitivo. Entre las enfermedades neurodegenerativas que cursan con deterioro cognitivo progresivo que concluye en demencia se encuentra la enfermedad de Alzheimer. Un estilo de vida saludable y una potenciación de la actividad mental ayudan a incrementar la reserva cognitiva y así prevenir el riesgo de deterioro cognitivo asociado al envejecimiento.

3.3.1 Cambios fisiológicos del cerebro por envejecimiento físico y funcional

Las neuronas del sistema nervioso están afectadas por el proceso de envejecimiento y ésta afectación la vemos reflejada, entre otras acciones, en la reducción de los niveles de sensibilidad de nuestros receptores sensoriales, la pérdida del potencial motor y la disminución del nivel cognitivo que habíamos alcanzado en la etapa de adultos. El grado de disminución de estas capacidades asociadas al sistema nervioso es muy variable y cada persona presenta unos niveles diferentes a las demás (Charchat-Fichman, Caramelli, Sameshima, & Nitrini, 2005). Asimismo, los sistemas de compensación de estos deterioros son también muy diferentes en cada persona. Con el envejecimiento las neuronas pueden sufrir diversos cambios morfológicos que se observan, fundamentalmente, en el depósito de material de desecho en su citoplasma en forma de pigmento (lipofuscina), reducción del árbol dendrítico y del número de sinapsis que se establecen sobre cada neurona y de las que ella misma forma sobre otras neuronas (Crespo, Megias, Fernandez-Viadero, Alonso, & Verduga, 2006). La degeneración, muerte y eliminación de las neuronas, fenómeno conocido con el nombre de apoptosis, conlleva la reducción de las poblaciones de neuronas en diversas áreas y regiones del sistema nervioso (Fjell & Walhovd, 2010).

Las neuronas poseen diversos sistemas enzimáticos, representados por proteínas específicas, que se encargan de eliminar los restos de orgánulos citoplasmáticos que van perdiendo actividad y también catabolizan las moléculas, fundamentalmente proteínas, que han perdido, por diversas alteraciones su actividad biológica (Crespo, Fernández-Viadero, & González, 1992). Los lisosomas constituyen los orgánulos que degradan los componentes celulares (mitocondrias, retículo endoplasmático, etc.). Cuando, por ejemplo, una mitocondria o cisternas de retículo han perdido actividad y deben ser eliminadas, se forma un autofagosoma de membrana de retículo que rodea de forma total a la mitocondria que debe ser eliminada y posteriormente, éste se fusiona con un lisosoma. El lisosoma es un orgánulo citoplasmático que contiene en su interior un elevado número de proteínas con actividad enzimática (se considera que

contiene enzimas para casi la totalidad de los materiales biológicos). Estas enzimas son hidrolasas ácidas cuya actividad se incrementa en medios con pH ácido. Por este motivo cuando se fusiona el autosoma con el lisosoma, las bombas de protones que el lisosoma contiene en su membrana comienzan a bombear hidrogeniones hacia el interior del autofagosoma y de esta manera se baja el pH y se activan las enzimas lisosomales para realizar sus funciones degradativas.

Una vez que se ha producido la digestión enzimática, los subproductos obtenidos; aminoácidos simples, monosacáridos, lípidos simples, etc., son extraídos del autofagosoma y enviados por transportadores localizados en su membrana al citoplasma de la neurona y reutilizados en diversas vías metabólicas de síntesis de proteínas, etc. Este proceso de degradación de orgánulos citoplasmáticos alterados tiene como contrapartida que, paulatinamente, se van acumulando en el citoplasma de la neurona cuerpos residuales, también llamados lisosomas terciarios, que consisten en autofagosomas que contienen restos biológicos que no pueden ser degradados o catabolizados. Los primeros investigadores que ya observaron, de forma macroscópica, las diferencias entre el color rosado del cerebro de una persona joven y el grisáceo de una persona mayor, llamaron a estos depósitos lipofuscina o pigmento del envejecimiento. La lipofuscina consiste en lisosomas que contienen en su interior moléculas no catabolizadas, generalmente lípidos, que se van fusionando unos con otros y con el envejecimiento neuronal tienden a formar grandes masas en el citoplasma de las neuronas (Porta, 2002).

3.3.1.1 Radicales libres y envejecimiento

Probablemente la característica funcional más importante de la presencia de lipofuscina asociada al envejecimiento sea el hecho de que la mayor parte de los orgánulos citoplasmáticos degradados sean mitocondrias. Las mitocondrias son la fuente fundamental de radicales libres de oxígeno (RLO). Se ha demostrado que los RLO son muy tóxicos y dañinos para diferentes moléculas de las células, principalmente, el ADN tanto mitocondrial (ADNmt) como nuclear (ADNn), las proteínas y los lípidos de las membranas (membrana plasmática) y de los sistemas de citomembranas (retículo, mitocondria, dictiosomas del Golgi, etc.) de los orgánulos celulares (Harman, 1956).

La respiración celular consiste en la entrada de oxígeno (O₂) en las mitocondrias para unirse a los protones (H⁺) que se generan a este nivel y formar agua (H₂O) como subproducto no tóxico. La llegada de oxígeno a las mitocondrias favorece la fosforilación oxidativa y la obtención de energía en forma de adenosín-trifosfato (ATP). Una consecuencia negativa de este proceso es el hecho de que una pequeña parte del O₂ gana un electrón en el último orbital y se transforma en el anión superóxido (O₂⁻) que son muy inestables y tienden a estabilizarse uniéndose a moléculas de su entorno. Para evitar estas alteraciones la mitocondria posee una enzima, llamada superóxido-dismutasa (SOD) que rápidamente une el radical superóxido con hidrógeno para formar el peróxido de hidrógeno (H₂O₂). El peróxido de hidrógeno es utilizado por diversas células (i.e., los leucocitos y macrófagos) para eliminar bacterias que ingresan en nuestros organismos (Lu & Finkel, 2008).

En las mitocondrias el peróxido de hidrógeno es transformado por la enzima catalasa en radical hidroxilo (HO⁻) que es la vía final de formación de RLO. Se considera que un 2% del oxígeno que llega a nuestras neuronas se transforma en radical hidroxilo que se une al ADNmt, los lípidos (peroxidación lipídica) y proteínas de la mitocondria y altera su función. También se puede unir al ADNn de la neurona con las negativas consecuencias que este tiene para la síntesis proteica. La enzima glutatión peroxidasa comparte su sustrato con la catalasa, pero además puede reaccionar de manera efectiva con lípidos y otros hidroperóxidos orgánicos, catalizando la reducción de diferentes hidroperóxidos, y así contribuye a la protección de las células de mamíferos contra el daño oxidativo (Crespo-Santiago & Fernández-Viadero, 2011). En la actualidad se considera que la acción de los RLO sobre las neuronas es la causa fundamental del envejecimiento neuronal y de muchas patologías neurodegenerativas asociadas al envejecimiento como son las enfermedades de Alzheimer y Parkinson (Axelsen, Komatsu, & Murray, 2011; Büeler, 2010).

3.3.1.2 *La sinapsis*

La sinapsis interneuronal es el mecanismo morfológico por el cual una neurona presináptica libera un neurotransmisor al espacio sináptico que se une a un receptor que se encuentra en la membrana postsináptica de otra neurona vecina desencadenando una respuesta de activación o inhibición en ella. La

disminución, durante el envejecimiento, del número de sinapsis o la reducción de su capacidad funcional por alteración en la síntesis, liberación y unión del neurotransmisor que se libera al espacio sináptico con el receptor postsináptico es una de las alteraciones más frecuentemente observadas en los cerebros de animales de laboratorio y en estudios de autopsias en humanos (Masliah, Mallory, Hansen, DeTeresa, & Terry, 1993). Generalmente las reducciones más importantes en el número de sinapsis se producen en las neuronas de mayor tamaño y en aquellas que poseen los axones más largos (neuronas de proyección) mientras que las de menor tamaño y con axones cortos que sinaptan en su vecindad (neuronas de asociación) suelen estar menos afectadas. Este hecho explica que las enfermedades neurodegenerativas tengan su sustrato neuronal en neuronas piramidales de gran tamaño de la corteza e hipocampo (Enfermedad de Alzheimer, EA) y la sustancia nigra (Enfermedad de Parkinson, EP).

El envejecimiento promueve la activación de diversas vías neuronales que inducen alteraciones en el equilibrio iónico y la reducción de los niveles energéticos en las sinapsis (Harris, Fiala, & Ostroff, 2003). El neurotransmisor glutamato, es de tipo excitatorio y el más abundante en la corteza cerebral, activa los receptores específicos para glutamato en la membrana postsináptica (Mattson, 2008). Cuando se produce un incremento en el estrés oxidativo, por incremento de los RLO, se elevan los niveles de Ca^{2+} en la neurona postsináptica lo que induce una cascada de reacciones moleculares que resultan en la muerte apoptótica de la neurona postsináptica (Raha & Robinson, 2001). La entrada del calcio en la neurona se produce por medio de los receptores AMPA. Esto conduce al incremento de la excitotoxicidad por sobre-excitación neuronal (Isaac, Ashby, & McBain, 2007). Estas alteraciones del balance energético y alteración del homeostasis pueden ocurrir tanto en la neurona presináptica como en la postsináptica durante el envejecimiento y las enfermedades neurodegenerativas.

Una de las características más destacadas del envejecimiento cognitivo como expresión del envejecimiento cerebral son las recurrentes quejas de las personas mayores de pérdida de memoria. El aprendizaje y la memoria tienen su inicio y base neurobiológica en el hipocampo. El hipocampo está constituido por una serie de poblaciones neuronales que establecen circuitos sinápticos muy

precisos y ordenados los cuales tras procesar la información que les llega, la envían a la corteza cerebral para su almacenamiento y posterior utilización en forma de memoria a largo plazo (Sander, Bergersen, & Storm-Mathisen, 2009). Los procesos de aprendizaje están basados en la plasticidad neuronal, cuya base neurofisiológica fundamental es la potenciación a largo plazo (PLP). La PLP se consigue por el incremento de los receptores AMPA para el glutamato y un aumento de la densidad de espinas dendríticas en las neuronas postsinápticas del hipocampo (Bliss& Lomo, 1973).

Durante el proceso de envejecimiento se puede producir una reducción en la capacidad de las neuronas para sintetizar los neurotransmisores que actúan en las sinapsis (Alvarez& Sabatini, 2007). Los neurotransmisores más utilizados son: glutamato, GABA, acetilcolina y dopamina, y las alteraciones en los niveles homeostáticos de estos neurotransmisores ocasionan diferentes patologías que se ven incrementadas en el envejecimiento (VanGuilder et al., 2011). Así, la reducción en los niveles de acetilcolina es una de las características más notables en la enfermedad de Alzheimer (Schliebs& Arendt, 2011), y la disminución de la síntesis de dopamina es la característica típica de la enfermedad de Parkinson (Stoessl, 2001).

3.3.1.3 La vascularización cerebral, la glía y la matriz extracelular.

No podemos olvidar que según el modelo bio-psico-social del envejecimiento, los cambios que sufre el cerebro durante el envejecimiento están asociados a cambios generales en el organismo en su conjunto. Así, el corazón reduce el gasto cardíaco, es decir, la sístole bombea menos volumen sanguíneo que en etapas anteriores y lo mismo sucede con los intercambios gaseosos en los pulmones que se reducen por disminución de la capacidad de ventilación (Nilsson, Crespo-Santiago & Fernández-Viadero

Boutouyrie, & Laurent, 2009). También se produce una sarcopenia generalizada que determina que la masa muscular global se reduzca y sea sustituida por tejido graso (Boirie, 2009). En el cerebro se produce una reducción del volumen ocupado por los vasos sanguíneos y concretamente disminuye la superficie de los capilares que son el lugar de intercambio de gases de la respiración y moléculas para el trofismo neuronal (Fratiglioni, Mangialasche, & Qiu, 2010). La barrera hemato-encefálica (BHE) es el lugar selectivo para el intercambio de nutrientes entre la sangre y el parénquima cerebral y con el envejecimiento los sistemas de transporte molecular que operan a este nivel se ven reducidos con las consecuencias metabólicas que esto tiene para el normal funcionamiento del sistema nervioso (Grammas, Martinez, & Miller. 2011).

Unos de los aspectos menos conocidos es el papel que durante el envejecimiento cerebral que juegan las células gliales (Mrak, Griffin, & Graham, 1997). La neuroglia o glía está constituida por una grupo de células que forman parte del tejido nervioso pero que a diferencia de las neuronas que están orientadas, fundamentalmente, a los procesos de neurotransmisión (síntesis, transporte y liberación de neurotransmisores y la consiguiente generación de impulsos nerviosos), las células de la glía actúan de forma fundamental en el mantenimiento de la homeostasis de la matriz extracelular del tejido nervioso (astrocitos), mantenimiento de correcto estado inmune (microglía), formación de mielina en el SNC (oligodendrocitos) y formación y circulación del líquido cefalorraquídeo (células de los plexos coroideos y ependimocitos). Se ha demostrado tanto en animales de experimentación como en humanos que con el envejecimiento se produce una proliferación de astrocitos (gliosis reactiva) para paliar los efectos de la reducción de las neuronas que van degenerando a lo largo de la vida, de tal forma que, aunque el número de neuronas se reduce durante el ciclo vital, el número de células de glía se incrementa como efecto compensatorio (Li et al., 2008). Además, en diversas localizaciones del cerebro las células gliales adoptan conformaciones características asociadas al proceso de envejecimiento como ocurre en el hipotálamo que está constituido por neuronas que regulan la actividad endocrina de nuestro organismo (Crespo et al., 1994).

3.4 Funciones intelectuales superiores

El término “funciones cerebrales superiores” (FCS) se utiliza para designar aquellas capacidades relacionadas a la adquisición, retención y/o manipulación de la información (Grabowski 2002). Con fines de examen neurológico y de una mejor interpretación de los fenómenos se ha clasificado las FCS en las denominadas esferas de la cognición. Las más relevantes son la atención, lenguaje, memoria, funciones ejecutivas, funciones visuoespaciales, gnosia y praxis. Cada una de estas esferas se relaciona a estructuras neuronales específicas, de modo que su alteración nos permite plantear una localización aproximada de daño cerebral (Grabowski 2002).

En cuanto a las funciones ejecutivas, Lezak las definió como las capacidades necesarias para formular metas, planificar cómo alcanzarlas y llevar a cabo esos planes de forma efectiva (Lezak, 1982). Estas capacidades se agrupan en torno a diversos componentes como: la habilidad para formular metas, que incluye la motivación, la conciencia de uno mismo y el modo en el que percibimos nuestra relación con el mundo; la capacidad de planificar procesos y estrategias para lograr objetivos, las capacidades implicadas en la ejecución de planes y las aptitudes para llevar a cabo esas actividades de un modo eficaz (Tirapu-Ustárrroz et al., 2002).

La adecuada sistematización de la evaluación neuropsicológica permite una mejor interpretación de los hallazgos, ya que algunas funciones son requisito para la utilización de otras. La conciencia es requisito para la evaluación de las capacidades cognitivas, de modo que, aunque un paciente en coma sea incapaz de hablar, no podríamos decir de él que esté afásico (Strub 1985).

El lenguaje y la atención son necesarios para evaluar la mayoría de las otras funciones cognitivas, de modo que un paciente con fallas en estas funciones básicas probablemente fallará también en tareas de memoria, capacidades visuoespaciales o ejecutivas, sin que esto implique un daño en las estructuras que controlan estas funciones (Strub 1985).

Deberá considerarse también las deficiencias motoras o sensitivas; por ejemplo, un paciente con ceguera será incapaz de reconocer un objeto por la vista, sin que esto indique la presencia de agnosia visual. En el diagnóstico de un déficit neuropsicológico, se asume que la incapacidad no es explicable por una alteración cuantitativa de conciencia o un trastorno sensorial o motor primario (Strub 1985).

Al igual que en el examen físico neurológico, el examen neuropsicológico consiste en entregar un estímulo al paciente, generalmente una instrucción, y observar su respuesta. Para catalogar una función como anormal deberá considerarse el nivel educacional y la edad, variables que afectan significativamente el rendimiento cognitivo. En caso de dudas respecto a la normalidad de una esfera de la cognición, puede aplicarse pruebas alternativas que evalúen la misma función (Strub 1985).

1- Atención

La atención es la capacidad de focalizar la conciencia en un estímulo determinado, de entre todos los que son percibidos. Se describe una "atención activa" (voluntaria) y una "pasiva" (relacionada a estímulos sensoriales prominentes). En clínica principalmente interesa examinar la atención voluntaria. (Strub 1985)

La actitud del paciente inatento es de distracción con estímulos ambientales irrelevantes, dificultad para hilar el relato, tendencia a la ideofugalidad y bradipsiquia. Se puede poner en evidencia mediante la aplicación de pruebas simples como la inversión de series automáticas, las restas secuenciales o el DigitSpan. (González 2000).

La intención es poco localizador, ya que lesiones en múltiples regiones del cerebro pueden provocarla, pero su presencia sugiere una disfunción orgánica cerebral.

La intención de instalación aguda constituye el síndrome confusional agudo o delirium, emergencia médica que algunos especialistas han denominado "insuficiencia cerebral aguda" para enfatizar su gravedad (González 2000).

En otra perspectiva, se habla de atención espacial a la capacidad de prestar atención a todo el espacio o cuerpo, o sólo a la mitad de él, como ocurre con algunas lesiones cerebrales. El hemisferio derecho es dominante en términos de atención espacial, atendiendo a estímulos provenientes de todo nuestro cuerpo y espacio, mientras el hemisferio izquierdo sólo atiende a estímulos del hemicuerpo o hemiespaci derechos.

2- Lenguaje

Se define el lenguaje como la capacidad de usar y ordenar adecuadamente los signos (ej. palabras) para expresar pensamientos e ideas. La alteración del lenguaje simbólico se denomina “afasia” (Strub 1985).

La evaluación del lenguaje comienza con la entrevista, en que el médico podrá percatarse de la capacidad de comprensión del paciente y las características de su emisión (estructura gramatical, presencia de palabras anormales, dificultad para encontrar palabras y fluidez). En un estudio más acabado, deberá evaluarse también la nominación, repetición y lecto-escritura (González 2001).

La afasia constituye un signo de focalización neurológica, ya que en más del 95 % de los pacientes diestros, los centros del lenguaje están ubicados en el hemisferio cerebral izquierdo (lo mismo ocurre en el 70% de los zurdos) (Strub 1985).

3- Memoria

Se define memoria como la capacidad de almacenar y utilizar información previa (Strub 1985) Muchas funciones cognitivas son, en algún aspecto, un tipo de memoria, ya que requieren de un aprendizaje y luego utilización del material (Ej. lenguaje, praxia, gnosia). Sin embargo, tradicionalmente se han estudiado en capítulos diferentes. De acuerdo a la forma de recuperar la información almacenada, se describe dos tipos principales de memoria: declarativa o explícita y no declarativa o implícita (Passig 1994).

La memoria explícita corresponde a aquella que se recupera a través del lenguaje, de modo que es un tipo de memoria reflexiva. Se subclasifica a su vez

en memoria episódica y semántica. La memoria episódica corresponde a hechos que al momento de ser evocados pueden ser identificados como efectivamente vividos por el sujeto. Se afecta por lesiones de la región mesial del lóbulo temporal (circuito hipocampo-tálamo-cingulado). La memoria semántica se refiere a la evocación de conocimiento general o significados. Se relaciona a regiones corticales asociativas, especialmente del lóbulo temporal lateral o polar (Passig 1994).

La memoria implícita es la capacidad de aprender una nueva destreza (ej. leer en espejo), o de aprender a reaccionar en forma refleja o emocional ante un nuevo estímulo. Este tipo de aprendizaje puede ocurrir incluso en individuos con alteración grave de la memoria episódica. Se relaciona a ganglios de la base, amígdala o cerebelo (Passig 1994).

También se utiliza la clasificación de memoria de corto término o inmediata, para aquella que se evoca inmediatamente después presentada la información; y memoria de largo plazo, para la que se evoca luego de una interferencia de duración variable (minutos a años). En la memoria de corto plazo no participan las estructuras de la memoria propiamente tales, ya que no requiere almacenamiento de la información, bastando con su mantención en la pantalla concienal. Se relaciona más bien a la atención y memoria de trabajo (ver función ejecutiva más adelante) (Strub 1985). La memoria de corto plazo se evalúa mediante la repetición inmediata de series de dígitos, palabras o letras, etc. La memoria semántica se evalúa a través de información general que se supone el sujeto debiera conocer (ej. el nombre del país, de su esposa o de un objeto, la utilidad de un objeto, una fecha relevante, etc.). Para evaluar la memoria episódica se consulta por hechos que el paciente vivió recientemente, como: ¿qué almorzó hoy?, ¿cuáles son las tres palabras que le dije hace un momento?, etc (Strub1985).

4- Función visuoconstructiva

La función visuoconstructiva es la capacidad para copiar figuras o formas en dos o tres dimensiones (Strub 1985). Es una función fácil de evaluar, sensible a daño cerebral y que permite obtener un documento gráfico del trastorno.

Los defectos visuoconstructivos más graves se ven en lesiones parietales derechas. También puede ocurrir en lesiones parietales izquierdas y ocasionalmente en lesiones frontales. Trastornos cerebrales metabólicos y degenerativos (Ej. Alzheimer) también alteran frecuentemente la visuoconstrucción. En general, este tipo de prueba es un indicador sensible de disfunción orgánica cerebral.

5- Praxis

La praxis es la capacidad de ejecutar actos motores previamente aprendidos. Puede afectar la boca, el tronco o las extremidades. Su alteración se denomina apraxia. La apraxia ideomotora (movimientos simples), tiene mayor valor localizador que la apraxia ideacional (movimientos complejos secuenciales) (Strub 1985).

Lesiones hemisféricas izquierdas se asocian a apraxia ideomotora bilaterales, mientras que lesiones de cuerpo calloso anterior o premotoras derechas, se relacionan a apraxia ideomotora de la mano izquierda. Las órdenes que implican el uso de estructuras axiales (cabeza y tronco) se afectan con menos frecuencia, dada su dependencia de estructuras cerebrales más profundas (Greene 2005).

6- Gnosis

La gnosis es la capacidad de darle un significado a los estímulos sensoriales percibidos (Strub 1985). Su alteración se denomina agnosia y puede ser visual, auditiva o táctil. Esta última se denomina astereognosia (Greene 2005).

7- Funciones ejecutivas

La función ejecutiva se refiere a la capacidad de planificar y llevar a cabo tareas secuenciales novedosas en un período de tiempo determinado. Estas tareas pueden variar desde secuencias de movimientos de manos, hasta secuencias de conductas más complejas, como la preparación matinal para ir al trabajo o la elaboración de una comida. Es evidente que prácticamente cualquier

alteración cognitiva puede afectar estas capacidades, sin embargo, el mayor valor localizador de la disfunción ejecutiva es cuando las otras funciones están preservadas (Strub 1985).

La corteza prefrontal controla los procesos cognitivos necesarios para las funciones ejecutivas (tabla 3). Uno de ellos es la memoria de trabajo que es la capacidad de poner a disposición y procesar toda la información, tanto interna como externa, necesaria para efectuar una tarea en un momento determinado (Bausela 2006).

Los pacientes con disfunción ejecutiva se caracterizan por su ineficiencia en la vida diaria, independiente del nivel intelectual. Son susceptibles a la distracción y a pasar de una actividad a otra sin terminar ninguna. También son distraídos con respecto a obligaciones puntuales, como el pago de cuentas o la renovación de licencias. Tienen especial dificultad para ejecutar tareas que requieren coordinación espacio-temporal (González 2001).

Se ha constatado disfunción ejecutiva en pacientes con lesiones prefrontales (especialmente dorsolaterales) y/o sus conexiones subcorticales (caudado, globo pálido, tálamo), así como en el Trastorno por Déficit Atencional del Adulto (González 2007).

Para su evaluación rutinaria se ha descrito algunas pruebas como el Test de Secuencias Alternantes de Manos (Luria), en que el individuo debe repetir varias veces una secuencia de tres posturas de la mano previamente presentada por el examinador (Ej. lado-puño-palma). Debe examinarse cada mano por separado. Una evaluación más precisa requerirá la aplicación de pruebas estandarizadas (Strub 1985).

3.5 Envejecimiento cognitivo

A continuación, expondremos una visión resumida del conocimiento sobre los cambios cognitivos que acontecen en el envejecimiento normal en las distintas funciones cognitivas.

3.5.1 Velocidad de procesamiento

En la actualidad, el enlentecimiento de la velocidad de procesamiento cognitivo, y/o motor, que se observa en la vejez es un hallazgo aceptado de forma generalizada. Sin embargo, todavía permanece abierta la posible influencia que tiene dicho enlentecimiento sobre el deterioro del resto de funciones cognitivas observado en el envejecimiento normal (Wilson et al., 2004; Finkel y Pedersen, 2004; Bunce y Macready, 2005; Sternäng et al., 2008).

En este sentido, autores como Salthouse (1996) defienden que el enlentecimiento encontrado en el envejecimiento normal produce un efecto global en la cognición, de manera que, el deterioro observado en la ejecución de tareas destinadas a la evaluación de otras funciones cognitivas se debe a dicha lentitud. Según Salthouse, esto ocurre porque las tareas tienen un tiempo límite para su correcta ejecución, o bien porque exigen la simultaneidad de distintos procesos. Trabajos como el de Finkel y Pedersen (2004) apoyan esta hipótesis, al encontrar resultados que muestran cómo se atenúan los cambios asociados a la edad en otros dominios cognitivos tras controlar estadísticamente los efectos de la velocidad de procesamiento.

En cambio, Keys y White (2000) defienden que, a pesar del importante papel que desempeña la velocidad de procesamiento en los déficits cognitivos asociados a la edad, éste factor no puede dar cuenta por sí solo de los cambios cognitivos que acontecen en el envejecimiento normal. En este sentido, Wilson et al., (2004) advierten de que el enlentecimiento observado en el envejecimiento normal afecta a otros dominios cognitivos de manera diferencial, de modo que el porcentaje de varianza explicado por el enlentecimiento cognitivo puede variar no sólo entre unos individuos y otros, sino también entre unas funciones y otras en un mismo individuo.

3.5.2 Memoria

Quizás motivado por el protagonismo y relevancia social que en las últimas décadas ha tenido la Demencia Tipo Alzheimer (DTA), en este tiempo se han dedicado una gran cantidad de recursos al estudio de la memoria y su relación con el envejecimiento, ya sea éste normal o patológico.

Tradicionalmente se ha entendido que la memoria es uno de los dominios cognitivos que más afectado se ve por el propio proceso de envejecimiento normal. De este modo, ya en 1962, Kral propone el término *Benign Senescent Forgetfulness* contraposición al *Malignant Senescent Forgetfulness*, un subtipo de afectación de la memoria asociado a un envejecimiento patológico. Con el primer término, el autor se refiere a aquellos ancianos neurológicamente normales que presentan quejas de memoria consistentes en la dificultad momentánea para evocar información no relevante en un contexto determinado. En su definición, Kral no especifica en qué medida debe ser contrastada la queja mnésica presentada por el individuo con su ejecución real en tareas que evalúen dicha capacidad (Kral, 1962).

En este sentido, Crook et al., (1986) introducen el término *Age Associated Memory Impairment (AAMI)*, para referirse a aquellos individuos de más de 50 años que presentan quejas de memoria y en quienes se observa una ejecución inferior a una desviación típica de la norma para un joven adulto, en cualquier test estandarizado de memoria. A pesar de que los autores no descartan, dados los resultados provenientes de la investigación animal, que dichas alteraciones mnésicas puedan ser modificadas mediante tratamiento farmacológico, entienden que el deterioro mnésico descrito está asociado a un proceso de envejecimiento normal, no patológico (Crook, 1987). Dos años después, Blackford y La Rue, 1989, proponen algunas modificaciones en los criterios de AAMI establecidos por Crook et al., (1986), entre éstas, proponen nuevos tests de memoria específicos que deben ser utilizados para objetivar el deterioro mnésico descrito por la AAMI, así como los puntos de corte recomendados. deterioro de memoria asociado al envejecimiento no patológico. Aunque el estudio de la AAMI ha generado un gran volumen de trabajos, cuestiones como su prevalencia y evolución quedan aún sin concluir (Bartrés-Faz et al., 1999). Esta situación puede deberse a la aparición de otras categorías que incluyen perfiles de afectación cognitiva asociados a cambios patológicos con mayores tasas de progresión hacia la Enfermedad de Alzheimer u otras demencias y que, por tanto, demandarían una mayor urgencia de estudio (Petersen et al., 1999).

En cualquier caso, parece generalmente aceptado que la memoria no es un constructo unitario, sino que se trata de una función que aglutina varios sistemas y componentes (Tulving, 1995). Hace unas décadas se pensaba que la

mayoría de estos componentes de la memoria se veían, en algún grado, afectados por la edad (Junqué y Jurado, 1994). Sin embargo, revisiones actuales indican que la afectación de la memoria en el envejecimiento normal no se da de manera generalizada, sino que las dificultades aparecen de manera específica en algunos sistemas o subcomponentes de la misma (Nilsson, 2003; Luo y Craik, 2008). Es decir, parece que los adultos de edad avanzada muestran dificultades ante la realización de determinadas tareas de memoria y aprendizaje, mientras que, en otras, su ejecución es comparable a la de los individuos jóvenes.

En este sentido, trabajos recientes informan de una mayor afectación de la memoria episódica en el envejecimiento normal (Nilsson, 2003; Nilsson, 2004), sugiriendo que el deterioro de la memoria semántica podría estar más asociado a la existencia de un envejecimiento patológico (Beatty et al., 2002; Luo y Craik, 2008).

Respecto a la memoria episódica, mientras que algunos estudios convergen en la existencia de un efecto negativo de la edad sobre el rendimiento en tareas de recuerdo, tanto inmediato como demorado (Perbal et al., 2002, Nilsson, 2003), otros resultados existentes apoyan la hipótesis de que la edad ejerce un efecto significativo sobre el deterioro de la memoria inmediata, y es esta alteración la que explica el bajo rendimiento en el posterior recuerdo demorado y reconocimiento (Haaland et al., 2003). En este último trabajo, los autores utilizan los subtest de Memoria Lógica y Reproducción Visual de la Weschler Memory Scale (WMS-III) para evaluar los efectos del envejecimiento normal en la adquisición, consolidación y evocación de material verbal y visual. A pesar del efecto significativo de la edad en las diferentes medidas utilizadas, los autores se apoyan en el pequeño tamaño de sus efectos para concluir que la cantidad de información que se pierde entre el recuerdo inmediato y el recuerdo a largo plazo, en ambas modalidades, no aumenta en gran medida con la edad.

De este modo, en la actualidad, la investigación sobre memoria episódica en el envejecimiento normal se encuentra focalizada en el estudio de la afectación diferencial de los procesos de adquisición, consolidación y evocación espontánea del material, informando de resultados que apuntan hacia la conclusión de que la afectación mnésica asociada al envejecimiento normal se debe, en mayor medida, al deterioro de las fases de adquisición y evocación espontánea que a un deterioro de la consolidación de la información (Weible et

al., 2002; Palfai et al., 2003; Luo y Craik, 2008). Este tipo de hipótesis se ve sustentada, además, por estudios como los de Luo et al. (2007) y Troyer et al. (2006) en los que se demuestra que, con la apropiada administración de ayudas y claves contextuales, los adultos mayores presentan unos niveles de adquisición y evocación de la información similares a la de los individuos jóvenes. No obstante, no todos los autores están de acuerdo con estas conclusiones. En este sentido, Rabbitt y Lowe (2000) entienden que la afectación de la memoria en el envejecimiento normal tiene un carácter más general, de manera que los procesos de adquisición, consolidación y evocación espontánea se ven perjudicados de igual manera por un proceso de deterioro cerebral global.

La memoria procedimental es aquella que supone el aprendizaje o adquisición de nuevos hábitos o habilidades mediante la práctica (Rieckman y Bäckman, 2009). Los resultados acerca del efecto de la edad en la ejecución de este tipo de tareas no son convergentes, aunque aún no existen muchos que exploren esta relación (Nilsson, 2003). Una tarea frecuentemente utilizada en la evaluación de la memoria procedimental en el envejecimiento normal es la Torre de Hanoi (Simon, 1975). Varios trabajos encuentran un efecto negativo de la edad sobre esta tarea (Vakil et al., 1997; Vakil et al., 1998; Rönnlund et al., 2001; Rönnlund et al., 2008), pero no todos aceptan que este resultado se deba a una afectación de la memoria procedimental y advierten de la influencia negativa de otras variables como las capacidades visoespaciales y las funciones ejecutivas (Nilsson, 2003; Rönnlund et al., 2001).

3.5.3 Funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas

El deterioro de este tipo de capacidades en el envejecimiento normal no parece ser generalizado, sino que, una vez más, se muestra de manera selectiva y específica (Iachini et al., 2009).

La ejecución en tareas visoperceptivas más simples y pasivas, que solo requieren la comparación de determinadas características visuales (forma, color, luminosidad), no parece verse muy afectada por la edad (Bäckman et al., 2004; Iachini et al., 2009). Asimismo, trabajos como el de Viggiano et al. (2006), sugieren que el peor rendimiento de los adultos mayores en estas tareas es

altamente dependiente de la categoría semántica, así como de la familiaridad, del estímulo utilizado.

Las funciones visoespaciales, en cambio, hacen referencia a la capacidad para relacionar la posición, dirección o movimientos de elementos en el espacio (Román y Sánchez, 1998). Aunque también con bastante diversidad en el patrón de resultados, parece existir cierta evidencia acerca de la afectación de las funciones visoespaciales en el envejecimiento normal (Ogden, 1990; Iachini et al. 2009). En este sentido, el efecto de la edad sobre las tareas visoespaciales no solo se ha encontrado en pruebas o tareas de laboratorio, sino también en aquellas que requieren la orientación y navegación del sujeto en un espacio tridimensional, y que, por tanto, suponen una evaluación más ecológica de estas capacidades (Moffat et al., 2009).

Por último, también se ha hallado un efecto negativo de la edad sobre la ejecución en tareas visoconstructivas, en las que se requiere una adecuada coordinación e integración de las funciones visoperceptivas y visoespaciales con las capacidades motoras, como la copia de dibujos o la construcción de diseños con bloques (Ardila y Roselli, 1989; Ardila et al., 2000; Bäckman et al., 2004). No obstante, varios autores insisten en señalar que dada la naturaleza de estas funciones los resultados encontrados hasta el momento pueden estar altamente influenciados por otros factores no controlados como la velocidad de procesamiento, los déficits sensoriales, la familiaridad de la tarea, etc. (Ogden, 1990; Junqué y Jurado, 1994; Anstey et al., 2002; Haaland et al., 2003).

En su revisión de 1990, Ogden señala que la mejora de la ejecución de los sujetos mayores en este tipo de tareas cuando su ejecución es estructurada de manera externa podría indicar que las dificultades son debidas a déficits ejecutivos, y no tanto a dificultades visoespaciales y/o visoconstructivas. Estas conclusiones encuentran apoyo en trabajos como el de Jefferson et al. (2006), en el que tras evaluar las capacidades visoespaciales de 222 adultos mayores sanos mediante el test de Organización Visual de Hooper, encuentran que un 12% de la varianza en la tarea es explicada por el rendimiento de los sujetos en el COWAT, sin que la contribución de la tarea de fluidez semántica fuera significativa. Ante este resultado los autores concluyen que, en el envejecimiento normal, algunas medidas de funcionamiento ejecutivo parecen ser las mejores predictoras del rendimiento visoespacial.

En general, existe cierta tendencia a considerar que en el envejecimiento normal se observa una mayor afectación de las funciones visoperceptivas y visoespaciales frente a otras funciones cognitivas, entre ellas el lenguaje (Lezak et al., 2004). No obstante, a la hora de hacer este tipo de aseveraciones se debe contemplar que muchos de los resultados informados acerca de esta comparación provienen de estudios que abordan esta distinción mediante la comparación de tareas de memoria verbal frente a tareas de memoria visoperceptiva y/o visoespacial (Flicker et al., 1988; Baldelli et al., 1991; Haaland et al., 2003; Glass et al., 2007, Bisiacchi et al., 2008), y pocos realizan esta comparación sin la carga mnésica. Asimismo, otra parte importante de los trabajos se basan en la comparación de las modalidades verbal y manipulativa de los test de inteligencia tradicionales (Berkowitz et al., 1963; Harwood et al., 1971; Shaie, 1994). En este sentido, ha sido criticado el hecho de que las pruebas tradicionalmente utilizadas para medir capacidades lingüísticas coinciden con aquellas destinadas a evaluar la inteligencia cristalizada, mientras que las que valoran las capacidades visoperceptivas y visoespaciales, suponen también, una medida de inteligencia fluida. De este modo, estaríamos simplemente constatando el resultado de que, con el envejecimiento normal, se produce un mayor deterioro de la inteligencia fluida que de la inteligencia cristalizada (Mittenberg et al., 1989).

3.5.4 Lenguaje

Las funciones lingüísticas parecen ser las que menos se deterioran con el paso de los años (Wingfield, 2000), hasta el punto de que algunos autores sugieren que determinadas capacidades semánticas como el vocabulario pueden llegar a aumentar con la edad (Kemper y Sumner, 2001; Verhaeghen, 2003).

En el estudio de los efectos de la edad sobre las capacidades lingüísticas más ligadas a la comprensión del lenguaje, el análisis y control de las capacidades sensoriales está cobrando especial relevancia en los últimos años (Burke y Shafto, 2008). La influencia ejercida por las funciones sensoriales, audición y visión, en el funcionamiento cognitivo de las personas mayores ha sido resaltada en diversos trabajos (Baltes y Lindenberger, 1997; Stankov y Anstey, 1997; Schneider y Pichora-Fuller, 2000; Wingfield et al., 2005; Valentijn et al., 2005). Asimismo, estudios de revisión como el realizado por Burke y Shafto

(2008) concluyen que existen importantes evidencias de que el deterioro en la agudeza y procesamiento perceptivo asociados a la edad afectan el rendimiento lingüístico de los adultos mayores, de manera que, cuando se iguala la inteligibilidad de los estímulos para los distintos grupos de edad, desaparece gran parte de las diferencias de rendimiento entre ellos.

Las capacidades lingüísticas que parecen verse más afectadas cuando se compara la ejecución de adultos jóvenes y mayores son aquellas que requieren una adecuada preservación de los procesos de acceso y recuperación léxica. Aunque este tipo de procesos también han sido abordados mediante el análisis del discurso espontáneo de los sujetos (Burke y Shafto, 2004; Mortensen et al., 2006), la comparación de la ejecución de adultos jóvenes y mayores en tareas de generación de palabras, como la denominación estímulos pictóricos y la fluidez verbal ante consignas, ha generado una ingente cantidad de resultados.

En cuanto a la denominación de estímulos pictóricos, parece que el volumen de trabajos a favor de la existencia de diferencias en la denominación por confrontación visual asociadas al envejecimiento normal (Feyereisen, 1997; Barresi et al., 2000; Tsang y Lee, 2001) es mayor que el número de trabajos que no encuentran esta relación (Goulet et al., 1994). Asimismo, ha sido frecuentemente informado que los adultos mayores muestran una mejora significativa en su ejecución tras la administración de ayudas fonéticas en este tipo de tareas (Nicholas et al., 1985; Barresi et al., 2000; Mackay et al., 2002). Este resultado permite postular que las dificultades asociadas al envejecimiento normal en la denominación de estímulos pictóricos reflejan un deterioro de la capacidad de acceder a la forma fonológica de las palabras (acceso léxico), y no una pérdida de conocimiento semántico como, en cambio, ocurre en algunas manifestaciones del envejecimiento patológico (Beatty et al., 2002; Cuetos et al., 2003; Grossman et al., 2003). Se ha propuesto también la existencia de diferencias a nivel visoperceptivo entre jóvenes y mayores como posible fuente explicativa de las diferencias en denominación (Morrison et al., 2003).

Otro aspecto relevante en el deterioro de la denominación por confrontación visual en el envejecimiento es la existencia de un deterioro diferencial de esta capacidad en función de la categoría gramatical de las palabras a denominar. Los trabajos que defienden una disociación entre los

sistemas neurales implicados en el procesamiento de nombres y verbos son frecuentes en la literatura, mostrando evidencias tanto de casos clínicos como de estudios de neuroimagen en individuos normales (Damasio y Tranel, 1993; Daniele et al., 1994; Zelkowitz et al., 1998; Perani et al., 1999). La investigación de la afectación cognitiva asociada al envejecimiento normal aporta datos a favor del deterioro de la denominación de estímulos pictóricos que representan elementos (Tsang y Lee, 2003; Mackay et al., 2005), así como, también, del deterioro de la denominación de estímulos pictóricos que representan acciones (Ramsay y cols. 1999, Morrison et al., 2003). Sin embargo, cuando ambos tipos de tareas son evaluadas en la misma muestra de sujetos neurológicamente normales los resultados revelan que, a pesar de existir una dificultad generalizada para la denominación de ambos tipos de estímulos en los adultos de mayor edad, a medida que aumenta la edad de los sujetos, éstos presentan un peor rendimiento en la denominación de sustantivos frente a la denominación de verbos (Nicholas et al., 1985; Barresi et al., 2000). No obstante, los propios autores de estos trabajos cuestionan la validez de los resultados alcanzados dada la falta de igualdad, en términos de dificultad, entre las tareas utilizadas. En este sentido, el trabajo de Mackay et al. (2002) supone un esfuerzo por superar este tipo de deficiencias metodológicas. Tras la selección de materiales equiparables y la evaluación de 171 adultos entre 50 y 88 años, los autores confirman la existencia de deterioro asociado a la edad en la capacidad de denominación por confrontación visual de estímulos pictóricos, pero concluyen que esta capacidad no se ve diferencialmente afectada por la clase gramatical del estímulo presentado.

Otra de las tareas que ha sido ampliamente estudiada en el envejecimiento normal es la fluidez verbal ante consignas. La fluidez verbal consiste en una tarea de producción lingüística que requiere la puesta en marcha de mecanismos de acceso al léxico para su correcta ejecución. Sin embargo, dado que demanda una búsqueda activa de información siguiendo una consigna determinada, esta tarea también implica otras capacidades cognitivas tales como atención focalizada y sostenida, velocidad de procesamiento, búsqueda de estrategias, inhibición de respuestas, memoria de trabajo, etc. En este sentido, la fluidez verbal cuenta, además, con un gran valor para el examen de las funciones ejecutivas frontales (Huff, 1990; Lezak et al., 2004).

El deterioro de la fluidez verbal ante consignas es un resultado ampliamente informado en los distintos trabajos sobre el funcionamiento cognitivo en la vejez, así como en las revisiones sobre las capacidades lingüísticas en el envejecimiento, (Parkin et al., 1992; Troyer et al., 1997; Kempler et al., 1998; Bolla et al., 1998; Tombaugh et al., 1999; Auriacombe et al., 2001; Kemper y Sumner, 2001; Loonstra et al., 2001; Brickman et al., 2005; Rodríguez-Aranda y Martinussen, 2006). Mientras algunos trabajos encuentran una afectación diferencial según se trate de fluidez verbal ante consigna fonética o semántica (Parkin et al., 1999; Kemper y Sumner, 2001; Foldi et al., 2003) otros informan de una afectación similar de ambas modalidades en el envejecimiento normal (Bolla et al., 1998; Álamo et al., 2002). Con el objetivo de profundizar en la relación entre la fluidez verbal ante consignas y el envejecimiento, se han realizado acercamientos que proponen un análisis más cualitativo de la ejecución de los sujetos en este tipo de tareas (Troyer et al., 1997). En esta línea, se ha propuesto el estudio de las estrategias de —agrupaciónll, relacionada con la memoria semántica, y de —cambio ll (abandono de una categoría para iniciar otra o una palabra aislada), asociado al funcionamiento frontal, como los principales componentes de la ejecución de las tareas de fluidez verbal (Troyer et al., 1997; 1998^a; 1998^b). En el trabajo realizado por Troyer et al., (1997), los resultados de la comparación de la utilización de estas estrategias mostraron que, en la tarea de fluidez verbal ante consigna semántica, los adultos jóvenes y mayores se diferenciaron significativamente en el número de cambios, y no en el tamaño de las agrupaciones realizadas. En la fluidez verbal ante consigna fonética, por el contrario, los adultos mayores mostraron agrupaciones de mayor tamaño que los jóvenes, sin que se encontraran diferencias respecto al número de cambios realizados.

Los trabajos realizados por el grupo de Piatt et al. (1999^a; 1999^b), han señalado la fluidez verbal de acciones como una tarea sensible a la alteración del funcionamiento de las conexiones fronto-subcorticales, mostrando que su uso frente a las otras dos medidas tradicionales de fluidez verbal puede ser especialmente útil ante algunas patologías como la Enfermedad de Parkinson con demencia. Por el momento, la edad no ha mostrado una amplia contribución al rendimiento de los individuos en las tareas de fluidez verbal de acciones (Piatt

y cols. 2004), aunque esta tarea no ha sido aún ampliamente estudiada en el envejecimiento normal.

3.5.5 Atención y funciones ejecutivas

Lejos de ser una función unitaria, la atención comprende distintos tipos de procesos y sistemas. Entre ellos se puede destacar los procesos destinados a crear y mantener un estado de alerta adecuado, los sistemas de orientación destinados a la selección de la información relevante del input sensorial, y aquellos procesos atencionales más relacionados con el control y monitorización de los recursos atencionales y asociados al funcionamiento ejecutivo (Posner y Petersen, 1990; Fan et al., 2002; Stuss, 2006).

Mientras las funciones atencionales más simples, también denominadas posteriores por la implicación de estructuras parieto-temporales, presentan un mayor nivel de especificidad asociado a las distintas modalidades sensoriales, las funciones atencionales más relacionadas con el lóbulo frontal tienen un carácter más general. Es decir, no están ligadas a una capacidad cognitiva específica, sino que pueden ser utilizadas junto a cualquier otro dominio cognitivo cuando las demandas de la tarea así lo requieren (Stuss, 2006). Si bien existe cierta evidencia a favor de la afectación de las funciones atencionales básicas como los sistemas de alerta en el envejecimiento normal (Román y Sánchez, 1998), estas funciones muestran una preservación relativa comparadas con las funciones atencionales más complejas y más relacionadas con el componente frontal (McDowd y Shaw, 2000; Andrés et al., 2006).

Respecto al componente selectivo de la atención, el cuerpo de resultados existente es algo controvertido (Zec, 1995; Román y Sánchez, 1998; McDowd y Shaw, 2000). Autores como Kramer y Madden (2008) concluyen que, si bien los déficits en atención selectiva en el envejecimiento normal existen, éstos no siguen un patrón único de afectación. En este sentido, los autores distinguen entre la capacidad para resaltar un estímulo o información relevante de entre los distractores del contexto, y la capacidad para inhibir estos otros estímulos distractores como los principales componentes de las tareas de atención selectiva. La afectación atencional asociada al envejecimiento normal parece estar más asociada al componente de inhibición que al de distinción de los estímulos relevantes (Kramer y Madden, 2008). Esta explicación ha recibido un

importante apoyo en los últimos años (McDowd y Shaw, 2000; Lustig et al., 2001; Milham et al., 2002; Andrés et al., 2006; Ballesteros et al., 2009). Por último, uno de los resultados sobre los que parece existir un mayor consenso es sobre la dificultad de las personas mayores para la realización de tareas de atención dividida o duales (Zec, 1995; Román y Sánchez, 1998; McDowd y Shaw, 2000; Kramer y Madden, 2008). Algunos autores indican que el mayor coste asociado a la alternancia de las tareas en el envejecimiento normal podría estar relacionado con la asociación de éstas con el funcionamiento del lóbulo frontal (Kray et al., 2002; Kramer y Madden, 2008).

Aunque la importancia del procesamiento inhibitorio ya ha sido introducida en la descripción del funcionamiento atencional, el efecto de las deficiencias en este procesamiento se aprecian en la ejecución de las personas mayores más allá de las tareas atencionales específicas. En este sentido, Lustig et al., (2001) realizan una revisión sobre el deterioro de la capacidad de inhibición en el envejecimiento y el efecto que éste produce sobre la cognición en el envejecimiento normal. En concreto, los autores revisan la influencia del procesamiento inhibitorio en tareas de recuerdo y memoria de trabajo, y concluyen que la dificultad para inhibir recuerdos irrelevantes interfiere en la recuperación de recuerdos actualmente importantes, así como que la distracción ocasionada por estímulos ambientales irrelevantes puede alterar la ejecución de los adultos mayores incluso en tareas simples y familiares.

En el estudio del procesamiento inhibitorio, y específicamente de la inhibición de respuestas dominantes y/o automatizadas, la ejecución de las personas mayores ha sido frecuentemente estudiada mediante diferentes versiones de la tarea de Stroop (Stroop, 1935). Mientras que algunos autores encuentran un efecto significativo de la edad en el efecto de interferencia de esta tarea (Comalli et al., 1962; Houx et al., 1993; Milham et al., 2002; Van derElst, 2006), trabajos de meta-análisis como el realizado por Verhaeghen y de Meersman (1998) concluyen que no existe una diferencia significativa entre adultos jóvenes y mayores en el índice de interferencia Stroop, así como que las diferencias observadas en algunos trabajos son debidas, en realidad, a las diferencias en velocidad de procesamiento mostradas por los sujetos.

La memoria de trabajo puede ser entendida como —un sistema para retener y manipular información temporalmente como parte de una amplia serie

de tareas cognitivas esenciales (Baddeley, 1998). Este sistema, a su vez, parece tener un componente más primario, responsable de simplemente mantener la información disponible por un corto periodo de tiempo, y un segundo componente de —verdadera memoria de trabajo, que permite mantener y, además, manipular y transformar dicha información (Luo y Craik, 2008). Parece existir una importante variabilidad en los resultados en función de las tareas o paradigmas utilizados para la evaluación de la memoria de trabajo, siendo los efectos de la edad más robustos en aquellos trabajos que utilizan el paradigma SOPT (Self-Oriented Pointing Task, Petrides y Milner, 1992) (Haut et al., 1999; Chaytor y Schmitter-Edgecombe, 2004), que en los trabajos que evalúan el span de memoria verbal y/o espacial (Ardila y Roselli, 1989; Bäckman et al., 2004). No obstante, recientes revisiones acerca de los efectos del envejecimiento sobre la memoria de trabajo concluyen que, mientras el componente más primario de la memoria de trabajo no parece verse afectado en gran medida por la edad, el deterioro del componente más complejo y con una mayor carga ejecutiva, sí es un resultado consistente (Luo y Craik, 2008; Braver y West, 2008).

La capacidad de recordar que debemos realizar una actividad en un momento particular del futuro se conoce por el nombre de —memoria prospectiva. La memoria prospectiva se contempla dentro de las funciones ejecutivas por su gran exigencia en cuanto a capacidades de autorregulación, manejo y control del tiempo, así como la generación de estrategias. El estudio de esta capacidad en el envejecimiento normal está recibiendo una gran atención dada sus implicaciones para el funcionamiento independiente en la vida diaria de las personas mayores. Si bien existen evidencias de su afectación (Vogels et al., 2002), así como de su preservación (Reese et al., 2002), el estudio de meta-análisis realizado por Henry et al., (2004) pone de manifiesto que mientras que en la mayoría de estudios de laboratorio se observa que la edad está asociada con un deterioro en determinados componentes de la memoria prospectiva, este deterioro no se aprecia en situaciones más naturales y/o ecológicas, y por lo tanto, sus repercusiones no pueden ser generalizadas a la vida diaria de las personas mayores.

Por último, los resultados acerca de la ejecución de adultos mayores en el Test de clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST, Heaton, 1981) y/o adaptaciones similares, han sido frecuentemente utilizados para argumentar

dificultades en la formación y/o abstracción de conceptos en el envejecimiento normal (Román y Sánchez, 1998). Generalmente, los resultados muestran una peor ejecución por parte de los individuos de mayor edad en este test (Woodruff-Pak, 1997), aunque no todos los trabajos atribuyen este deterioro a una afectación de la capacidad de formación de conceptos y generación de categorías, sino a la mayor falta de flexibilidad mental asociada al envejecimiento normal (Ridderinkhof et al., 2002). Esta falta de flexibilidad es encontrada y también defendida por otros trabajos como la causa subyacente a algunos déficits cognitivos encontrados en el envejecimiento (Taconnat et al., 2009).

3.6 Memoria:

La memoria es una función del cerebro que permite al organismo codificar, almacenar y recuperar la información del pasado.¹ Algunas teorías afirman que surge como resultado de las conexiones sinápticas repetitivas entre las neuronas, lo que crea redes neuronales (la llamada potenciación a largo plazo)

La memoria permite retener experiencias pasadas y, según el alcance temporal, se clasifica convencionalmente en: memoria a corto plazo (consecuencia de la simple excitación de la sinapsis para reforzarla o sensibilizarla transitoriamente), memoria a mediano plazo y memoria a largo plazo (consecuencia de un reforzamiento permanente de la sinapsis gracias a la activación de ciertos genes y a la síntesis de las proteínas correspondientes).

3.6.1 Memoria y procesos ejecutivos en mayores

En el envejecimiento se producen cambios importantes en muchos procesos cognitivos que en ausencia de trastornos físicos y psíquicos no suponen pérdidas considerables para realizar las actividades de la vida diaria. Es un tema recurrente la alusión por parte de los mayores a la pérdida de “memoria” que sufren cuando en ocasiones no son capaces de recordar acontecimientos recientes o dónde han dejado un objeto. Sin embargo, el concepto de “memoria” como lo entienden los psicólogos ha evolucionado a través de los años debido a los avances en la investigación neuropsicológica y a los resultados neurobiológicos junto a las técnicas de neuroimagen estructural y funcional. Todo ello ha contribuido a un mejor conocimiento de los sistemas que

la forman, así como de su evolución a través del tiempo. La “memoria” no es una entidad única. La investigación en esta área ha propuesto varios modelos para explicar la memoria y sus tipos. Entre estos modelos se encuentra el modelo estructural de la memoria humana propuesto por Broadbent (1958) aunque el más conocido es el propuesto por Atkinson y Shiffrin (1968), según el cual los estímulos pasan a través del Registro Sensorial (visual, auditivo, háptico, etc.) que los retiene durante un breve periodo de tiempo, al Almacén de Memoria a Corto Plazo. La información que llega a este almacén tiene un corto periodo de permanencia, pero éste es mayor que el del registro sensorial. Este periodo de permanencia es muy variable porque está muy mediatizado por los procesos controlados por el sujeto, que tiene la habilidad de realizar acciones (repetición, etc.) para retener la información. Esta información suele decaer a los 15-30 segundos, si no pasa al Almacén a Largo Plazo, (Atkinson & Shiffrin, 1968).

Resultados posteriores pusieron al modelo en apuros y comenzó a tomar fuerza la idea de que existía un único almacén a largo plazo, pero la información que llegaba a dicho almacén podía procesarse a distintos niveles de profundidad (Shallice & Warrington, 1970; Tulving & Patterson, 1968) ver (Ballesteros et al., 2002).

Los estudios realizados con pacientes amnésicos y experimentos con animales aportan evidencias de los diferentes sistemas de memoria. Por ejemplo, se encontró que los pacientes amnésicos eran capaces de mostrar memoria a largo plazo cuando tenían que completar palabras con tres letras en su comienzo como claves de palabras previamente presentadas (Squire, 2004). Su ejecución dependía de las instrucciones dadas (no del recuerdo explícito). Así se llevaron a cabo múltiples experimentos que evidenciaron la existencia de una memoria implícita (Graf & Schacter, 1985; Roediger, 1990; Schacter & Buckner, 1998; Tulving & Schacter, 1990), un tipo de memoria que es consecuencia de la exposición previa a una serie de estímulos sin intención ni conciencia de memorizarlos (Schacter, 1987), pero que, durante determinadas tareas, se recuperan con mayor precisión o velocidad que otros estímulos no presentados previamente (Ballesteros et al., 2002). A este tipo de memoria se le denomina memoria implícita y se evalúa a través de la existencia de priming

(Tulving&Schacter, 1990), entendido como la mejor actuación con estímulos repetidos en comparación con estímulos nuevos.

Posteriormente a los 80s, el panorama se inclinó hacia un marco en el que se contemplan múltiples sistemas de memoria (Squire, 1987; Squire, 2004; Tulving, 1985) vinculados a diferentes estructuras cerebrales. La memoria declarativa se encarga de procesar los acontecimientos y los conocimientos adquiridos mientras que la memoria no declarativa engloba a varios sistemas adicionales.

Cada uno de estos sistemas se ve afectado de forma diferente por el proceso de envejecimiento, siendo la memoria declarativa la más vulnerable. La memoria implícita es una memoria a largo plazo que no requiere la recuperación consciente de la información y se forma por la exposición repetida a un estímulo. Este tipo de memoria permanece intacta en los mayores sanos y con déficit cognitivo, e incluso en las primeras fases de la enfermedad de Alzheimer –EA- (Ballesteros, González, Mayas, García-Rodríguez & Reales, 2009; Ballesteros & Reales, 2004; Fleischman&Gabrieli, 1998; Schacter, 1987).

Otro tipo de memoria que se deteriora con la edad es la memoria de trabajo, un tipo de memoria necesaria para la puesta en marcha de actividades complejas en las que hay que mantener activos un determinado número de datos. Se trata de un sistema a corto plazo formado por el ejecutivo central, el bucle fonológico y la agenda visuoespacial (Baddeley&Hitch, 1974; Baddeley&Logie, 1999; Tirapu-Ustárrroz, Muñoz-Céspedes, & Pelegrín-Valero, 2002; Tirapu-Ustárrroz, Muñoz-Céspedes,

Pelegrín-Valero & Albéniz-Ferreras, 2005). Baddeley (2002) relacionó la memoria de trabajo con la memoria a largo plazo a través del almacén episódico, un sistema de almacenamiento de capacidad limitada que conecta al ejecutivo central con la memoria a largo plazo (Baddeley, 2002). Una de las tareas más utilizadas para evaluar este tipo de memoria es la tarea n-back, que consiste en la presentación sucesiva de estímulos entre los que hay que escoger uno que haya aparecido “n” estímulos antes, en los que “n” puede ser una, dos o más posiciones anteriores. Esto determinará la carga de memoria requerida, así como el intercalar estímulos iguales a los objetivos, pero en posiciones distintas

de las solicitadas (falsos objetivos), lo que obliga a un esfuerzo atencional y la puesta en marcha de mecanismos inhibitorios (Kane, Conway, Miura & Colflesh, 2007; Redick & Lindsey, 2013). Por todo ello, este tipo de pruebas es una de las más utilizadas para evaluar la memoria de trabajo (Jaeggi, Buschkuhl, Perrig & Meier, 2010)

3.6.2 Memoria a largo plazo: Memoria implícita y memoria explícita

La evolución de la neuropsicología, junto a las técnicas de neuroimagen han proporcionado evidencias acerca de la disociación de los circuitos neurales que controlan ambos tipos de memoria. Tulving propuso que la memoria se organizaba de forma jerárquica en sistemas interrelacionados: la memoria episódica, semántica, y la memoria procedimental (Tulving, 1987). La memoria episódica es el sistema principal, nos capacita para evocar hechos pasados de nuestra vida (nuestras vivencias personales) es una memoria a largo plazo, voluntaria y consciente. La memoria episódica se evalúa con pruebas de recuerdo y de reconocimiento. (Butters, Wolfe, Martone, Granholm & Cermak, 1985; Hirst et al., 1986). La memoria semántica, en el esquema clasificatorio que establece Tulving (ver Tabla 1.1), hace referencia al conocimiento que puede ser expresado mediante el lenguaje. Este tipo de memoria sirve para almacenar los conocimientos adquiridos por el individuo y puede ser definida como “el conocimiento del mundo”.

Squire agrupa las memorias episódica y semántica bajo el nombre de memoria declarativa, aunque no les otorga el estatus de sistemas separados (Squire, 2004). La memoria semántica permite construir modelos mentales del mundo, tanto concretos como abstractos. Al contrario que en la memoria episódica, de carácter individual, relativa a la experiencia personal, los contenidos que se manejan con la memoria semántica pueden ser compartidos por diferentes personas (Tulving, 1987). Finalmente, la memoria procedimental capacita a los organismos para retener conexiones aprendidas entre estímulos y respuestas, patrones, secuencias, etc. Este tipo de memoria se expresa a través de la conducta y puede darse de forma automática, sin una atención directa.

En la actualidad se sabe que las lesiones en el lóbulo temporal medial y el hipocampo producen amnesia, que es la pérdida de la capacidad de recuperar de manera voluntaria y consciente información previamente adquirida. En los EA, el deterioro del cerebro comienza generalmente por estas regiones, produciendo el síntoma característico de la pérdida de la memoria declarativa (explícita).

Los estudios con personas amnésicas proporcionaron evidencias acerca de la existencia de un sistema de memoria a largo plazo, independiente de la memoria voluntaria y consciente (memoria explícita). Graf y Schacter, encontraron que tanto los participantes controles en su experimento (estudiantes) como los pacientes amnésicos mostraban un efecto de priming similar, en una tarea implícita de compleción de raíces de palabras (Graf & Schacter, 1985). Otros muchos estudios han aportado evidencia de que los procesos de memoria explícita e implícita discurren por circuitos funcionalmente y neuralmente independientes. Por ejemplo, Fleischman (1997) presenta un estudio de lesión del lóbulo occipital derecho que muestra dañado el priming de repetición en tareas de compleción de raíces e identificación de palabras mientras que la memoria explícita permanece intacta. Este estudio mostró la disociación, tanto en resultados como en localización de las lesiones con respecto a los pacientes amnésicos (Fleischman, Vaidya, Lange & Gabrieli, 1997). Otros estudios con pacientes amnésicos y EA (en los que aparecen lesiones fronto-temporales, amígdala e hipocampo) muestran dañada la memoria explícita pero no su memoria implícita como lo demuestra la existencia de priming perceptivo en ambos tipos de enfermos (Ballesteros & Reales, 2004; Ballesteros, Reales & Manga, 1999; Ballesteros, Reales & Mayas, 2007; Buchner & Wippich, 2000; Gabrieli et al., 1994; Hamann & Squire, 1997; Osorio, Fay, Pouthas & Ballesteros, 2010; Redondo, Beltrán-Brotóns, Reales & Ballesteros, 2015; Redondo et al., 2010; Roediger, Weldon, Stadler & Riegler, 1992; Schacter & Tulving, 1994; Spaan & Raaijmakers, 2011; Tulving & Schacter, 1990).

La memoria implícita recoge información de las vías sensoriales y la transporta a los receptores occipitales (corteza visual), esto sucede tanto para los estímulos visuales, auditivos o hápticos.

La memoria explícita es una memoria intencional que alcanza su mayor potencial con el final del desarrollo humano y a partir de entonces declina con la edad. Por el contrario, la memoria implícita es un tipo de memoria no consciente, que permanece en el mismo nivel a lo largo de la vida de la persona y, como hemos visto más arriba, también se mantiene en pacientes amnésicos, EA y en enfermos diabéticos tipo 2. La memoria explícita está sustentada por el lóbulo temporal medial, hipocampo y amígdala.

La evaluación de la memoria explícita se suele realizar mediante pruebas de recuerdo libre, de recuerdo señalado o a través de pruebas de reconocimiento. La memoria implícita se evalúa mediante pruebas de decisión palabras-no palabras, identificación de palabras y compleción de fragmentos o raíces de palabras (Schacter, 1987). También se han utilizado imágenes de figuras tridimensionales, reales o imposibles (Cooper, Schacter, Ballesteros & Moore, 1992). En la exposición previa a los estímulos se le pide al participante que efectúe una tarea incidental (nunca que memorice) y en la fase de respuesta a la tarea bien deberá identificar imágenes incompletas, completar trigramas con la primera palabra que le venga a la mente, o identificar formas con las manos si se trata de priming háptico (Ballesteros et al., 2009; Ballesteros & Reales, 2004; Ballesteros et al., 1999), o tareas de audio en el priming auditivo (Pilotti, Gallo & Roediger III, 2000)

3.7 Evaluación de funciones cognitivas

3.7.1 Selective Reminding test

El Test de Recuerdo Verbal Selectivo (TRVS) es una de las pruebas más extensamente utilizadas para la evaluación del aprendizaje y la memoria verbales. Sin embargo, este test ha sido construido principalmente para evaluar a pacientes de habla inglesa, no existiendo todavía ninguna versión española que pueda ser utilizada para evaluar a pacientes de habla hispana.

La puntuación de la prueba se ha automatizado de acuerdo con las instrucciones de Buschke (1973, Buschke y Fuld, 1974). Las medidas de prueba son:

Recuperación total (TR)

Recuperación a largo plazo (LTR)

Almacenamiento a Largo Plazo (LTS)

Recuperación a Corto Plazo (STR)

Recuperación consistente a largo plazo (CLTR)

Número de artículos de selección múltiple reconocidos correctamente (MCR).

Test de recuerdo selectivo

Buschke, Herman & Altman, F; Paula diseñaron el test en el Centro de Investigación de Retardo Mental: Desarrollo Humano en New York. Es una prueba objetiva que evalúa 4 fases de la cognición mnésica: El Registro, la Consolidación, el Almacenamiento y la Reproducción; e igualmente permite determinar el estado de la memoria verbal a corto y a largo plazo. El test de Recuerdo consta de 10 palabras. La lista es leída en voz alta a la velocidad de un ítem por segundo, y los sujetos deben reproducir la lista durante diez ensayos que dura la administración del test. Si el examinado emite palabras que no se encuentran en el listado, serán registradas para ser tomadas en cuenta en el análisis posterior. Durante cada ensayo se registra el orden de reproducción, sin ser esta una exigencia para el examinado. Igualmente permite determinar el estado de la memoria verbal a Corto y a Largo plazo y el proceso de consolidación de las huellas. Los experimentos indican que la formación de una cierta pauta aún no significa que ésta se halle afianzada, consolidada; y que para la consolidación de la misma es necesario cierto tiempo, en dependencia de una serie de factores (y de las peculiaridades individuales, entre ellos), tiempo que se puede medir. Y ha dado la posibilidad de destacar dos estadios en el proceso de formación de la memoria, que luego empezaron a distinguirse con los términos de Memoria a corto plazo, entendiéndose por tal el estadio en el que ya se han formado las pautas, pero aún no están afianzadas y Memoria a largo plazo, entendida como el estudio en que las pautas no sólo se han formado, sino que se han consolidado hasta el punto de poder existir largo tiempo y resistir el efecto destructor de los influjos marginales. (36)

Retraso y Recuperación (DR)

TR incluye el número de palabras recordadas en 12 ensayos. Si una palabra es recordada en dos pruebas sucesivas sin un recordatorio, se supone que ha entrado en LTS en la primera de estas dos pruebas. Con o sin recuperación de esta palabra en los ensayos subsiguientes, se anota el LTS en todos los ensayos siguientes. Una palabra se califica como LTR cuando el sujeto recuerda una palabra que ha ingresado a LTS. CLTR se refiere al recuerdo consistente de esta palabra en todos los ensayos subsiguientes. Cuando el sujeto recuerda una palabra que no ha entrado en LTS, se califica como STR. MCR incluye el número de palabras reconocidas y DR contiene el número de palabras que el sujeto recuerda después de un retraso de 30 minutos. (37)

La puntuación manual de la prueba de recordatorio selectivo requiere una gran precisión y es bastante lenta. El Diagnóstico Metrisquare permite el registro conveniente de las respuestas dadas, así como el análisis totalmente automatizado de las respuestas y la comparación con las normas definidas en el estudio descrito anteriormente.

La prueba fue corregida según el procedimiento descrito por Buschke (1973) y Buschke y Fuld (1974). El test permite evaluar diferentes aspectos del aprendizaje y la memoria, incluyéndose las siguientes medidas: la suma de las palabras recordadas en cada ensayo (Total Recall, Recuerdo total); Long-termstorage (LTS; Almacenamiento a largo plazo); Long-termretrieval (LTR; Recuperación del almacén a largo plazo); Short-termretrieval (STR; Recuperación a corto plazo); Consistent Long-termretrieval (CLTR; Recuerdo consistente a largo plazo); Random Long-termretrieval (RLTR; Recuperación aleatoria a largo plazo); Adiciones (palabras que no están en la lista); número de palabras recordadas con clave; número de palabras reconocidas con y sin demora; y número de palabras recordadas tras el intervalo de demora.

Las pruebas fueron administradas individualmente en dos sesiones, separadas un mínimo de seis días y un máximo de diez. El orden de presentación de las pruebas fue contrabalanceado, de manera que un grupo recibió la Forma 1 antes, y otro grupo recibió la Forma 2 antes.

Test de Retención Visual de Benton

El Test de Retención Visual de Benton El profesor BENTON (1945) construyó y estandarizó una prueba de memoria de dibujos que se conoce como el Test de Retención Visual de Benton (TRVB). Consiste en una serie de dibujos abstractos que el sujeto debe reproducir después de desaparecer el estímulo. La prueba presenta varias formas y sistemas de administración con el objeto de poder aplicarla a sujetos que, por sufrir alguna alteración en las extremidades superiores, no puedan dibujar. En la prueba se evalúa el número de reproducciones correctas, es decir, semejantes al modelo presentado, y la cantidad de errores o deficiencias de reproducción del modelo. Así mismo, evalúa el tipo de error, estableciendo seis categorías: omisión o adición, distorsión por reproducción incorrecta o sustitución, perseveración de dibujos aparecidos en láminas anteriores, rotaciones, desplazamientos de la posición relativa de las figuras y errores en la reproducción del tamaño. Benton establece los criterios para evaluar cada tipo de error. Utilizando este sistema de investigación, Benton examinó una muestra de cien pacientes con patología cerebral, que fueron explorados en el Hospital Universitario y en el Hospital de Veteranos de la Administración en Iowa City. Estos reunían las siguientes condiciones: a) sin manifestación o historia de psicosis; b) un coeficiente intelectual premórbido de 80, por lo menos, deducido a partir de la historia educativa y vocacional y de una batería de pruebas. y el 57 por ciento de los pacientes realizó una ejecución defectuosa, es decir, tres o más puntos por debajo de lo que cabría esperar, mientras que un 36 por ciento realizaba ejecuciones muy deficientes, esto es, cuatro o más puntos por debajo del nivel esperado. Las diferencias con los resultados del grupo de control eran significativas. (19)

3.8. Diabetes y función cognitiva

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas generadas por el déficit de producción de insulina por el páncreas, por el déficit de la acción de la insulina en el organismo o por ambos tipos de déficits (Anonymous, 2002). Diabetes tipo 2 (DM2), o diabetes no insulino-dependiente, es el término utilizado para denominarla cuando su origen es predominantemente la insulino-resistencia y su comienzo se produce típicamente en la edad adulta. La obesidad

produce un cierto grado de insulinoresistencia, especialmente si el exceso de grasa se acumula en torno a la región abdominal. Este tipo de diabetes puede permanecer sin diagnóstico durante años puesto que la hiperglucemia va aumentando poco a poco y los síntomas más claros de la diabetes tardan en aparecer.

Los trastornos diabéticos producen cambios metabólicos y vasculares relacionados con la hiperglucemia crónica y con los defectos en la acción de la insulina en el cerebro que para algunos autores son similares a los efectos producidos por el envejecimiento cerebral y la enfermedad de Alzheimer (EA), el tipo de demencia más frecuente (Baker et al., 2010; Bruehl et al., 2007; De la Monte, 2009; Donohoe&Benton, 2000; Gispen&Biessels, 2000; Han & Li, 2010; Kuljis&Salkovic-Petrisic, 2011; Matsuzaki et al., 2010; Ramasamy et al., 2005; Shuvaev et al., 2001).

En la actualidad existen 246 millones de personas afectadas por la diabetes en todo el mundo y, según las previsiones del Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM, 2010), se podrían alcanzar los 380 millones en el año 2025. El estudio di@bet.es se realizó para:

1. Conocer con mayor precisión la cifra real de personas con DM2, así como la prevalencia de la obesidad, la hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular, incluidos hábitos de salud y hábitos nutricionales.
2. Determinar el grado de asociación entre los diferentes factores de riesgo, especialmente los relacionados con la Diabetes Mellitus.

Los resultados del estudio mostraron que la prevalencia de diabetes tipo 2 en España es del 12% de la población. En cuanto a los factores de riesgo, la asociación de hipertensión y obesidad duplica el riesgo de padecer diabetes. El tener estudios universitarios o no tenerlos cuadruplica el riesgo de padecer diabetes en el último caso. La actividad física es un factor importante. Las personas que no hacen ejercicio en su tiempo libre tienen un 50% más de posibilidades de ser obesas (las personas obesas y con diabetes hacen la mitad

de ejercicio que las delgadas o sin diabetes). Casi el 4% de la población desconoce que es diabética.

Numerosos estudios sugieren la existencia de una asociación importante entre la DM2, el deterioro cognitivo leve e incluso con la demencia (Arvanitakis, Wilson, Bienias, Evans & Bennett, 2004; Awad, Gagnon&Messier, 2004; Den Heijer et al., 2003; McGuire, Ford &Ajani, 2006; Messier, Tsiakas, Gagnon, Desrochers&Awad, 2003; Nilsson&Whalin, 2009; Roberts et al., 2008; Simons, Simons, McCallum&Friedlander, 2006). De hecho, dos tercios de los pacientes diagnosticados de (EA) presentan alterados los niveles de glucosa, o reúnen criterios de DM2 (Rouch et al., 2012).

En el primer estudio de esta Tesis (Redondo, Reales & Ballesteros, 2010) encontramos que la memoria a largo plazo voluntaria o explícita, evaluada con una prueba de reconocimiento “antiguo-nuevo”, de un grupo de mayores diabéticos (DM2) fue peor que la de un grupo control de mayores sanos, actuando éstos a su vez peor que un grupo de adultos jóvenes que también participó en el estudio. Sin embargo, su memoria implícita evaluada con una prueba de compleción de raíces de palabras mostró memoria implícita (evaluada a través de la existencia de priming de repetición) fue similar en los tres grupos. Esta diferencia en la ejecución entre la memoria implícita y explícita en pacientes diabéticos resulta congruente con resultados previos.

Específicamente, Nilsson y Whalin (2009) encontraron déficits en la memoria explícita en mayores diabéticos, e incluso una peor ejecución que los mayores que sin un diagnóstico firme de DM2 tienen, sin embargo, riesgo de padecerla (elevados niveles de hemoglobina glicosilada en sangre; ver (Messier, Tsiakas, Gagnon&Desrochers, 2010; Nilsson&Whalin, 2009).

Mientras se han realizado algunos estudios sobre la memoria explícita en diabéticos, la memoria implícita apenas se ha estudiado en estos pacientes. Solamente Asimakopoulou y colaboradores (Asimakopoulou, Hampson & Morrish, 2002) incluyeron una prueba de memoria implícita en la evaluación de los sistemas de memoria de estos pacientes.

La EA es en la actualidad, el principal tipo de demencia. Se caracteriza por una pérdida progresiva de memoria y otras habilidades cognitivas a causa de un envejecimiento acelerado de las estructuras cerebrales en que se sustentan estos procesos cognitivos. El creciente número de personas afectadas por la enfermedad que en 2006 se estimó en 26,6 millones de personas afectadas en todo el mundo (Rocca et al., 2011) siendo su principal causa la mayor longevidad de la población. Este tipo de demencia se suele iniciar pasados los 65 años de edad, aunque puede aparecer antes (EA temprano o demencia presenil). El grupo de trabajo NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) (McKhann, Drachman, Folstein et al., 1984) estableció una serie de criterios que nos han guiado hasta el momento para clasificar a los pacientes de EA en función del deterioro observado y para poder tratarlos de la mejor forma posible, aunque desafortunadamente esta enfermedad neurodegenerativa en la actualidad no tiene cura.

3.9 Estudio CEGENED

Este estudio de investigación es un proyecto coordinado por la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, cuenta con el apoyo del Servicio de Geriatría del Hospital Regional Universitario José Ma. Cabral y Báez y el Instituto Taub de la Universidad de Columbia de New York. Es auspiciado por el Ministerio de Educación Superior Ciencia y Tecnología (MESCYT)

El objetivo general es investigar como la diabetes, el colesterol, la grasa en el hígado, los problemas de los pulmones, los problemas del corazón y la presión arterial influye en el cerebro y pueden producir problemas de memoria y depresión en los adultos mayores.

CAPITULO 4: DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 Tipo de Estudio

Con el propósito de Evaluar la asociación de Diabetes mellitus tipo 2 y memoria, en pacientes mayores de 65 años, el presente documento recoge parte de los resultados del estudio CEGENED, es longitudinal de tipo cohorte de base poblacional, que constaba de dos intervenciones, una primera fase denominada etapa 0, iniciada en enero del 2014 hasta mayo del 2015 y una segunda fase llamada etapa 1 iniciada al cabo de dos años posterior al previo inicio de la recolección de datos.

4.2 Población y Muestra

La muestra final de CEGENED estuvo constituida por un total de 184 personas, en donde actualmente solo se contó con 179 participantes. Del total inicial 148 participantes residían en la zona sur y 36 en otra zona de la ciudad que fueron entrevistados y evaluados en el Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez. Se estratificó por su parte los grupos etarios de: 65-74 años, 75- 84 años y 85 años y más.

4.3. Criterios de inclusión:

Estudio CEGENED

- Nacionalidad dominicana.
- Mayores de 65 años de edad o más.
- Residentes de la zona sur de Santiago de los Caballeros.

4.4 Criterios de exclusión

- Los criterios de exclusión fueron los siguientes:
- No ser dominicano

- Ser menor de 65 años de edad
- Tener historia o evidencia de accidente cerebro vascular
- Padecer alguna otra condición neurológica
- Padecer de condiciones psiquiátricas como trastornos psicóticos o bipolaridad (la depresión y la ansiedad no son criterios de exclusión)
- Padecer de demencia
- Ser dependiente para las actividades de la vida diaria (comer, bañarse, vestirse, desplazarse dentro de la casa)
- Alcoholismo
- Historia de cirugía cerebral

4.5 Procedimiento de recolección de la información

Los pasos que hicieron posible la recolección de datos necesarios para cumplir los objetivos del estudio fueron:

- a) Previo a la puesta en marcha del estudio, se obtuvo la autorización del Consejo Nacional de Bioética en Salud (1.6) (2.10)
- b) Los participantes fueron seleccionados teniendo en cuenta los criterios de inclusión de la muestra. Para la selección se llevarán a cabo reuniones con los líderes comunitarios de las zonas elegidas. Del mismo modo, se captarán participantes de las consultas públicas y privadas de Geriátrica a las que tiene acceso el Investigador Principal (ver Anexo Metodológico) (1.1) (1.2) (2.10)
- c) Una vez identificado el participante, se le explicó con detalle el objetivo de la investigación y su procedimiento, haciendo énfasis en la voluntariedad y anonimato del mismo. De igual manera, se hará hincapié en el hecho de que cada proceso será realizado dos veces a cada participante, por ser este un estudio longitudinal. Cuando se esté seguro

de que el participante ha entendido claramente el estudio, se firmarán los consentimientos informados (1.4) (esto aplica a todos los objetivos del estudio)

d) Previo a la evaluación neuropsicológica y del estado de ánimo de los participantes, los evaluadores recibieron un entrenamiento por parte de un neuropsicólogo de la Universidad de Columbia (EE. UU), experto en la administración e interpretación de las pruebas que se estarán utilizando, por ser un protocolo cedido por dicha institución para la realización de este estudio (1.3) (1.4) (2.2)

e) Todos los participantes fueron evaluados con un protocolo de pruebas neuropsicológicas y del estado de ánimo con el fin de valorar su estado cognitivo y afectivo, en el CEAS Juan XXIII (1.2) (2.2) (2.6) (2.8) (2.10)

f) *Técnicas de Recolección de Datos*

La recolección de los datos se realizó en dos etapas con el cribado de toda la cohorte, en primer lugar, se pasaron el Índice de Barthel (IB) y la Escala de Demencia de Blessed (BDRS) para definir si el sujeto era apto para formar parte del estudio. Se procedió con una evaluación clínica, incluyendo exámenes físicos y neurológicos, una entrevista semiestructurada con el Cuestionario Clínico CEGENED, la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) y con la batería de evaluación cognitiva del WHICAP (Stern et al., 1992) que incluía: el COWAT-PSV y Generación Semántica (animales, ropa y comida) para evaluar la fluidez verbal fonológica y semántica, el BNT para evaluar la denominación por confrontación visual, los subtest Material Ideativo Complejo y Repetición de Frases del BDAE para evaluar la comprensión y la repetición respectivamente.

4.6 Procesamiento de datos

Se utilizó el sistema operativo Microsoft Office 2010, para Windows Xp Home Edition y Windows Vista Home Edition, junto al paquete estadístico SPSS

versión 22.0 para redactar el trabajo y procesar los datos, respectivamente. Los gráficos y tablas también se realizarán en dichos programas.

La base de datos que se usara para analizar los datos consta de 30 columnas; en la primera fila se escribieran CE, que es el código del entrevistado/a; también se escribieron las palabras, siglas o abreviaturas que permitirían reconocer las variables de estudio.

4.7 Plan de análisis

Finalizada la recolección, los datos se procedió de manera electrónica en el programa SPSS versión 22.0, y se integrara la información obtenida en distintos esquemas (cuadros y gráficos). En los cuadros se esquematizarán los datos arrojados por las entrevistas y los gráficos representarán la información tabulada en los cuadros. Las variables cualitativas serán expresadas en frecuencia y porcentajes, se graficarán por medio de distribución de frecuencia y analizadas mediante la prueba estadística de Chi². El análisis de las variables cuantitativas se realizará mediante los estadísticos descriptivos de lugar: moda, media, mediana, rango y desviación estándar.

4.8 Principios Éticos

Antes de proceder a la realización de esta investigación, la misma fue revisada por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias de la Salud (COBE-FACS). En lo que concierne a esta Facultad nos guiamos por los principios éticos que se presentan en el Reporte Belmont elaborado por la Comisión Nacional para la Protección de Personas Objeto de la Experimentación Biomédica y de la Conducta (1978). Otras normas y principios también pudieron ser revisados oportunamente. En dicho informe se expresa los principios de respeto a las personas, de beneficencia y de justicia. Posteriormente, estos principios fueron ampliados y aplicados para la ética biomédica por Beauchamp y Childress. Estos principios se presentan a continuación y fueron extraídos de la Secretaría de Salud Hospital Juárez Comité Institucional de Bioética:

“1. Respeto por la Autonomía. Se refiere a la necesidad de respetar, tanto en acciones como en actitudes, a la capacidad y al derecho que poseen las personas para decidir entre las opciones que a su juicio son las mejores entre las diferentes posibilidades de las que se les haya informado, conforme a sus valores, creencias y planes de vida. Son decisiones respecto a su cuerpo y a su salud, tanto en términos de intervenciones como de investigación.

Este principio sustenta la necesidad de contar con un consentimiento informado y del derecho a negarse a una intervención o participación en una relación clínica o de investigación.

No se refiere a la no interferencia con las decisiones del otro. Implica la obligación de crear y de mantener las condiciones para tomar decisiones autónomas al tiempo que se ayuda a despejar el temor y otras situaciones que destruyen o interfieren con las acciones autónomas. De este principio se desprende el deber de proteger a quienes no tienen esta capacidad.

2. Beneficencia. Este principio considera la necesidad de evaluar las ventajas y las desventajas, los riesgos y los beneficios de los tratamientos propuestos, o de los procedimientos de investigación, con el objeto de maximizar los beneficios y disminuir los riesgos. Tiene una dimensión positiva que implica el deber inquebrantable de llevar a cabo acciones específicas encaminadas a procurar el bienestar de las personas, defender sus derechos, prevenir el daño, eliminar las condiciones que le generan riesgo, malestar y dolor, entre otras.

3. No Maleficencia. No se debe infligir daño o hacer mal. Este principio obliga a evitar el daño físico o emocional y el perjuicio en la aplicación de procedimientos o de intervenciones.

4. Justicia. Es el principio por el cual se pretende que la distribución de los beneficios, los riesgos y los costos en la atención sanitaria o en la investigación, se realicen en forma justa. Es decir, que se distribuyan equitativamente entre todos los grupos de la sociedad, tomando en cuenta la edad, el sexo, el estado económico y cultural, y consideraciones étnicas. Se refiere, asimismo, a que todos los pacientes en situaciones parecidas deban tratarse de manera similar y

con las mismas oportunidades de acceso a los mejores métodos diagnósticos y terapéuticos.”

Según el Comité de Bioética de Cataluña (82), "el consentimiento informado tiene que entenderse como la aceptación por parte de un enfermo competente de un procedimiento diagnóstico o terapéutico después de tener la información adecuada para implicarse libremente en la decisión clínica." Para este proceso es necesario basarse en el establecimiento de una adecuada relación médico-paciente, de manera que facilite la comprensión del procedimiento que se ha propuesto; en qué consiste, cuáles son sus opciones, el desenlace que pueda presentar, al igual que los resultados que se esperan, incluyendo los riesgos y beneficios que el mismo posee. La aceptación del mismo queda establecida, cuando el paciente, de manera consciente, libre y sin ningún tipo de coerción, firma el documento donde se informa correctamente y que se ha preparado previamente.

En esta investigación se respetó la autonomía de los individuos que decidieron voluntariamente participar en la misma. Para ello se le suministró a cada paciente un consentimiento informado, en el cual se informó detalladamente el procedimiento del estudio y los objetivos del mismo. Para mantener la confidencialidad del paciente se le asignó un código para no poder identificar al individuo, manteniendo el anonimato y destacando que el paciente tuvo la potestad de aceptar o rechazar participar en el presente estudio una vez que el paciente haya leído y comprendido el consentimiento informado.

La intención de esta investigación fue proporcionar un bienestar a los pacientes que participen en esta, por lo que la confidencialidad del individuo se mantuvo y de esta forma garantiza la no maleficencia a la persona. Al momento de revisar la historia clínica/record del paciente, previamente otorgado el permiso de la institución esto se tomará en cuenta y ningún dato personal del individuo o su patología será expuesta. Todos los pacientes del estudio serán tratados de forma igualitaria sin discriminar su procedencia, nivel socioeconómico, el sexo, edad y la enfermedad de los mismos.

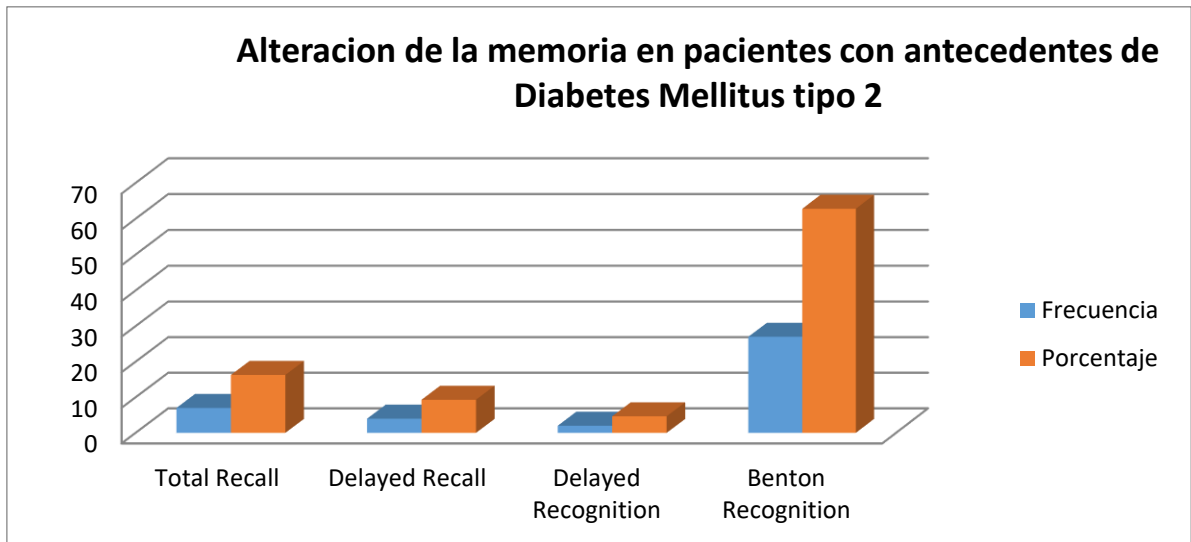
CAPITULO 5: PRESENTACION Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Alteración de la memoria en Pacientes con Antecedentes de Diabetes Mellitus tipo 2.

Tabla 1.1

Prueba realizada	Frecuencia	Porcentaje
Total Recall	7	16.27
Delayed Recall	4	9.30
Delayed Recognition	2	4.65
Benton Recognition	27	62.79

Fuente: formulario de recolección de datos.



Fuente: tabla 1.1.

Interpretación tabla 1

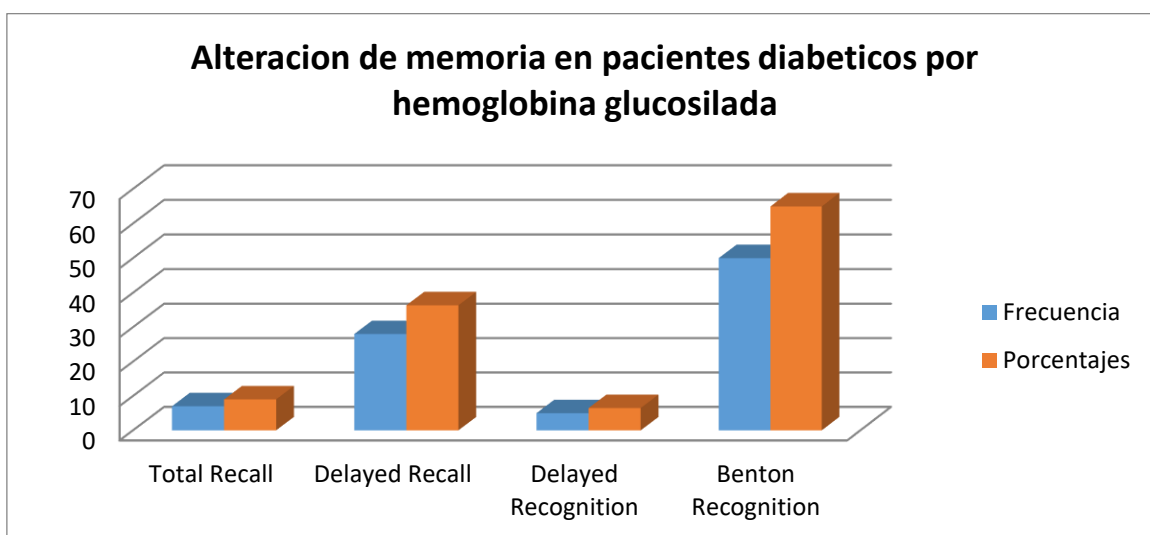
En la tabla 1.1 se presentan los resultados obtenidos relacionados con el objetivo general de investigación acerca de evaluar la asociación de Diabetes mellitus tipo 2 y la memoria, en pacientes mayores de 65 años del estudio CEGENED.

En los 43 pacientes con antecedentes de Diabetes Mellitus tipo 2 se les realizaron varias pruebas de la memoria. Se encontraron alteradas en 7 de los que se les realizó Total Recall, representando el 16.27%. En la prueba Delayed Recall 4 pacientes que equivalen al 9.30%, en la prueba de Delayed Recognition al 4.65%, es decir 2 pacientes, y en 27 pacientes para el 62.79% de los que fueron sometidos a la prueba Benton Recognition.

Tabla 1.2

Alteración de la memoria en Pacientes Diabéticos por Ha1c.

Prueba realizada	Frecuencia	Porcentajes
Total Recall	7	9.0
Delayed Recall	28	36.36
Delayed Recognition	5	6.49
Benton Recognition	50	64.93



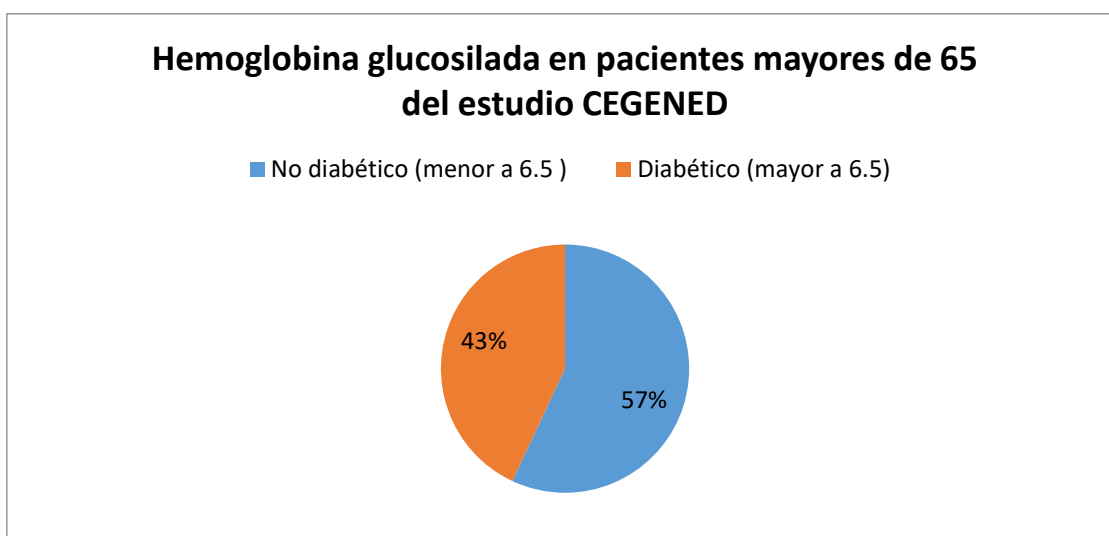
De los 77 pacientes diabéticos por Ha1c se encontró alteración de las pruebas para la memoria realizadas, en 7 pacientes en la prueba Total Recall, estos representaron el 9.0%. En 28 pacientes que equivalen al 36.36% que se les realizó la prueba Delayed Recall, al 6.49%, es decir a 5 pacientes, que se les efectuó la prueba Delayed Recognition y a 50 pacientes, o sea al 64.93% de los que fueron sometidos al a prueba Benton Recognition.

Niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 del estudio CEGENED.

Tabla 2.1

Pacientes del estudio CEGENED.

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA	Frecuencia	Porcentaje
No diabético (menor a 6.5)	102	56.98
Diabético (mayor a 6.5)	77	43.02
Total	179	100.0



Interpretación tabla 2.1

En la tabla 2 se muestran los datos referentes al objetivo de investigación sobre los niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del estudio CEGENED.

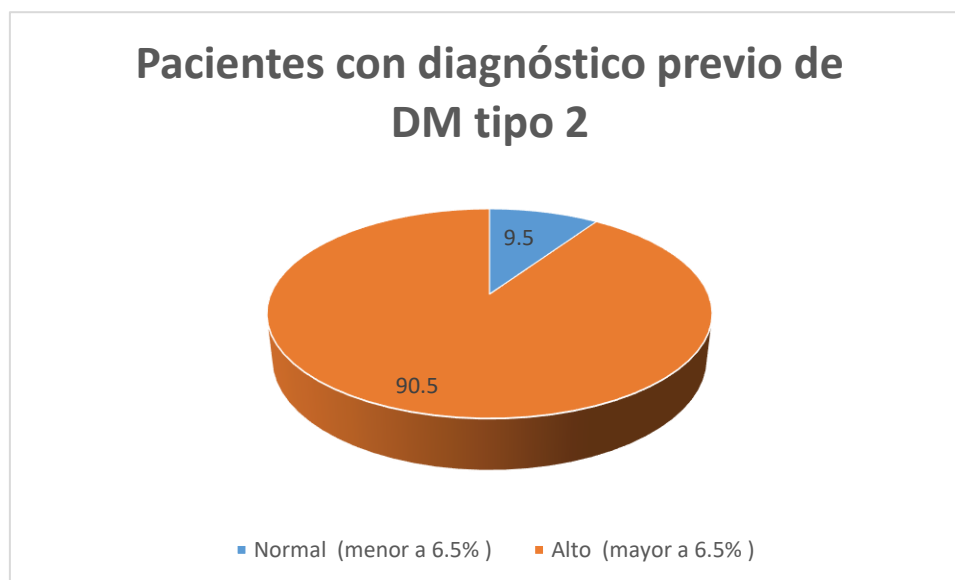
Hubo 102 pacientes, esto es un 56.98% que resultaron no diabéticos luego de realizarles la hemoglobina glucosilada y el 43.02% restantes que equivalen a 77 pacientes cuyos resultados de la hemoglobina glucosilada arrojó que eran diabéticos.

EL punto de corte de la hemoglobina glucosilada, para el diagnóstico de diabetes, fue de 6.5.

Pacientes con diagnóstico previo de Diabetes Mellitus tipo 2 del estudio CEGENED.

Tabla 2.2

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA	Frecuencia	Porcentaje
Normal (menor a 6.5%)	4	9.5
Alto (mayor a 6.5%)	38	90.5
Total	42	100

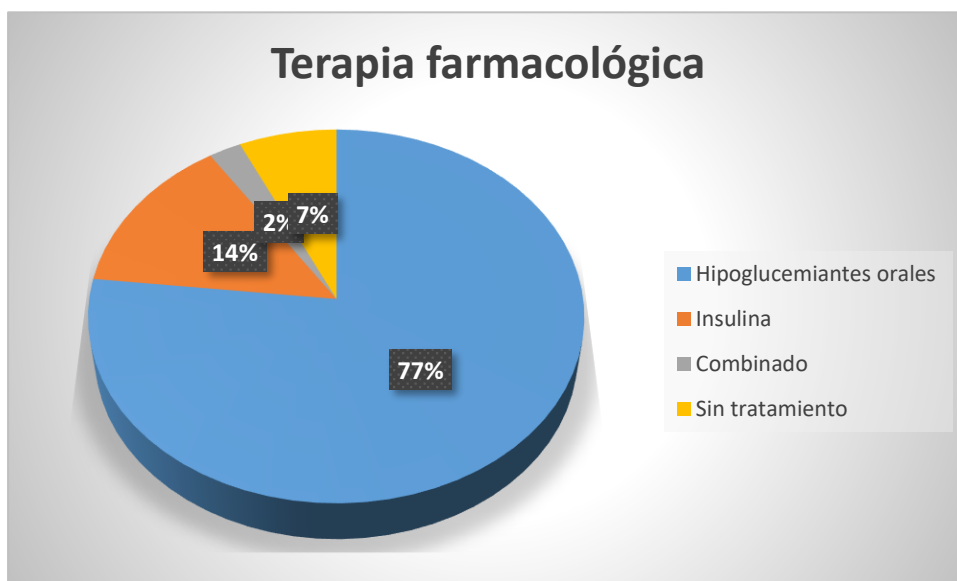


De los pacientes con diagnóstico previo al estudio CEGENED de Diabetes Mellitus tipo 2, se reportaron valores de hemoglobina glucosilada de parámetro normal 4, para un 9.5 %. Hemoglobina glucosilada alta 38 pacientes, para un 90.5 %. Ningún paciente presentó niveles disminuidos de hemoglobina glucosilada. Había un paciente sin analíticas reportadas.

Tabla 3

Clasificar la terapia farmacológica de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en mayores de 65 años del estudio CEGENED.

Terapia farmacológica	Frecuencia	Porcentaje
Hipoglucemiantes orales	33	76.74
Insulina	6	13.95
Combinado	1	2.33
Sin tratamiento	3	6.98
Total	43	100



Interpretación tabla 3

En la tabla 3 se despliegan los hallazgos concernientes al objetivo de investigación para clasificar la terapia farmacológica de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en mayores de 65 años del estudio CEGENED.

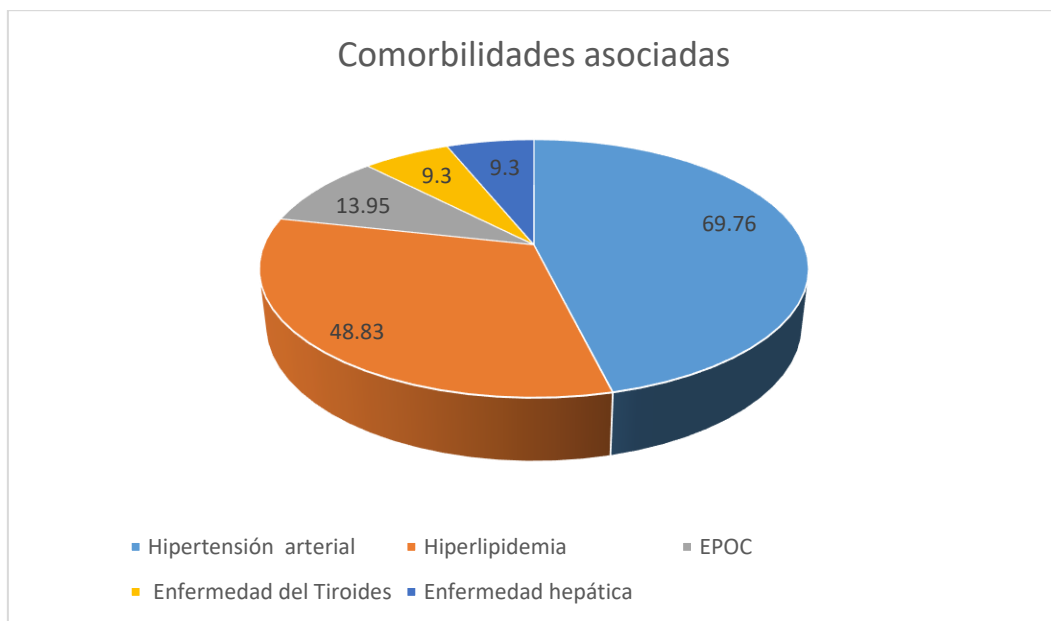
El 76.74 % de los pacientes, esto es 33 pacientes usaban como terapia farmacológica hipoglucemiantes orales, 6 pacientes, es decir un 13.95% se aplicaban insulina, 1 paciente (2.33 %) utilizaba terapia farmacológica combinada y 3 pacientes que representan el 6.98% estaban sin tratamiento de

los cuales presentaron niveles dentro del parámetro de referencia para hemoglobina glucosilada, 1 no contaba con analíticas disponibles.

Tabla 4

Comorbilidades asociadas de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en mayores de 65 años del estudio CEGENED.

Comorbilidades asociadas	Frecuencia	Porcentaje
Hipertensión arterial	30	69.76
Hiperlipidemia	21	48.83
EPOC	6	13.95
Enfermedad del Tiroides	4	9.30
Enfermedad hepática	4	9.30



Interpretación tabla 4

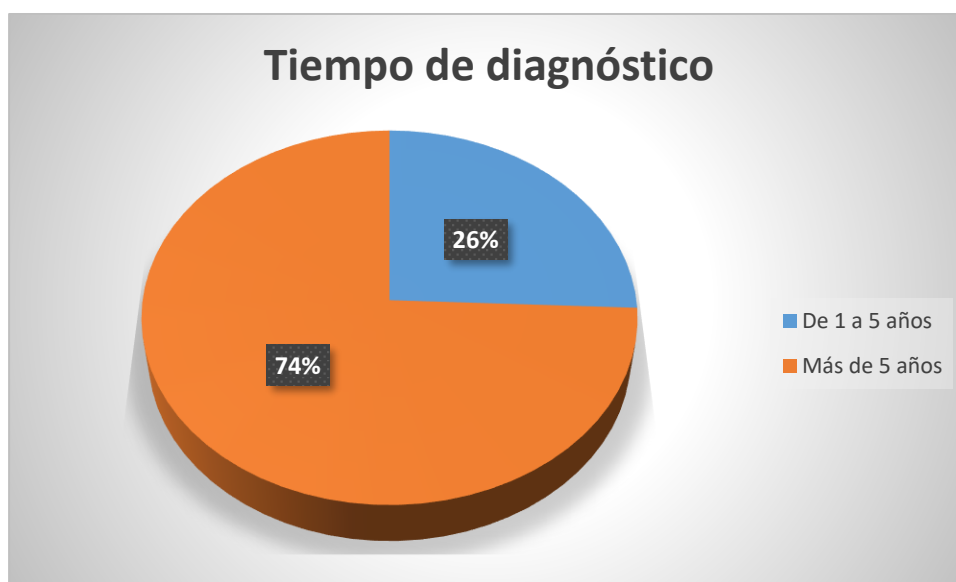
En la tabla 4 están los valores recolectados asociados al objetivo de investigación sobre las comorbilidades asociadas de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en mayores de 65 años del estudio CEGENED.

Se encontraron 30 pacientes, o sea un 69.76% con hipertensión arterial, 21 pacientes (48.83%) tenían hiperlipidemia, hubo 6 pacientes equivalente al 13.95% con EPOC, con enfermedad del Tiroides hubo 4 pacientes que representan el 9.30%, y el 9.30%, es decir 4 pacientes padecían enfermedad hepática.

Tabla 5

Tiempo de diagnóstico de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en mayores de 65 años del estudio CEGENED.

Tiempo de diagnóstico de DM	Frecuencia	Porcentaje
De 1 a 5 años	10	25.65
Más de 5 años	29	74.35
Total	39	100



Interpretación tabla 5

En la tabla 5 se presentan los datos en relación al objetivo de investigación concerniente al tiempo de diagnóstico de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes mayores de 65 años del estudio CEGENED.

Dentro del grupo de 43 pacientes en estudio no hubo diagnósticos de DM realizados en menos de 1 año, se hallaron 10 pacientes con diagnóstico de DM entre 1 a 5 años, esto representa un 25.65%, 29 pacientes (74.35%) fueron diagnosticados con DM hace más de 5 años y 4 pacientes que tenían datos

incompletos respecto a su diagnóstico de DM, por lo cual esos no fueron utilizados.

DISCUSION

El principal objetivo de este estudio fue investigar la asociación de Diabetes Mellitus tipo 2 en la memoria en mayores de 65 años de edad que participaron en el estudio CEGENED. A medida que aumenta la expectativa de vida en la población, el deterioro cognitivo será una carga cada vez mayor para la sociedad y sus recursos. Se reconoce que un número considerable de pacientes con deterioro cognitivo puede ser atribuible a la presencia de Diabetes Mellitus tipo 2, por ende, el identificar tempranamente a los individuos con esta condición de riesgo permitiría establecer medidas de intervención para mejorar su calidad de vida.

Los resultados muestran que los mayores que padecen Diabetes Mellitus tipo 2 presentan un deterioro significativo de la memoria episódica (explícita), evaluada mediante una prueba de reconocimiento, respecto a los mayores no diabéticos.

En segundo lugar, los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 muestran una memoria implícita similar a la de los mayores sanos. Los resultados son congruentes con la teoría del deterioro diferencial de los distintos sistemas de memoria en los procesos de envejecimiento y neurodegeneración (Ballesteros et al., 2009; Ballesteros & Reales, 2004; Ballesteros et al., 2007; Ballesteros et al., 2008;), y a la vinculación de los diabéticos no insulino dependientes de la demencia (4)

Los resultados de este estudio vienen a sumarse a los obtenidos en el Proyecto Betula (7). Específicamente, E. Nilsson y Whalinhan encontrado déficits en la memoria explícita en ancianos diabéticos, e incluso una peor ejecución que los ancianos normales, en ancianos que sin tener un diagnóstico firme de diabetes tienen, sin embargo, riesgo de diabetes (elevados niveles de hemoglobina glicosilada en sangre)

Nuestros resultados también están en consonancia con buena parte de la literatura existente (9;) y suponen una aportación al conocimiento de los

procesos de envejecimiento y la enfermedad crónica al estudiar las disociaciones producidas entre la memoria implícita y explícita en mayores diabéticos.

Cabe resaltar que en el presente trabajo no se obtuvo significancia estadística al relacionar las distribuciones de los factores cardiovasculares, hipertensión, dislipidemia en los grupos a analizar, en concordancia con el estudio, se encontró estudios como el de Chengxuan et al donde los pacientes con HTA tuvieron mayor riesgo de desarrollar demencia (OR 1.5, IC 95% 1.0-2.1, $p=0.03$); asimismo, Komulainen P et al encontró que las mujeres con síndrome metabólico tenían un mayor riesgo de mala memoria (RR 4.27, IC 95% 1.02-17.90, $p=0.047$), por último, Van den Berg et al realizó una revisión sistemática sin metaanálisis, donde encuentra que los factores de riesgo cardiovasculares, hipertensión, dislipidemia, están asociados a deterioro cognitivo. Es probable que la relación entre los factores cardiovasculares y deterioro cognitivo en el anciano apunten que estos, podrían inducir cambios estructurales en el hipocampo y en zonas adyacentes implicadas en los principales procesos amnésicos, además de la disminución de los niveles de noradrenalina tanto en el sistema nervioso central como en el periférico o incluso cambios en el flujo cerebral que se producen conforme aumenta la edad de las personas.

Los resultados de este estudio resultan novedosos debido a que, en la medida de nuestro conocimiento, solamente Asimakopoulou y colaboradores (2002) han incluido una prueba de memoria implícita en la evaluación de los trastornos generados por la diabetes y en su informe experimental solo hacen referencia a los resultados sin ofrecer apenas información sobre el procedimiento utilizado. Los resultados del presente estudio son congruentes con dicho estudio al encontrar que la memoria implícita está preservada en los pacientes diabéticos mientras no sucede lo mismo con la memoria episódica evaluada con una prueba de reconocimiento.

En esta investigación, de los 43 pacientes con antecedentes de Diabetes Mellitus tipo 2 se les realizaron varias pruebas de la memoria. Se encontraron

alteradas en 7 de los que se les realizó Total Recall, representando el 16.27%. En la prueba Delayed Recall 4 pacientes que equivalen al 9.30%, en la prueba de Delayed Recognition al 4.65%, es decir 2 pacientes, y en 27 pacientes para el 62.79% de los que fueron sometidos a la prueba Benton Recognition. Esto se puede comparar con los resultados de la revisión sistemática de Cerezo Huerta et al, que donde plantean que el aspecto cognoscitivo, se ha reportado que la DM2 es un factor de riesgo para desarrollar deterioro cognoscitivo leve y que la cronicidad de esta condición, asociada a hipertensión, a un control glicémico inadecuado y a complicaciones macrovasculares aumenta la posibilidad de desarrollar demencia vascular. Las habilidades cognoscitivas más referidas como afectadas son memoria verbal y de trabajo, fluidez verbal, atención, planificación mental y velocidad psicomotora, las cuales se han relacionado con el funcionamiento de estructuras frontales, temporales e hipocámpicas, que en la DM2 también se encuentran comprometidas. Se concluye que a pesar de que se han identificado algunos factores de riesgo de las deficiencias cognoscitivas en la DM2, es importante que se determine cómo interactúan y en qué grado influyen estos factores en el rendimiento cognoscitivo global y en funciones específicas en esta población.

Entre nuestros resultados, cabe destacar que hubo 102 pacientes, esto es un 56.98% que resultaron no diabéticos luego de realizarles la hemoglobina glucosilada y el 43.02% restantes que equivalen a 77 pacientes cuyos resultados de la hemoglobina glucosilada arrojó que eran diabéticos. EL punto de corte de la hemoglobina glucosilada, para el diagnóstico de diabetes, fue de 6.5.

Sobre esto, Miranda Felix et al, plantean que que los niveles de glucosa se asocian con la función cognitiva y un deterioro en la función ejecutiva, por el contrario, en personas sin DT2, no hay una clara asociación entre los niveles basales de glucosa en ayunas, la función ejecutiva y la memoria, ya que no existía relación en los niveles elevados de glucosa (2,22,23,28). De igual manera la DT2 se asocia con el rendimiento en el recuerdo tardío, pero no con el recuerdo inmediato. La DT2 se asoció con el deterioro cognitivo y prueba de fluidez verbal, encontraron que el control glucémico deficiente se asocia a

alteraciones en el rendimiento en medidas compuestas (tareas dobles) y actividades de la vida diaria de la función ejecutiva (12).

De los pacientes con diagnóstico previo al estudio CEGENED de Diabetes Mellitus tipo 2, se reportaron valores de hemoglobina glucosilada de parámetro normal 4, para un 9.5 %. Hemoglobina glucosilada alta 38 pacientes, para un 90.5 %. Ningún paciente presentó niveles disminuidos de hemoglobina glucosilada. Había un paciente sin analíticas reportadas. Según Huang, la hiperglucemia crónica se asocia con una disminución de la función cognitiva en pacientes ancianos con diabetes tipo 2. Para pacientes geriátricos mayores (edad ≥ 80 años), no existe una correlación entre los niveles de A1c y la función cognitiva. En conclusión, el presente estudio confirmó que la hiperglucemia crónica parece estar asociado de forma independiente con la función cognitiva en pacientes ancianos no demenciados con tipo 2 diabetes. En pacientes geriátricos mayores (edad ≥ 80 años), la relación entre A1c y la función cognitiva se debilitó. Esta sugerencia que el daño cognitivo ocurre antes de este período de tiempo, y terapias dirigidas a prevenir el deterioro cognitivo y la demencia debe dirigirse proactivamente a los diabéticos ancianos en sus años sesenta y setenta. (13)

Además, E. Van der Berg encontró que en pacientes no dementes con diabetes tipo 2, los decrementos cognitivos son de tamaño moderado y el deterioro cognitivo durante 4 años se encuentra en gran parte dentro del rango de lo que se puede ver en el envejecimiento normal. Aparentemente, los cambios cognitivos relacionados con la diabetes se desarrollan lentamente en un período prolongado de tiempo. (14)

En este estudio, se encontraron 30 pacientes, o sea un 69.76% con hipertensión arterial, 21 pacientes (48.83%) tenían hiperlipidemia, hubo 6 pacientes equivalente al 13.95% con EPOC, con enfermedad del Tiroides hubo 4 pacientes que representan el 9.30%, y el 9.30%, es decir 4 pacientes padecían enfermedad hepática.

Vicario et, al encontraron que la elevación de las cifras de presión arterial se asocia con alteraciones en la función cognitiva.⁶⁰ La hipertensión se relaciona con decremento más rápido en tareas de razonamiento lógico, mientras que en la diabetes mellitus el decremento más evidente es en la velocidad de procesamiento.⁶¹ Entre el desempeño cognitivo y la asociación de Diabetes Mellitus e hipertensión arterial, en comparación con cada enfermedad aislada, el decremento en la función es mayor para la primera. Este deterioro cognitivo, vinculado con la hipertensión arterial, involucra regiones prefrontales.

CONCLUSIONES

- La mayoría de los pacientes diabéticos del estudio presentaron alteración de las pruebas de memoria, con especialidad en la prueba de Benton, tanto para los pacientes con diagnóstico previo 62.79%, como los pacientes diagnosticados durante el estudio por medio de la realización de hemoglobina glucosilada con un 64.93 % de alteración de dicha prueba.
- Con respecto a los niveles de hemoglobina glucosilada en los pacientes del estudio CEGENED se encontró que 77 pacientes para el 43.02% presentaron un nivel mayor o igual al 6.5 % de hemoglobina glucosilada. Mientras que de los pacientes con diagnóstico previo de Diabetes Mellitus se encontró que el 90.5% presentaban niveles de hemoglobina glucosilada por encima de 6.5%, solo 9.5% se encontraba dentro de los parámetros de referencia y no se encontró ninguno con niveles bajos.
- En cuanto a la terapia farmacológica el 76.74 % utilizaban como medicación hipoglicemiantes orales, y solo el 6.98% se encontraban sin tratamiento al momento del estudio.
- Las comorbilidades asociadas en los pacientes diabéticos fueron encabezadas por Hipertensión arterial con un 69.76% seguida de hiperlipidemia con un 48.83%.
- En el tiempo de diagnóstico de pacientes con diagnóstico previo al estudio de Diabetes Mellitus tipo 2 el 74.35 % fueron diagnosticados hace más de 5 años, el 25.65% de 1 a 5 años de diagnóstico y no se encontró ninguno con menos de 1 año de diagnóstico.

RECOMENDACIONES

- Es recomendable que, en la valoración geriátrica integral de un paciente diabético, que se tenga como objetivo principal cumplir las metas de control establecidos por la ADA: glicemia basal y preprandial entre 70 y 130 mg/dl y hemoglobina glicosilada menor a 6,5 o 7%, dependiendo de la edad del paciente, las comorbilades y condición funcional.

- Los pacientes con diabetes tipo 2 o con factores de riesgo para desarrollar la patología deberán ser atendidos de manera integral desde los primeros niveles de atención en salud pública; a través de un estudio corto pero completo del área cognitiva.
- Los pacientes con diabetes tipo 2 deben integrar a su plan de tratamiento habitual un modelo de vida saludable, que incluya una dieta sin azúcar y rica en vegetales y frutas; además de la práctica rutinaria de ejercicios de acuerdo a las condiciones y necesidades de cada paciente.

- Los médicos deben ser los encargados de mantener un adecuado control metabólico del paciente, a través de la valoración periódica de los niveles de glucosa en sangre y la necesidad de reajuste en las dosis farmacológicas o en el cambio de modelo de tratamiento.
- Es importante instaurar un plan diagnóstico y terapéutico que potencien la memoria y otras funciones cognitivas en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

REFERENCIAS BLIOGRAFICAS

1. Uzun S, Kozumplik O, FolnegoviFolnegovic-Smalc V. Alzheimer's dementia: current Data Review. *Coll Antropol* 2011;35(4):1333-7.
2. Pichot P, Aliño JIL-I, Miyar MV. *DSM-IV Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. 1995.
3. ADI. *World Alzheimer Report*. London, UK: Alzheimer's disease International, 2009.
4. Ding J, Strachan M, Reynolds R. Diabetic retinopathy and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes*. 2011; 59(11):2883-9.
5. Feil D, Zhu C, Sultzer D. The relationship between cognitive impairment and diabetes self-management in a population-based community sample of older adults with Type 2 diabetes. *J Behav Med*. 2012; 35(2):190-9.
6. Marseglia A, Fratiglioni L, Laukka E. Early Cognitive Deficits in Type 2 Diabetes: A Population-Based Study. *J Alzheimers Dis*. 2016; 4 (2): 23-29.
7. Downer B, Kumar A, Mehta H. The Effect of Undiagnosed Diabetes on the Association between Self-Reported Diabetes and Cognitive Impairment among Older Mexican Adults. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2016; 4 (1):45-49.
8. G. Cheng, C. Huang, H. Deng, H. Wang, Diabetes as a risk factor for dementia mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies *Intern Med J*, 42 (2012), pp. 484-491
9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee (2003) The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 289, 2560–2572
10. C.E. Michelle, M.A. Monette, B. Anne, et al. A meta-analysis of cognitive functioning in nondemented adults with Type 2 diabetes mellitus
11. Cerezo Huerta Karina, Yáñez Téllez, Guillermina, Alberto Carlos. Funcionamiento cognoscitivo en la diabetes tipo 2: una revisión. *Salud Mental* 2013;36:167-175

12. Miranda-Félix, Patricia Enedina *Valles-Ortiz, Patricia Magdalena *Ortiz- Félix, Rosario Edith Relación del Control Glucémico, Función Cognitiva y las Funciones Ejecutivas en el Adulto Mayor con Diabetes Tipo 2: Revisión Sistemática. Abril 2016.
13. Lingning Huang¹ & Liyong Yang¹ & Ximei Shen¹ & Sunjie. Relationship between glycated hemoglobin A1c and cognitive function in nondemented elderly patients with type 2 diabetes. *Metab Brain Dis* DOI 10.1007/s11011-015-9756-z
14. E. van den Berg & Y. D. Reijmer & J. de Bresser & R. P. C. Kessels & L. J. Kappelle & G. J. Biessels & A 4 year follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* (2010) 53:58–65
15. Kleinbaum D. *Statistics in the health sciences: Survival analysis*. New York: Springer-Verlag publishers; 2011.p78.
16. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. In *Standards of Medical Care in Diabetes-2016*. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1): S13–S22
17. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E (2014) 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 311, 507–520
18. Villalba CJ, Martínez HR. Frecuencia del carcinoma broncopulmonar en pacientes fumadores y no fumadores diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*. México 2004. 17(1); 27-34
19. Chen-Chih Chung, Daniela Pimentel, Azizah J. Jor'dan, Ying Hao, William Milberg and Vera Novak. Inflammation-associated declines in cerebral vasoreactivity and cognition in type 2 diabetes. July 08, 2015ARTICLE.2015 American Academy of Neurology

20. Etgen T, Sander D, Bickel H, Forstl H. Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. *DtschArzteblInt* 2011;108(44):743-50. PubMed PMID: 22163250. Pubmed Central PMCID: 3226957. Epub 2011/12/14. Eng.
21. Kopf D, Frolich L. Risk of incident Alzheimer's disease in diabetic patients: a systematic review of prospective trials. *J Alzheimer's disease: JAD*. 2009;16(4):677-85. PubMed PMID: 19387104.
22. Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biological psychiatry* 2010 Mar 15;67(6):505-12. PubMed PMID: 19358976.
23. Guías ADA 2018 Standards of Medical Care in Diabetes – 2018, American Diabetes Association, Diabetes Care.
24. Resumen de clasificación y diagnóstico de la diabetes
25. Vagelatos NT, Eslick GD. Type 2 diabetes as a risk factor for alzheimer's disease: the confounders, interactions, and neuropathology associated with this relationship. *Epidemiol Rev* 2013; 21. PubMed PMID: 23314404. Epub 2013/01/15. Eng.
26. Xu W, Caracciolo B, Wang HX, Winblad B, Backman L, Qiu C, et al. Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes. *Diabetes*. 2010; 59(11):2928-35. PubMed PMID: 20713684. Pubmed Central PMCID: 2963552.
27. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurol* 2011; 20;77(12):1126-34. PubMed PMID: 21931106.
28. Mejia-Arango S, Zuniga-Gil C. Diabetes mellitus as a risk factor for dementia in the Mexican elder population. *RevNeurol* 2011; 1;53(7):397-405. PubMed PMID: 21948010. Pubmed Central PMCID: 3557520. Diabetes mellitus como factor de riesgo de demencia en la poblacion adulta mayor mexicana.
29. Hassing LB, Johansson B, Nilsson SE, Berg S, Pedersen NL, Gatz M, et al. Diabetes mellitus is a risk factor for vascular dementia, but not for Alzheimer's disease: a population-based study of the oldest old. *International psychogeriatrics / IPA*. 2002;14(3):239-48. PubMed PMID: 12475085.
30. Hayden KM, Zandi PP, Lyketsos CG, Khachaturian AS, Bastian LA, Charoonruk G, et al. Vascular risk factors for incident Alzheimer disease and vascular

- dementia: the cache county study. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2006; 20(2):93-100. PubMed PMID: 16772744.
31. Kimm H, Lee PH, Shin YJ, Park KS, Jo J, Lee Y, et al. Mid-life and late-life vascular risk factors and dementia in Korean men and women. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2011; 52(3):e117-22. PubMed PMID: 20932588.
 32. Mackin RS, Insel P, Tosun D, Mueller SG, Schuff N, TruranSacrey D, et al. The effect of subsyndromal symptoms of depression and white matter lesions on disability for individuals with mild cognitive impairment. *Am J Geriatric Psychiatry: official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2013;6. PubMed PMID: 23567388.
 33. Rovira Campos E, Benito Vidal J. El test de retención visual de benton en lesionados cerebrales adultos. *Cuadernos de Psicología*, 1985, 11, 19-35

 34. Arrighi HM, Gelinas I, McLaughlin TP, Buchanan J, Gauthier S. Longitudinal changes in functional disability in Alzheimer's Vol. 18 | Suplemento I 2013 | 7 Rosa María Salinas-Contreras, et al *Arch Neurocién (Mex) Vol 18, Supl-I, 1-7, 2013 disease patients. International Psychogeriatrics / IPA* 2013;25 (6):929-37. PubMed PMID: 23406898.
 35. De la Roca-Chiapas JM, Hernandez-Gonzalez M, Candelario M, Villafana Mde L, Hernandez E, et al. Association between depression and higher glucose levels in middle-aged Mexican patients with diabetes. *Revista de investigacion clínica; órgano del Hospital de Enfermedades de la Nutrición*. 2013;65(3):209- 13. PubMed PMID: 23877807.
 36. Prince M, Ferri CP, Acosta D, Albanese E, Arizaga R, Dewey M, et al. The protocols for the 10/66 dementia research group population-based research programme. *BMC public health*. 2007;7:165. PubMed PMID: 17659078. Pubmed Central PMCID: 1965476.
 37. ADA. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2013;36 Suppl1:S67-74. PubMed PMID: 23264425. Pubmed Central PMCID: 3537273.

38. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(1):8-13. PubMed PMID: 17192325.
39. Quetelet LAJ. *Anthropométrie ou mesure des différentes facultés de l'homme*. Bruxelles 1870.
40. Aguilar-Navarro SG, Reyes-Guerrero J, Borgues G. Cognitive impairment and alcohol and cigarette consumption in Mexican adults older than 65 years. *Salud Pública de México*. 2007;49 Suppl4:S467-74. PubMed PMID: 17724519. Alcohol, tabaco y deterioro cognoscitivo en adultos mexicanos mayores de 65 años.
41. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th. Text revision*. Washington, DC. American Psychiatric Association 2000.
42. WHO. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th. 10th ed*. Ginebra: World Health Organization; 1992.
43. Copeland JR, Dewey ME, Griffiths-Jones HM. A computerized psychiatric diagnostic system and case nomenclature for elderly subjects: GMS and AGE-CAT. *Psychol Med* 1986; 16(1):89-99. PubMed PMID: 3515380. Epub 1986/02/01. eng.
44. Ustun TB, Chatterji S, Kostanjsek N, Rehm J, Kennedy C, Epping-Jordan J, et al. Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *Bulletin of the World Health Organization*. 2010;1;88(11):815-23. PubMed PMID: 21076562. Pubmed Central PMCID: 2971503.
45. Prince M, Acosta D, Chiu H, Scazufca M, Varghese M, Dementia Research G. Dementia diagnosis in developing countries: a cross-cultural validation study. *Lancet* 2003; 15;361(9361):909-17. PubMed PMID: 12648969.
46. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;8;56(9): 1133-42. PubMed PMID: 11342677.
47. IBM-Corp. *IBM SPSS Statistics for Windows (version 19.0)*. Armonk, NY: IBM Corp.; 2010.

48. Stata Statistical Software: Release 10.1. ed.: Stata Corp (Database on internet). 2007.
49. Vagelatos NT, Eslick GD. Type 2 diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease: The confounders, interactions, and neuropathology associated with this relationship. *Epidemiol Rev* 2013;35:152-60.
50. Schrijvers EM, Witteman JC, Sijbrands EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology* 2010; 30;75(22):1982-7. PubMed PMID: 21115952. Pubmed Central PMCID:3014236.
51. Toro P, Schonknecht P, Schroder J. Type II diabetes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: results from a prospective population-based study in Germany. *J Alzheimer's disease: JAD.* 2009;16(4):687-91. PubMed PMID: 19387105.
52. Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, Winblad B, Fratiglioni L. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6- year follow-up study. *Neurology* 2004; 12:63(7)1181-6. PubMed PMID: 15477535.
53. Starr VL, Convit A. Diabetes, sugar-coated but harmful to the brain. *Current Opinion in Pharmacology* 2007; 7(6)638-42. PubMed PMID: 18024186. Pubmed Central PMCID: 2170066.
54. Umegaki H. Neurodegeneration in diabetes mellitus. In: Ahmad SI, editor. *Neurodegenerative Dis* 2012; 258-65.

ANEXOS

Operacionalización de variables

Variable	Definición	Indicador /Dimensión	Escala
Diabetes mellitus tipo 2	Trastorno complejo del metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas debido fundamentalmente a una falta relativa o absoluta de secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas.	hemoglobina glucosilada Normal (menor a 6.5 %) Alto (mayor a 6.5%)	Nominal
Alteración de la memoria	Afectación que delimita la cantidad de información almacenada en el cerebro que se la persona es capaz de evocar.	Selective Reminding Test Total recall Delayed recognition Delayed recall Benton recognition	Ordinal
Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos o enfermedades en los participantes del estudio además de la enfermedad o trastorno primario.	Hipertensión arterial EPOC Enfermedad del tiroides Enfermedad hepática Hiperlipidemia	Si no

Tiempo de diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de una enfermedad hasta el momento del estudio		Menor de 1 año De 1-5 años Más de 5 años
Terapia farmacológica	Tratamiento de una enfermedad o proceso morboso consistente en la administración de medicamentos diversos a pacientes.	Insulina Hipoglicemiantes orales	Menor de 1 año De 1-5 años) Mayor de 5 años
Nivel de escolaridad	Grado académico alcanzado por el participante	Primaria incompleta Primaria completa Bachiller Universitario Técnico no universitario	Ordinal

Definiciones del diccionario de medicina Mosby. Pag 389.

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña

CUESTIONARIO PARA RECOLECCION DE DATOS DE EXPEDIENTES DEL ESTUDIO CEGENED.

DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y SU INFLUENCIA EN LA MEMORIA EN MAYORES DE 65 AÑOS.

Código del paciente _____ Edad _____ Sexo _____
Ocupación _____ Nivel de escolaridad _____
Fecha de recolección: _____ peso _____ talla _____
IMC _____

1- Trabaja actualmente: A) si B) no

Si no trabaja, qué tiempo dejo de trabajar?

A- Menor de 1 año B- de 1- 3 años C- 4-7 años D- Más de 7 años.

2- Hemoglobina glucosilada _____

A- Normal (_____) B- alto (_____) C- bajo(_____)
Menor 6.5 mayor a 6.5

3- Insulinemia _____

A- Normal (_____) B- alto (_____) C- bajo(_____)

4- homocisteinemia _____

A- Normal (_____) B- alto (_____) C- bajo(_____)

5- Terapia farmacológica.

A- Insulina B- Hipoglicemiantes orales.

6- Tiempo de uso de terapia farmacológica

A -Menor de 1 año B- (1-5 años) C- (Mayor de 5 años)

7- Tiempo de diagnóstico de diabetes m. tipo 2

A -Menor de 1 año B- (1-5 años) C – (Mayor de 5 años)

8- Cuadro de comorbilidades asociadas y tiempo de diagnostico

Comorbilidades asociadas	Tiempo de diagnostico
Hipertensión arterial	
Hiperlipidemia	

EPOC	
Tiroides	
IAM	
IC	
Enfermedad hepática	

(A- Menor de 1 año B- de 1-5 años C- mayor de 5 años). D

9- Clasificación de fazekas_____

10- Funciones intelectuales afectadas

- a) Puntuación total de recuerdo en el Selective Reminding Test_____
- b) Puntuación de LT del recuerdo en el Selective Reminding Test_____
- c) Puntuación de recuerdo diferido en el Selective Reminding Test_____
- d) Puntuación de reconocimiento diferido en el Selective Reminding Test_____
- e) Total, en la prueba de identificación de letras y palabras_____
- f) Benton_____