

República Dominicana  
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de Medicina

CORRELACIÓN ENTRE EL DETERIORO COGNITIVO IDENTIFICADO EN EL  
TEST MINI-MENTAL STATE EXAMINATION Y LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS  
DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL HOSPITAL DOCTOR SALVADOR  
BIENVENIDO GAUTIER, FEBRERO-DICIEMBRE 2022



Trabajo de grado presentado por Enyor Joan Valenzuela Sánchez y Nairobi  
Kenyira Marcelino Arias para optar por el título de:  
**DOCTOR EN MEDICINA**

Distrito Nacional: 2022

## CONTENIDO

Agradecimientos	
Dedicatoria	
Resumen	
Abstract	
I. Introducción	10
I.1. Antecedentes	10
I.2. Justificación	12
II. Planteamiento del problema	14
III. Objetivos	15
III.1. General	15
III.2. Específicos	15
IV. Marco teórico	16
IV.1. Demencia y la Enfermedad de Alzheimer	16
IV.1.1. Historia	16
IV.1.2. Definición	20
IV.1.3. Etiología	21
IV.1.4. Clasificación	22
IV.1.5. Fisiopatología	25
IV.1.6. Epidemiología	32
IV.1.7. Diagnóstico	35
IV.1.7.1. Clínico	36
IV.1.7.2. Laboratorio	42
IV.1.7.3. Imágenes	47
IV.1.8. Diagnóstico diferencial	49
IV.1.9. Tratamiento	50
IV.1.10. Complicaciones	52
IV.1.11. Pronóstico y evolución	53
IV.1.12. Prevención	55
V. Operacionalización de las variables	56

VI. Material y métodos	58
VI.1. Tipo de estudio	58
VI.2. Área de estudio	58
VI.3. Universo	58
VI.4. Muestra	59
VI.5. Criterio	59
VI.5.1. De inclusión	59
VI.5.2. De exclusión	59
VI. 6. Instrumento de recolección de datos	59
VI. 7. Procedimiento	59
VI.8. Tabulación	60
VI.9. Análisis	60
VI.10. Aspectos éticos	60
VII. Resultados	62
VIII. Discusión	79
IX. Conclusiones	81
X. Recomendaciones	82
XI. Referencias	83
XII. Anexos	87
XII.1. Cronograma	87
XII.2. Instrumento de recolección de datos	88
XII.3. Consentimiento informado	91
XII.4. Costos y recursos	92
XII.5. Evaluación	

## **AGRADECIMIENTOS**

Después de todos estos años, al ver lo conseguido durante este tiempo, solo me queda agradecer a cada una de las personas que me apoyaron y creyeron en mí para lograr mi carrera soñada.

A mis profesores, todos y cada uno de ustedes pusieron su granito de arena en mi formación profesional, les prometo que aplicare cada palabra en mi diario vivir como médico y representar de buena manera el haber sido su estudiante.

A mis compañeros de carrera, el camino ha sido largo y hemos logrado grandes cosas sin contar las que faltan, les agradezco de enorme manera sus consejos y ayudas durante el transcurso de nuestra carrera.

A la MESCYT, por darme la oportunidad de tener una beca con ellos y permitirme culminar mis estudios universitarios.

A mis amigos de San Juan, muchas gracias por siempre decirme que cumpliera mis sueños y que no me rindiera, sus ánimos llegaron hasta aquí y prometo superar sus expectativas.

A mis asesores, tanto al metodológico como al clínico, gracias a ustedes por ayudarme en esta travesía de realizar mi trabajo final de grado, gracias a sus consejos y observaciones este trabajo pudo ser realizado en su mejor versión.

Y a todos los demás que me faltan por agradecer, muchas gracias y les prometo que esto apenas está comenzando, solo es el inicio de algo más grande.

Enyor Joan Valenzuela Sánchez

A Dios, a mi familia, y a todos los que hicieron posible este trabajo. Gracias a mis asesores que nos acompañaron en todo el proceso.

Nairobi Kenya Marcelino Arias

## **DEDICATORIA**

Lleno de regocijo, esperanza y mucho amor, hay un sin número de personas por las cuales he realizado este trabajo, y les quiero dedicar esto enteramente a:

Mis padres, Mildred y Angelo, para mi querida madre que a pesar de todas las dificultades que se interpusieron, me ayudó a seguir adelante, me enseñó a ser fuerte frente a la adversidad y siempre dar lo mejor de mí porque siempre se puede mejorar, te quiero un mundo madre mía, esto es para ti. A mi querido padre, aunque ya no estés con nosotros en este mundo, la promesa que te hice aquel día en el carro la mantengo y la cumplire, el sueño de verme como médico seguirá vivo en mí cada día, te extraño mucho mi viejo, espero que a través del otro plano de la vida puedas leer esto y te sientas orgulloso.

Mis hermanos, Yerom y Polet, que me ayudaron siempre en lo que necesitaba y que siempre me motivan a ser el doctor de la familia.

A todos mis familiares, Victor, Wendy, Iris, Poche, Isaias, Claudio, Nona, Gisela, Isaias, Brunilda, Asencion, Yudely, Erick, Katty, Ernesto, Anny, Jose, Ian, Melida, Domingo, Martina, Gloria, Alexandra, Alejandrito, Vilma, Leticia, Diego, Alejandro, Margarita, Chela, Nelly, etc. Me faltan muchos familiares ya que somos una familia muy grande, pero aun así a todos gracias y les dedico este trabajo.

A mis amigos más cercanos Olga, Kaysi, Cristal, Jose, Carlos, Manuel, Weyder, Emil, Tomas, Jeffrey, Jefferson, Alexander, Wellington, Jhon, etc. Me faltan nombres y palabras para expresar lo mucho que ustedes me ayudaron, sean parte de este logro tanto como si fuera suyo propio.

Enyor Joan Valenzuela Sánchez

A mi madre, que estuvo conmigo en todo el proceso, a mis abuelos, por apoyarme y a mi hermano.

Nairobi Kenya Marcelino Arias

## **RESUMEN**

**Introducción:** Al hablar de demencia nos referimos a un trastorno neurocognitivo grave, no a una enfermedad específica, sino a un conjunto de síntomas. Es una entidad que afecta gravemente la memoria, la conducta, el pensamiento y las habilidades sociales, limitando la vida cotidiana y la autonomía social. La enfermedad de Alzheimer (EA) ha sido la principal causa de demencia en los ancianos, pero no es la única causa, y la mayoría de los adultos mayores de 80 años desarrollan más de una causa de demencia.

**Objetivo:** Correlacionar el deterioro cognitivo identificado en el Test Mini-Mental State Examination y los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer.

**Material y Métodos:** Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, y prospectivo con el objetivo de correlacionar el deterioro cognitivo por demencia identificado en el Test Mini-Mental State Examination y los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer en los pacientes que acuden a la consulta de Neurología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier.

**Resultados:** En este estudio se entrevistó a un total de 79 pacientes con síntomas de alteración en la cognición, de estos solo 72 (91.1 %) presentó deterioro cognitivo objetivado con el MMSE. De estos 72 pacientes, un 31.9 % se encontraba en DCL, un 23.6 % en DCM y un 44.4 % en DCS. Con respecto a la probabilidad de padecer EA, un 50.0 % de los pacientes se encontraban en Probable demencia por EA, de estos un 25 % estaba en DCS.

**Conclusión:** El Test Mini-Mental State Examination es una opción de tamizaje idónea para señalar una posible enfermedad de Alzheimer, más no, para diagnosticar dicha enfermedad. El sexo femenino fue el más padecida de grados de deterioro cognitivo, así como tener una edad mayor de los 70 años.

**Palabras clave:** Alzheimer, Deterioro Cognitivo, Test Mini-Mental, Demencia, Criterios Diagnostico

## **ABSTRACT**

**Introduction:** When we talk about dementia, we refer to a severe neurocognitive disorder, not to a specific disease, but to a set of symptoms. It is an entity that seriously affects memory, behavior, thinking and social skills, limiting daily life and social autonomy. Alzheimer's disease (AD) has been the leading cause of dementia in the elderly, but it is not the only cause, and most adults over the age of 80 develop more than one cause of dementia.

**Objective:** To correlate the cognitive deterioration identified in the Test Mini-Mental State Examination and the diagnostic criteria of Alzheimer's disease.

**Material and Methods:** An observational, descriptive, and prospective study was carried out with the objective of correlating the cognitive deterioration due to dementia identified in the Test Mini-Mental State Examination and the diagnostic criteria of Alzheimer's disease in patients who come to the Neurology consultation of the Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier.

**Results:** In this study, a total of 79 patients with symptoms of alteration in cognition were interviewed, of these only 72 (91.1 %) presented cognitive deterioration objectified with the MMSE. Of these 72 patients, 31.9 percent were in DCL, 23.6 percent in DCM, and 44.4 percent in DCS. Regarding the probability of suffering AD, 50.0 percent of the patients were in Probable dementia due to AD, of these, 25 percent were in DCS.

**Conclusion:** The Mini-Mental State Examination Test is an ideal screening option to indicate possible Alzheimer's disease, but not to diagnose said disease. The female sex suffered the most degrees of cognitive impairment, as well as being older than 70 years.

**Keywords:** Alzheimer's, Cognitive Impairment, Mini-Mental Test, Dementia, Diagnostic Criteria

## I. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas la población hispana ha presentado un envejecimiento acelerado y un rápido crecimiento de la incidencia de demencia en esta población. Aproximadamente un 12% de los envejecientes son diagnosticados con EA, representando una de las mayores proporciones de casos en crecimiento en cualquier grupo étnico. Sin embargo, los estudios de esta enfermedad en esta población siguen siendo escasos y los ya estudiados tienden a plantear a la población latina como un solo grupo sin tomar en cuenta las diferencias culturales que cada país que conforma América Latina presenta.<sup>1</sup>

Cuando hablamos de demencia nos referimos a un desorden neurocognitivo mayor, no una enfermedad específica sino más bien un grupo de síntomas. Esta es una entidad que afecta severamente la memoria, el comportamiento, el pensamiento y las habilidades sociales, limitando las actividades diarias y la autonomía social. La Enfermedad de Alzheimer (EA) viene siendo la principal causa de demencia en los envejecientes, sin embargo no es la única y la mayoría de los adultos mayores de 80 años se le adjudica más de una causa para su demencia.<sup>2</sup>

De acuerdo con el estimado del 2015 de la Sociedad Internacional de la Enfermedad de Alzheimer, más de nueve millones de casos de demencia son diagnosticados cada año. El número de personas con demencia se consideraba ser de 46.8 millones en el 2015 aproximadamente, y se estima que para el 2030 este número alcance la cifra de 74 millones y de 131 millones para el 2050. La demencia más prevalente es la EA con un 70% de los casos.<sup>3</sup>

Una de las principales herramientas de diagnóstico para la detección del deterioro cognitivo, tanto en la práctica clínica como en la investigación, es el test Mini Mental State Examination (MMSE), por lo que será el principal instrumento para la recabación de información.<sup>3</sup>

### I.1. Antecedentes

Se realizó una tesis titulada «Correlación entre *Mini-Mental* de Folstein y *Montreal Cognitive Assessment* para detectar deterioro cognitivo» publicado

en 2015, donde se seleccionaron 130 pacientes, pudiendo evidenciar que 58% de estos pacientes pertenecían al sexo femenino y el 42% restante al sexo masculino. La edad promedio, fue de 81 años el paciente con menor edad fue 63 años y 101 años el paciente de mayor edad incluido.

Se clasificó a los pacientes que tuvieran Deterioro Cognitivo Leve (DCL) si en el MMSE presentaban una puntuación entre 15 y 24, se encontraron 57 casos positivos lo que representa un 44% del total de las personas estudiadas. La sensibilidad del cuestionario *MoCA* para detectar el deterioro cognitivo fue de 93% y la especificidad fue de 53%.

Con respecto a la utilización de la prueba *MoCA* para detectar demencia encontramos, se tiene una sensibilidad de 80% con una especificidad del 76%, valor predictivo positivo del 30% y valor predictivo negativo del 97%.<sup>4</sup>

En 2017 Carrasco Flores, realizó un trabajo de investigación denominado «Relación entre depresión y DCL y la afectación de dominios cognitivos en test de Minimental y evaluación cognitiva de Montreal en pacientes mayores de 60 años» que arrojó el diagnóstico cognitivo de la población con depresión a través de pruebas cognitivas de MMSE y *MoCA*, encontrando el 23,5% de los participantes con DCL y el 55.6% de los participantes con demencia.<sup>5</sup>

Con respecto a este estudio, de los pacientes con diagnóstico de depresión que fueron evaluados con el MMSE, se identificaron que los dominios más afectados fueron comprensión de lectura y dibujo. En contraposición con la prueba cognitiva de Montreal donde el promedio de puntuación de esta prueba fue de  $16 \pm 5$  identificamos que los dominios cognitivos más afectados fueron el test de trazo alterno, habilidades visuoespaciales con dibujo de un reloj y alteraciones en la sustracción esto nos hablaría de disfunción a nivel ejecutivo.<sup>5</sup>

Otro estudio de investigación elaborado en 2014, por Villanueva Zugasti denominado «*Minimental* y fluencia verbal semántica en pacientes con EA y demencia frontotemporal» la captación de 76 pacientes de los cuales 38 poseen el diagnóstico de probable demencia tipo Alzheimer y 39 el de probable demencia tipo Frontotemporal. El número total de pacientes resultó de aquellos que

completaron los criterios de inclusión. 25 mujeres y 19 hombres con EA, 13 mujeres y 19 hombres con Demencia Frontotemporal (DFT).

Reportando que para Demencia Frontotemporal el 40% de los participantes eran mujeres (13), y un 64% (25) para el grupo de EA, la edad promedio en los pacientes de DFT fue de  $57.8 \pm 9.6$  años mientras que para los pacientes de EA fue de  $67.7 \pm 12.9$  años. La escolaridad se distribuye de manera más uniforme en el grupo con DFT, siendo el más representado el grupo con secundaria completa. En los pacientes con EA predomina la baja escolaridad con un grado de escolaridad en el 71% de los sujetos (27) de primaria completa o menor. La mayor parte de los pacientes son casados y el 47% de los pacientes con EA es viudo.<sup>6</sup>

## I.2. Justificación

El deterioro cognitivo y las demencias, como la Enfermedad de Alzheimer, en la República Dominicana todavía es un campo no tan conocido e investigado, esto resulta en incapacidades para diagnosticar y proveer un tratamiento y una calidad de vida digna a estos pacientes. Aun siendo su población parte de un grupo étnico de alto riesgo y una elevada incidencia de esta condición, no fue sino hasta el 2020 cuando el país anunció un plan de estrategia nacional para las demencias y el Alzheimer. Aun así, el nivel de educación sobre este tema en el país deja mucho que desear.<sup>1</sup>

El departamento de Salud Mental del Ministerio de Salud Pública, en uno de sus conversatorios tradicionales, explicaron cómo la población dominicana en general tiende al envejecimiento, por lo que las enfermedades relacionadas con esta condición van en aumento. Todo esto, en conjunto con el confinamiento producto de la pandemia del COVID-19, contribuyó a la evolución de trastornos cognitivos, tanto leves como mayores en los envejecientes.

En este mismo conversatorio, algunos expertos manifestaron que otro problema que se enfrenta es que muchas veces no se investiga a fondo el tipo de demencia que padece el paciente, siendo esta información valiosa para poder proporcionar un tratamiento adecuado, o en su defecto, se diagnostica de forma

errónea a las demencias como Alzheimer debido a una falta de conocimiento amplio de la enfermedad y de no cumplir los criterios para esta.<sup>7</sup>

Con este estudio se espera determinar cómo correlacionar resultados de deterioro cognitivo en pacientes con los criterios diagnósticos ya publicados de la EA, para así estimar qué porcentaje de la población con deterioro cognitivo entra dentro de estos criterios y así poder realizar un diagnóstico más certero con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El deterioro cognitivo es un tema de investigación frecuente en varios países del mundo. Sin embargo, la República Dominicana carece de estudios similares sobre esta enfermedad, a pesar de poseer una población con altos factores predisponentes de padecerla y que, según el departamento de Salud Mental del Ministerio de Salud Pública, actualmente una cantidad considerable de la población de envejecientes mayores de 60 años, equivalente aproximadamente a un ocho por ciento, padecen algún tipo de demencia.

En uno de los conversatorios regulares que desarrolla este departamento, algunos expertos manifestaron que otro problema que se enfrenta es que muchas veces no se investiga a fondo el tipo de demencia que padece el paciente, siendo esta información valiosa para poder proporcionar un tratamiento adecuado, o en su defecto, se diagnostica de forma errónea a las demencias como Alzheimer debido a una falta de conocimiento amplio de la enfermedad y de no cumplir los criterios para esta.<sup>7</sup>

También hay que recordar que el Test del *Mini-Mental State Examination*, es una herramienta conocida de tamizaje de deterioro cognitivo y demencia, sin embargo, en esta investigación buscamos si, basándonos en los acápites del MMSE, este puede servir como método tamizaje de EA dependiendo de qué áreas tenga el paciente afectada. Esto es importante saberlo debido a la tendencia del país de minimizar el tiempo que lleva cada paciente a causa del gran flujo de personas que tienden a asistir a esta consulta y que irá en aumento conforme pasa el tiempo.

En este sentido nos planteamos las siguientes interrogantes: ¿Cuál es la correlación entre el deterioro cognitivo identificado en el *Test Mini-Mental State Examination* y los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer?

### **III. OBJETIVOS**

#### III.1. General

1. Determinar la correlación entre el deterioro cognitivo por demencia identificado en el *Test Mini-Mental State Examination* y los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, febrero-diciembre 2022

#### III.2. Específicos:

Determinar la correlación entre el deterioro cognitivo por demencia identificado en el *Test Mini-Mental State Examination* y los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, febrero-diciembre 2022, según:

1. Deterioro cognitivo
2. Edad
3. Sexo
4. Procedencia
5. Escolaridad
6. Área de la cognición afectada
7. Enfermedad de Alzheimer

## IV. MARCO TEÓRICO

### IV.1. Demencia y la Enfermedad de Alzheimer

#### IV.1.1. Historia

Aunque el concepto de demencia existe desde hace miles de años, no fue hasta principios del siglo pasado cuando se descubrió por primera vez el síndrome clínico subyacente y los cambios neurodegenerativos asociados. En 1907, Aloysius «Alöis» Alzheimer describió meticulosamente los síntomas que se encontraban presentes en una paciente femenina de 51 años, Auguste Deter, la cual se encontraba bajo su cuidado en un campo de refugiados estatal en Frankfurt, Alemania. La descripción de los síntomas de Aloysius Alzheimer es casi con certeza la primera descripción neuropsiquiátrica de la enfermedad.<sup>8</sup>

«Su memoria está muy dañada. Si se le muestran objetos, los nombra correctamente, pero casi inmediatamente después se olvida de todo. Al leer una prueba, salta de línea a línea o lee deletreando palabras individuales o proporcionando su significado a través de la pronunciación. Mientras escribe, repite sílabas separadas una y otra vez, se salta otras y rápidamente las rompe por completo. Cuando habla, usa un marcador de posición y algunas expresiones para interpretar («vertedor de leche» en lugar de taza); a veces es obvio que no puede continuar. Estaba claro que no entendía algunas de las preguntas. No recuerda el uso de ciertos objetos.»

Cuando Auguste Deter murió, Alzheimer examinó su cerebro bajo un microscopio utilizando una nueva técnica histológica de tinción con plata de la época. Mientras lo hacía, vio placas amiloides, ovillos neurofibrilares y angiopatía amiloide que serían características de la enfermedad que ahora lleva su nombre. El propio Alzheimer no afirmó haber descubierto la «enfermedad de Alzheimer», pero Emil Kraepelin, su mentor de la Universidad de Ciencias Médicas de Munich, agradeció haber acuñado el término en su propio manual psiquiátrico. Para 1911, la comunidad médica había utilizado representaciones de la EA para el diagnóstico de pacientes en Europa y en los Estados Unidos.<sup>8</sup>

Pero el mismo Alois Alzheimer, cinco años después de su explicación de la placa amiloide y los ovillos neurofibrilares, afirmó que estas histopatologías, a

pesar de su apariencia dramática, no son la causa de la enfermedad neurodegenerativa en la EA, sino un acompañamiento característico, llegando así a la conclusión de que era un fenómeno secundario. Sin embargo, en los tiempos modernos, se han realizado esfuerzos continuos para explicar la agregación de estas proteínas por un mecanismo de muerte que aún no se ha probado después de décadas de investigación (p. ej., la hipótesis de la cascada amiloide).<sup>9</sup>

Fueron pocos estudios neuropsicológicos de la demencia y la EA durante este período, se limitaron en gran medida a la demencia presenil antes de los 65 años. Una notable excepción fue la serie de estudios de Edgar Miller entre los años 1971 y 1978. Mostró una de las principales características conductuales de la EA presenil era el deterioro de la memoria en el que la información adquirida recientemente no se almacenaba en la memoria a largo plazo debido tanto a la pérdida de sustancias como a la eliminación anormalmente rápida.<sup>8</sup>

Debido al almacenamiento a corto plazo (probablemente debido a una codificación ineficiente) y dificultad en la transferencia de la información entre los sistemas de almacenamiento de corto y largo plazo. También sugirió que la recuperación ineficiente de información del almacenamiento a largo plazo puede contribuir al deterioro de la memoria en la EA presenil. Estos primeros estudios sentaron las bases para una miríada de estudios posteriores que examinaron la naturaleza del deterioro de la memoria de la EA durante las décadas siguientes.<sup>8</sup>

El cambio que reconstruyó el método de investigación de la demencia ocurrió en 1976. Robert Katzman resume los datos que muestran que la EA senil y la EA presenil son histopatológicamente idénticas y, según los datos epidemiológicos, sugiere que es la cuarta causa principal de muerte en los ancianos. Sistemáticamente, la demencia por EA ha evolucionado de una enfermedad relativamente rara a un alarmante problema de salud pública. Esto ha aumentado la atención de los institutos de salud pública y nacional y ha creado el Centro Nacional para el Programa de Investigación de la EA para estudiar las causas, la neuropatología y las características clínicas de esta. En ese momento, los criterios de diagnóstico para la demencia fueron mejorados por el DSM III (Asociación Americana de Psiquiatría, 1980) y la Clasificación Internacional de

Estadísticas de Enfermedades y problemas de salud relacionados, 10ª Edición (Organización Mundial de la Salud, 1992) y criterios de diagnóstico de investigación específicos para la EA fueron presentados.<sup>8</sup>

Los nuevos estándares para la demencia y la EA introducidos en la década de 1980 han aumentado la confiabilidad del diagnóstico clínico y han permitido realizar estudios grupales de pacientes con demencia leve con una precisión razonable. Muchos de estos estudios se efectuaron con el fin de estudiar los efectos cognitivos de la EA. Usando este enfoque, estos estudios caracterizan los procesos cognitivos que subyacen a los trastornos neuroconductuales observados en la EA, y los cambios cognitivos resultantes de la EA y otros trastornos de demencia están relacionados con el cerebro y el cerebro, y demostraron que puede tener un impacto significativo en las teorías existentes.<sup>8</sup>

En 1984, el *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) y la *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA) conformaron un grupo de estudio (NINCDS-ADRDA) con el objetivo de formar criterios diagnósticos clínicos para la EA. Este criterio incluye: (1) EA probable, que puede ser diagnosticada por demencia confirmada por pruebas neuropsicológicas, pérdida progresiva de la memoria, disminución en la actividad de la vida diaria y otros síntomas como afasia, apraxia y agnosia.<sup>8</sup>

Esta sintomatología puede tener un comienzo entre los 40 y 90 años, cuando no se encuentren signos de enfermedades sistémicas o cerebrales, (2) la posible EA se puede aplicar en ausencia de trastornos neurológicos, psiquiátricos y la presencia de otra enfermedad sistémica o cerebral. trastorno, pero no son la causa principal de la demencia, y (3) la EA definitiva, que se confirma mediante la confirmación histopatológica obtenida de una biopsia o autopsia.<sup>10</sup>

Algunos investigadores comenzaron a examinar sistemáticamente a las personas con riesgo de demencia en la década de 1990 con el fin de investigar si era posible la detección del deterioro cognitivo antes del diagnóstico. En el siguiente siglo el enfoque fue dirigido hacia el estudio de las etapas preclínicas de la EA que va antes de la demencia. La caracterización de tales fases tempranas fue cristalizada en gran parte por Ron Petersen, Glenn Smith y colegas de la

Clínica Mayo, quienes introdujeron el concepto de «Deterioro Cognitivo Leve» (DCL).<sup>8</sup>

El DCL se definió como una condición en la que las personas experimentan una pérdida de la memoria exponencialmente más alta de lo esperado para su edad, pero no cumplen los criterios de demencia. Los criterios clínicos específicos propuestos inicialmente para DCL eran: (1) afectación tanto de la memoria subjetiva como de la objetivada para la edad, (2) cognición general relativamente sin alteraciones (3) actividades de la vida diaria esencialmente no alteradas y (5) no demencia.<sup>8</sup>

Este esquema de clasificación se amplió posteriormente en el 2004 para incluir el subtipo «DCL amnésico» o «DCL no amnésico» y la condición de «dominio único» o «dominio múltiple» que indica el número de dominios cognitivos afectados.<sup>8</sup>

El Instituto Nacional del Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer han propuesto nuevos criterios para diagnóstico de la EA que se pueden aplicar a la forma preclínica, DCL debido a esta enfermedad y demencia de Alzheimer. El criterio clínico de base es el deterioro cognitivo subjetivo u objetivo en una o más áreas de la función cognitiva, sin deterioro del funcionamiento social u ocupacional del paciente sin otras causas de deterioro cognitivo (disfunción neurológica, psiquiátrica, sistémica, metabólica o medicamentosa).<sup>11</sup>

Aunque los criterios DCL han sido ampliamente aceptados, investigaciones recientes han señalado limitaciones en cómo operan los criterios para ensayos clínicos y estudios de historia natural a gran escala (por ejemplo, la Iniciativa de Neuroimagen de la EA o ADNI por Weiner en 2013). Estos estudios pueden manipular el DCL como insatisfacción subjetiva de la memoria, rendimiento normal en pantallas cognitivas simples, evaluación de la memoria en el límite en una escala clínica y bajo rendimiento en una sola prueba de memoria. Desafortunadamente, este método parece propenso a errores de diagnóstico falsos positivos.<sup>8</sup>

#### IV.1.2. Definición

Se define a la demencia como la pérdida crónica de dos o más capacidades cognitivas causada por una enfermedad o trauma cerebral. Esta definición se ha utilizado en la práctica clínica durante décadas, aunque las revisiones recientes del Manual de Estadísticas Diagnósticas, 5.<sup>a</sup> edición (DSM-V), han eliminado el uso del término demencia y han reconocido que la demencia puede presentarse con deterioro en un área (es decir, según esta definición, un paciente con afasia expresiva severa podría clasificarse como demencia).<sup>12</sup>

Aproximadamente 47 millones de personas alrededor del mundo padecen de demencia y se estima un aumento a 131 millones de personas para el año 2050. En los Estados Unidos (EE. UU.) y otros países durante las últimas dos décadas, se han producido tasas reducidas de demencia equiparada por edad. Probablemente relacionado con un aumento en la educación formal. Pero sin mejores tratamientos y medidas preventivas, los efectos negativos de la demencia seguirán aumentando.<sup>12</sup>

La EA es un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta principalmente a los envejecientes. La EA se caracteriza por una neurodegeneración progresiva y continua en el cerebro, particularmente en el hipocampo, el lóbulo temporal, el lóbulo frontal y la corteza frontal. La neurodegeneración en estas regiones causa las manifestaciones clínicas de la EA, que incluyen demencia, problemas de aprendizaje y disfunción cognitiva progresiva.<sup>13</sup>

Más de 5,5 millones de estadounidenses, incluidos unos 5,3 millones mayores de 65 años, viven actualmente con demencia EA. Alrededor de dos tercios de ellos son mujeres. Este tipo de demencia se considera la quinta y octava causa principal de muerte en mujeres y hombres respectivamente en los EE.UU. El impacto económico de la EA es significativo, con un costo estimado de \$259 mil millones de dólares para el sistema de salud de los EE. UU. Para 2050, se proyecta que EA cueste más de \$1.1 billones, cuadruplicando el gasto gubernamental.<sup>14</sup>

#### IV.1.3. Etiología

La EA posee una etiología compleja y aún quedan muchas cosas por aclarar. La asociación entre las mutaciones genética y los trastornos relacionados con la EA (mutaciones de presenilina 1 (PS1), presenilina 2 (PS2), proteína precursora beta-amiloide (PPB) y trisomía 21) y la acumulación de proteína amiloide total (PA) sugiere un fuerte apoyo para esta molécula como un agente causante de la EA, pero existe controversia sobre si la concentración de PA por sí sola indica una progresión inevitable de la EA. Además, la evidencia muestra que la concentración de PA puede no ser suficiente para producir síntomas.<sup>15</sup>

En algún momento durante el curso de la enfermedad, otros factores están involucrados en la detección de la neurodegeneración local. Otros investigadores han sugerido que las sinapsis relacionadas con la edad, mitocondriales, metabólicas, inflamatorias, neuronales, citoesqueléticas, de mielina y otras mutaciones poseen un rol importante en la patogenia de la EA.<sup>15</sup>

Los estudios de investigación han encontrado una serie de riesgos potenciales para la EA. Con base en una revisión integral de los factores de riesgo basados en la evidencia para el deterioro de la cognición en la EA, the US National Institutes of Health destacan que la diabetes mellitus, el tabaquismo, la depresión, la inactivada mental, la actividad física deficiente y la mala nutrición están asociados con un aumento del riesgo de deterioro cognitivo. Más tarde, esta lista se amplió para incluir presión arterial alta, obesidad y bajo nivel educativo. Recientemente, se ha demostrado un vínculo entre los factores de riesgo vascular en la mediana edad.<sup>16</sup>

Los hábitos de vida de las personas afectan el «bienestar mental» y el inicio de los síntomas de demencia. La parálisis cerebral o agudeza visual se llamó por primera vez para proporcionar una explicación de hasta qué punto los cambios histopatológicos en la EA y la autopsia no eran consistentes con el grado de daño clínico. La «Reserva Cognitiva» se refiere a la capacidad del cerebro para resistir la irritación patológica, posiblemente debido a una mayor densidad sináptica o mejores nervios, de modo que toda la semilla permanece intacta para mantener la función normal.<sup>15</sup>

Se cree que la reserva cognitiva representa la capacidad de involucrar redes cerebrales alternativas o estrategias cognitivas para hacer frente a los efectos de la patología invasiva. Aunque la reserva cognitiva puede ayudar a retrasar la aparición de los síntomas clínicos, una vez que aparecen los síntomas, la tasa de disminución puede ser mayor (es decir, la trayectoria del deterioro clínico es más pronunciada) porque, mientras los síntomas clínicos se retrasan, los cambios patológicos progresará.<sup>15</sup>

Los factores genéticos que pueden contribuir a las variables de la enfermedad incluyen el alelo de la proteína apolipoproteína E épsilon 4 (APOE4), que aumenta el riesgo de enfermedad y reduce esta función cerebral rápida en los comienzos de la EA.<sup>15</sup>

APOE4 viene siendo el factor genético más potente y conocido en la EA esporádica, pero no es necesario ni suficiente para ser el factor primordial. Además, APOE4 no es el único factor de riesgo genético. Los estudios de asociación del genoma completo revelaron múltiples loci de susceptibilidad a muchos genes correspondientes a mutantes comunes de bajo tamaño. Estas mutaciones genéticas se utilizaron para diseñar una evaluación del riesgo de poligenes que mejora la estimación del riesgo genético de EA más allá del genotipo APOE4.<sup>17</sup>

Sin embargo, como ocurre con muchas enfermedades comunes, se cree que la aparición de la EA está determinada en última instancia por una combinación de la composición genética individual y la exposición a factores ambientales específicos (modificables). De hecho, muchos de los polimorfismos de APOE y de genes de susceptibilidad descubiertos recientemente están asociados con el sistema inmunitario innato, lo que destaca el importante rol de la microglía, los macrófagos cerebrales en la fisiopatología de la EA y la transformación del genoma de un individuo en estrés ambiental.<sup>17</sup>

#### IV.1.4. Clasificación

Las enfermedades neurodegenerativas a menudo comparten características superpuestas, pero son heterogéneas en cuanto a manifestaciones clínicas y

fisiología subyacente. La precisión del diagnóstico es muy importante ya que permite un pronóstico más fiable y, a menudo, conduce a tratamientos y controles específicos.<sup>18</sup>

La EA posee un inicio insidioso y progresa con deterioro de la memoria, la cual es la característica más común. Los defectos en otras áreas cognitivas, como los ejecutivos y el espacio visual, tienden a aparecer relativamente temprano, pero los defectos en el lenguaje y los síntomas conductuales suelen aparecer más tarde en el curso de la enfermedad.<sup>19</sup>

La Demencia Vascular es causada principalmente por enfermedad cerebrovascular y/o alteración del flujo sanguíneo cerebral. Hay dos síndromes principales de demencia vascular: demencia siguiendo a un evento cerebrovascular y demencia vascular reciente sin accidente cerebrovascular.<sup>19</sup>

Los pacientes con demencia posterior a un accidente cerebrovascular tienen una disminución gradual de la función cognitiva después de ser diagnosticados clínicamente con un accidente cerebrovascular. Esto puede ir acompañado de otros signos corticales de accidente cerebrovascular, como afasia y apraxia.<sup>19</sup>

Por el contrario, los pacientes con demencia vascular reciente sin accidente cerebrovascular presentan una disminución progresiva o gradual de la función cognitiva deteriorando significativamente la función ejecutiva y de procesamiento.<sup>19</sup>

Las imágenes cerebrales revelan una enfermedad cerebrovascular asintomática, incluidos accidentes cerebrovasculares y hemorragias, y algunos de los criterios de diagnóstico comúnmente utilizados para la demencia vascular, incluidos los criterios del *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS-AIREN, por sus siglas en inglés).<sup>19</sup>

La Demencia con Cuerpos de Lewy (DCL) es un tipo de demencia causada por una estructura proteica anormal llamada cuerpos de Lewy, que se asocia con síntomas de la enfermedad de Parkinson como temblores, rigidez y lentitud. Otras características clásicas del DCL son los trastornos del sueño y cognición fluctuante (ambos fácilmente distinguibles de la historia). Este trastorno a menudo causa alucinaciones vívidas y duraderas.<sup>19</sup>

El diagnóstico diferencial de DCL incluye otras demencias degenerativas, especialmente cuando el delirio, la toxicidad por fármacos o las convulsiones múltiples son complejas.<sup>19</sup>

La Demencia Frontotemporal (DFT) es un trastorno neurodegenerativo heterogéneo caracterizado por una degradación del lóbulo frontal y/o temporal con demencia de aparición temprana que se manifiesta por cambios significativos en el comportamiento social, la personalidad o la afasia. Hay varias manifestaciones clínicas: mutaciones conductuales en DFT, dos formas de afasia progresiva primaria (APP), APP de variante no fluida y APP de variante semántica.<sup>19</sup>

De estos, la variante conductual de DFT es la forma más común y se caracteriza por cambios progresivos de personalidad y comportamiento, como desinhibición, apatía, pérdida de empatía, hiperoralidad y comportamiento compulsivo. Los criterios de diagnóstico de DFT, creados por un Consorcio Internacional, integran características clínicas, neuroimágenes, neuropatología y pruebas genéticas.<sup>19</sup>

Las llamadas «Demencias Secundarias» no son el resultado de una enfermedad neurodegenerativa primaria, sino un resumen de todos los síndromes de demencia que no pertenecen a la demencia vascular. El deterioro cognitivo puede ser el resultado de una disfunción cerebral secundaria o de una neurodegeneración secundaria. La demencia secundaria es más común en personas jóvenes que en personas mayores. Juntos, representan casi un tercio de todos los casos menores de 65 años y son incluso la causa más común de demencia en pacientes menores de 35 años.<sup>20</sup>

El campo del diagnóstico diferencial es muy amplio, y las enfermedades que aparecen en el síndrome demencial secundario incluyen diversas enfermedades infecciosas, autoinmunes, metabólicas y hereditarias, etilo-toxicidad o daño cerebral traumático. Algunas demencias secundarias son fáciles de tratar y no deben pasarse por alto. Desde un punto de vista diagnóstico, los conceptos de demencia y síndrome son prácticamente importantes en este contexto.<sup>20</sup>

Muchas de las enfermedades mencionadas son enfermedades sistémicas en las que el síndrome de demencia no es el único síntoma de la enfermedad, sino sólo uno de varios. Los síntomas positivos no son solo síntomas de otros sistemas nerviosos (como el ejercicio), sino también síntomas causados por la participación de otros sistemas de órganos.<sup>20</sup>

#### IV.1.5. Fisiopatología

Con base en nuestro entendimiento actual, las características histopatológicas de la EA incluyen:

1) Acumulación de placas amiloides: depósito extracelular de proteína beta-amiloide ( $A\beta$ ), agregados de  $A\beta$  amorfos y predominantemente no fibrosos, placas difusas y conformación de placas de neuritis de  $A\beta$  fibroso en pliegue  $\beta$ .<sup>21</sup>

2) Formación de ovillos neurofibrilares (NFT, sus siglas en inglés): los haces intraneuronales de proteínas tau agregadas, incluida la tau hiperfosforilada, que forman filamentos helicoidales emparejados que se agregan dentro de las neuronas para crear NFT, lo que resulta en disfunción de los microtúbulos, transporte de amiloide y disfunción sináptica y neuronal.<sup>21</sup>

3) Neurodegeneración: pérdida progresiva de neuronas o su elongación (axones y dendritas), deterioro correspondiente de la función neuronal y pérdida de neuronas y sinapsis (atrofia).<sup>21</sup>

Podríamos englobar todos estos factores de manera simplificada, explicando que existen dos tipos de lesiones:

A-) Lesiones Positivas (debido a la acumulación), caracterizados por una acumulación de ovillos neurofibrilares, neuritis distróficas, placas amiloides, hilos de neuropéptidos, entre otros depósitos encontrados en los cerebros de los pacientes con EA.<sup>22</sup>

B-) Lesiones Negativas (causadas por las pérdidas), que se caracterizan por una gran atrofia debido a una pérdida neuronal, del neuropilo y sináptica. Además, algunos otros factores que pueden ser causa de la neurodegeneración, entre estos la neuroinflamación, lesiones de las neuronas colinérgicas y el estrés oxidativo.<sup>22</sup>

Existen varias hipótesis para tratar de explicar el porqué ocurren estos cambios neuronales, entre ellas las más relevantes están:

#### A. Neurodegeneración asociada a placa beta-amiloide ( $A\beta$ )

Según esta hipótesis, las placas de  $A\beta$  se forman y depositan en diferentes áreas del cerebro. Estas placas son reconocidas por el cerebro como cuerpos extraños que provocan respuestas inflamatorias e inmunitarias que finalmente conducen a la muerte celular y la neurodegeneración al activar la microglía y liberar citoquinas. Las placas  $A\beta$  están compuestas por péptidos  $A\beta$  obtenidos por la escisión enzimática de la proteína precursora de amiloide (APP) por la secretasa ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ).<sup>23</sup>

Un paso importante en la formación de placas de  $A\beta$  es la escisión de la proteína precursora de amiloide (PPA) por la  $\beta$ -secretasa, que produce fragmentos de 89 o 99 aminoácidos C-terminales unidos a la membrana. Esta  $\beta$ -secretasa contiene BACE 1 (enzima que escinde la PPA del sitio  $\beta$ ), también conocida como Asp2 o memapsin2. PPA es escindido por BACE1 en los sitios Asp1 y Glu11 $\beta$ .<sup>23</sup>

El fragmento C-terminal unido a la membrana de 99 residuos de aminoácidos se escinde aún más mediante la  $\gamma$ -secretasa para producir las isoformas  $A\beta$ 140 y  $A\beta$ 142. La gamma-secretasa se compone principalmente de presenilina 1 (PS1) o presenilina 2 (PS2).  $A\beta$ 140 es una isoforma soluble normal, pero los cambios en el patrón de escisión pueden dar como resultado  $A\beta$ 142. Tiene dos aminoácidos adicionales, isoleucina y alanina, que facilitan la agregación y la formación de placas.<sup>23</sup>

Este cambio en el patrón de escisión se genera por mutaciones en el gen APP, el gen presenilina-1, el gen presenilina-2 o el gen de la apolipoproteína E (APOE4). Aparte de las mutaciones genéticas, muchos neuropéptidos pueden estar involucrados en la formación de placas. Por ejemplo, los niveles bajos de hormona liberadora de corticotropina (CRH), somatostatina y neuropéptido Y rara vez se asocian con niveles altos de angiotensina II.<sup>23</sup>

Fracaso en el aclaramiento de la escisión de APP o del fragmento A $\beta$  142. Tanto A $\beta$  como tau se agregan, lo que provoca una plasticidad sináptica alterada y la muerte de las células neuronales.<sup>23</sup>

#### B. Degeneración neurofibrilar

Las Tau son unas proteínas de los microtúbulos neuronales. Estas tienen dominios de unión a microtúbulos involucrados en la polimerización y estabilización del ensamblaje de microtúbulos y mantiene la integridad del citoesqueleto. Esta unión está regulada por la fosforilación de los residuos de serina/treonina por varias quinasas como la Fyn Kinase, la glucógeno sintasa quinasa 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) y la quinasa 5 dependiente de ciclina (CDK5). CDK5 juega un papel potencial en la formación de ovillos neurofibrilares (NFT). La proteína beta-amiloide (A $\beta$ ) activa la calpaína y desregula p35, el activador de CDK5.<sup>23</sup>

Debido a la sobrecarga de calcio citosólico, p35 se divide en p25, que hiperactiva la cinasa 5 dependiente de ciclina (CDK5) y conduce a la hiperfosforilación de tau. La hiperfosforilación da como resultado una disminución de la afinidad de las proteínas tau por los microtúbulos. La tau hiperfosforilada forma NFT y se deposita en el citosol y ya no puede realizar la función de mantener la estructura de la célula. Además, este depósito afecta la función celular normal como la transmisión sináptica, el transporte axonal, la transducción de señales y la célula sufre una degeneración gradual. El motivo indicado para la hiperfosforilación es una mutación en los genes tau o la desregulación de las quinasas como se menciona a continuación y las fosfatasas que catalizan el proceso de fosforilación.<sup>23</sup>

#### C. Disfunción sináptica y desequilibrio de neurotransmisores

El sistema colinérgico está involucrado en el proceso de cognición. La disfunción de este sistema es responsable de diversas demencias, una de las cuales es la EA. Las neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert exhiben selectivamente el depósito de placa amiloide y NFT, eventualmente sufren degeneración debido al inicio de eventos proinflamatorios como se describió anteriormente, que deterioran aún más la cognición.<sup>23</sup>

La deficiencia colinérgica también altera la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, causando un transporte deficiente de metabolitos, impidiendo la eliminación de las placas amiloides y exacerbando el estado de la enfermedad.. La alteración en el receptor de n-acetilcolina permeable al  $Ca^{2+}$  (nAChR) puede causar deterioro en la integridad sináptica.<sup>23</sup>

La expresión de colina-acetil-transferasa se reduce y la de acetilcolinesterasa (AChE) aumenta, lo que contribuye al agotamiento de la acetilcolina y al empeoramiento de la demencia. AchE también interactúa con el péptido  $A\beta$  y promueve la formación de placas.<sup>23</sup>

Se ha observado que la degeneración de las neuronas noradrenérgicas en el locus coeruleus también está relacionada con el deterioro cognitivo y la neurodegeneración. Además, se informa que los receptores noradrenérgicos están densamente presentes en los astrocitos, cuya activación mejora la plasticidad sináptica y, por lo tanto, el aprendizaje y la memoria. Recientemente, se ha informado que la serotonina está igualmente involucrada en la patogénesis de la EA.<sup>23</sup>

Hay una pérdida de neuronas serotoninérgicas del tronco encefálico de muchos pacientes con EA y también se encuentra que los niveles de este neurotransmisor son menores. La entrada cortical serotoninérgica de los núcleos del rafe del mesencéfalo es responsable de la modulación de la plasticidad cortical y la formación de la memoria. Una disfunción de esta vía provoca la pérdida de memoria.<sup>23</sup>

El glutamato, al actuar sobre el N-metil-D-aspartato (NMDA) y el receptor del ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA), es un neurotransmisor clave para mantener la plasticidad sináptica. Un desequilibrio en el metabolismo del glutamato/glutamina provoca una despolarización persistente de las neuronas que da como resultado una excitotoxicidad que conduce a una lesión sináptica. Aparte de esto,  $A\beta$  induce hipersensibilidad de los receptores NMDA y también interrumpe el control regulatorio de la actividad NMDA causando excitotoxicidad.<sup>23</sup>

También existe una estrecha asociación de GABA y serotonina en los núcleos dorsales del rafe, una región del tronco encefálico que tiene muchos grupos de neuronas serotoninérgicas. Un estudio informa que el antagonista 5HT<sub>6R</sub> mejora el deterioro cognitivo al aumentar los niveles de serotonina a través de las neuronas GABAérgicas. La misma molécula también reduce la formación de placa amiloide ya que reduce la actividad gamma-secretasa sin tener ningún efecto sobre la  $\beta$  secretasa.<sup>23</sup>

La pérdida del control inhibitorio de las neuronas GABAérgicas sobre las neuronas colinérgicas y glutamatérgicas está relacionada con la lesión sináptica en pacientes con EA. Por lo tanto, una interacción compleja de varios neurotransmisores es esencial para mantener intacta la cognición. Un desequilibrio en cualquiera de los neurotransmisores anteriores puede contribuir a un mayor deterioro de los síntomas de la EA.<sup>23</sup>

#### D. Neuroinflamación

La neuroinflamación juega un papel central en la patogénesis de la EA. La inflamación aguda juega un papel protector en la defensa contra la lesión cerebral, como la presencia de placas de A $\beta$ . Sin embargo, cuando la microglía se activa de manera persistente, no puede eliminar la placa pero conserva su capacidad para liberar citocinas proinflamatorias, lo que genera un desequilibrio entre las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias.<sup>23</sup>

Los depósitos de A $\beta$  activan varios receptores tipo Toll (TLR2, TLR4 y TLR6), así como sus co-receptores, incluidos CD36, CD14 y CD47 expresados por microglía. En la detección de microbios, el sistema inmunitario produce citoquinas proinflamatorias de la familia IL-1 $\beta$ , incluidas las citoquinas IL-1 $\beta$  e IL-18. Estas citoquinas son expresadas por caspasa-1 o caspasa-8 en la activación. Los inflamomas como la familia NLR (receptor tipo Nod) o PYHIN (que contienen dominios de pirina y HIN) ayudan a la activación de la caspasa-1. NLRP3 es el inflamoma primario que puede detectar agregados de A $\beta$ . Estas citoquinas proinflamatorias pueden afectar las espinas dendríticas y también alterar la eliminación microglial de A $\beta$ . La neurona y la célula glial en un encuentro con

citoquinas proinflamatorias expresan isoformas inducibles de NO sintasa, lo que mejora la síntesis de óxido nítrico (NO).<sup>23</sup>

Esto aumenta la capacidad del péptido para agregarse y lo hace más potente para suprimir la plasticidad sináptica. Bajo la influencia de estas citocinas, las CDK se activan y provocan la hiperfosforilación de tau y aumentan la formación de placas de A $\beta$ , como se mencionó anteriormente. Debido a la desregulación del mecanismo GABAérgico en la EA, también se pierde el papel inhibitor del GABA en la microglía activada, lo que contribuye aún más a la liberación de citoquinas proinflamatorias.<sup>23</sup>

Otras células como las células endoteliales, los oligodendrocitos y las neuronas también pueden causar neuroinflamación. Varias moléculas protectoras contra la inflamación están presentes en las neuronas, como la fractalquina, la proteína de defensa del complemento CD59 y CD200. Las células endoteliales del cerebro producen moléculas inmunes como IL-1 $\beta$ , IL-6 y CCL2 contra la placa A $\beta$ .<sup>23</sup>

#### E. Hipótesis de la enfermedad infecciosa

Se ha atribuido a A $\beta$  que tiene propiedades antimicrobianas. Se ha sugerido que las neuronas infectadas por espiroquetas y otros patógenos como Chlamydia y HSV-1 tienen más depósitos de A $\beta$  y NFT. Así, la infección persistente no tratada podría ser una de las causas de la EA. En presencia de infección, el sistema inmunológico se activa. Un componente del sistema inmunitario innato conocido como «Proteínas tipo Toll» como se mencionó anteriormente, se activa debido a esto.<sup>23</sup>

#### F. Alteración del microbioma intestinal

El cerebro y el intestino tienen una comunicación bidireccional a través del eje metabólico cerebro-intestino. Varios estudios han establecido una correlación positiva entre la EA y la alteración microbiana en el intestino. Las alteraciones en la microbiota intestinal aumentan la producción de ácidos biliares citotóxicos secundarios, principalmente ácido desoxicólico, que pueden atravesar la barrera hematoencefálica y depositarse en el cerebro, provocando la muerte celular, la apoptosis y la producción de especies reactivas de oxígeno. y neurodegeneración.<sup>24</sup>

Alternativamente, la disbiosis del microbioma intestinal causa inflamación sistémica, neuroinflamación, resistencia a la insulina, todo lo cual está relacionado con la patogénesis de la EA. Los microbios intestinales influyen en la formación, absorción y transporte de serotonina y GABA en el cerebro; además, algunas especies bacterianas influyen en la formación de placa amiloide que inicia la cascada inflamatoria y, por tanto, la susceptibilidad a la EA. Por lo tanto, un microbioma intestinal defectuoso junto con otros factores contribuye a la progresión de la EA.<sup>23</sup>

La alteración del microbioma puede conducir a la secreción de lipopolisacáridos inmunogénicos (LPS) y amiloides que pueden difundirse por el cerebro y agravar los síntomas de la EA. El receptor para productos de glicosilación avanzada (RAGE) media la entrada de amiloide en el cerebro a través de la barrera hematoencefálica (BBB) y está controlado por chaperonas y apolipoproteína E y J. Se sabe que la proteína 1 relacionada con los receptores de lipoproteínas de baja densidad controla la eliminación de amiloide. El deterioro de todos estos mecanismos de transporte está asociado con la EA.<sup>23</sup>

#### G. Mutaciones Genéticas

El gen APOE se ha relacionado estrechamente con la incidencia de EA en la mayoría de los casos. Otros genes implicados son la presenilina 1, la presenilina 2 y mutaciones en la proteína precursora de  $\beta$  amiloide. Debido a mutaciones en los genes mencionados anteriormente, la persona se vuelve susceptible a la EA.<sup>23</sup>

#### H. Estrés oxidativo

La disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo se han implicado durante mucho tiempo en la patogenia de la EA temprana. La disminución del nivel de citocromo oxidasa puede causar disfunción de las mitocondrias. Además, la hiperexcitación del glucógeno sintasa quinasa (GSK-3) debido al estrés oxidativo (OS) puede alterar la permeabilidad de las mitocondrias. Esto podría conducir a una sobreproducción de ROS. Los iones metálicos, específicamente el zinc y el cobre, pueden unirse a la placa de  $A\beta$  y producir ROS.<sup>23</sup>

Las ROS así producidas provocan un cambio oxidativo en el propio péptido  $A\beta$ , lo que dificulta su eliminación y también provoca la oxidación de lípidos y

proteínas de la membrana celular, haciéndola permeable y, por lo tanto, susceptible a la degeneración. El almacenamiento de iones de calcio en el retículo endoplásmico puede verse afectado por la placa A $\beta$ , lo que aumenta los niveles de calcio en el citosol. Este aumento en los niveles de calcio agota la glutatión y la acumulación excesiva de ROS dentro de las células.<sup>23</sup>

La hiperactivación de los receptores de glutamato de tipo N-metil-D-aspartato (NMDAR) también puede aumentar la entrada de calcio al promover la permeabilidad celular, lo que conduce a la formación de especies reactivas de nitrógeno (RNS) y ROS. Las proteínas A $\beta$  pueden activar directamente la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato hidrógeno (NADPH) oxidasa para iniciar la síntesis de radicales libres.<sup>23</sup>

#### I. Autofagia

Se le conoce como sistema de limpieza o sistema de gestión de residuos de la celda. Implica engullir las proteínas dañadas o los constituyentes celulares. La nucleación es el primer paso en este proceso por el cual se forma un fagoforo. Luego, el fagoforo se extiende para encerrar todas las proteínas dañadas o los orgánulos no funcionales. Esto conduce a la formación de vacuolas cerradas conocidas como autofagosomas.<sup>23</sup>

Finalmente, los autofagosomas se fusionan con los lisosomas para formar autolisosomas que degradan todo su contenido. Varios factores de crecimiento para la EA, como las proteínas presenilina 1, el estrés oxidativo, los ovillos neurofibrilares de tau pueden causar disfunción de las vacuolas autofágicas y, por lo tanto, pueden contribuir en la patogénesis de la EA.<sup>23</sup>

#### IV.1.6. Epidemiología

La prevalencia mundial de la demencia entre los adultos mayores de 65 años está estimada en un 5 %. Esta aumenta con el envejecimiento, es decir, más de un tercio de la población mayor de 85 años padece de demencia.. En China, la carga de la demencia está aumentando mucho más rápidamente de lo que suponía anteriormente la comunidad sanitaria internacional. La detección más temprana y precisa de la demencia es fundamental porque permite a los

pacientes planificar su atención futura mientras aún tienen la capacidad de tomar decisiones importantes.<sup>19</sup>

Solo recibiendo un diagnóstico una persona con demencia puede acceder a terapias cognitivas y farmacológicas. Sin embargo, la demencia está infradiagnosticada en atención primaria. La evidencia de un programa de detección y diagnóstico basado en la atención primaria en los Estados Unidos reveló que solo el 19 % de los pacientes con un diagnóstico de demencia confirmado habían sido examinados para detectar demencia durante la atención médica de rutina.<sup>19</sup>

Un estudio basado en la población mostró que aproximadamente el 20 % de los informantes familiares no reconocieron los problemas de memoria en sujetos de edad avanzada a quienes se les detectó demencia en un examen estandarizado. Un estudio del Reino Unido mostró que un diagnóstico más temprano también puede aliviar las preocupaciones de los cuidadores.<sup>19</sup>

La planificación por parte de las familias de pacientes de edad avanzada es más eficaz cuando la demencia se diagnostica temprano en el curso de la enfermedad. El diagnóstico preciso con subtipificación es el requisito previo para proporcionar terapias óptimas específicas para diferentes diagnósticos de demencia. Además, se deben buscar causas reversibles de deterioro cognitivo, por ejemplo, depresión.<sup>19</sup>

Al aumentar la esperanza de vida de la población, las enfermedades crónicas asociadas a la vejez se han vuelto más prevalentes, sin embargo esto trajo un mejor entendimiento de estas por parte de médicos e investigadores. Las demencias, como la EA, es uno de los síndromes clínicos más frecuente en personas mayores de 60 años con una prevalencia de entre un cinco a un ocho por ciento.<sup>19</sup>

El patrón de crecimiento de este síndrome es directamente proporcional con la edad, es decir este aumenta a medida que el cuerpo envejece y su incidencia se tiende a duplicar cada cinco años. Según las proyecciones de población, y si la prevalencia de esta se mantiene constante, para el año 2050 , aproximadamente 130 millones de personas padecerán de esta enfermedad, esto es si la

prevalencia e incidencia se mantiene constante a la registrada en el 2015, en donde 47 millones de personas padecían de demencia en todo el mundo.<sup>19</sup>

Décadas recopilando información sobre la epidemiología de la demencia han llevado a varios logros en la comprensión de la fisiopatología y etiología de la demencia. En primer lugar, el envejecimiento y el desarrollo de la demencia son procesos estrechamente relacionados, y el envejecimiento sigue siendo el principal factor de riesgo para la demencia.<sup>19</sup>

En este sentido, un 70 % de las personas que conviven con demencia son mayores de 75 años. Al mismo tiempo, la demencia no es una consecuencia inevitable del envejecimiento y numerosos estudios han demostrado que varios otros factores están en juego en su desarrollo y características clínicas.<sup>24</sup>

En segundo lugar, a pesar de muchos determinantes genéticos y ambientales, se ha demostrado que varios factores tienen un efecto de protección a lo largo de la vida y contrarrestan el inicio y la progresión de los síntomas de demencia, actuando a través de mecanismos compensatorios. Finalmente, estudios neuropatológicos y de neuroimagen han demostrado que la neurodegeneración suele coexistir con lesiones cerebrovasculares en la mayoría de los casos de demencia, especialmente en los ancianos.<sup>24</sup>

Con respecto a la mortalidad de la EA, la prevalencia relativamente estable a pesar de la reducción de la incidencia puede explicarse por la duración de la enfermedad, aunque los estudios de mortalidad no respaldan esta suposición. En un estudio estadounidense que examinó la supervivencia de aproximadamente 60.000 personas después del diagnóstico de demencia informó un tiempo de supervivencia de 3 a 4 años.<sup>25</sup>

En Europa, la mediana de supervivencia fue de 6 años después de haber sido diagnosticado con EA (mediana de 6,2 años [rango 6,0-6,5]). Esta estimación consiste con un estudio el cual delimitó un tiempo estimado de la duración de la etapa pre clínica y prodrómica de la EA, así también la etapa de demencia. (DCL).<sup>25</sup>

Un primer intento en la estimación de prevalencia sobre la base de una definición biológica (en lugar de clínica) mostró que, a la edad de 85 años, la

prevalencia de la EA definida biológicamente es 3 veces mayor que la de la EA definida clínicamente.<sup>25</sup>

Dentro de los factores de riesgo más prevalentes para la EA se encuentran la edad avanzada (65 años o más, pero esta no se encuentra definida con claridad) y la presencia de al menos un alelo APOEε4. Además, las mujeres son más propensas que los hombres, especialmente después de los 80 años. A pesar de una carga de β-amiloide similar, las mujeres también tienen más probabilidades de tener una carga de tau más alta. Además, los factores de riesgo cardiovascular y los estilos de vida poco saludables se asocian con un mayor riesgo de demencia.<sup>25</sup>

La Comisión Lancet sobre Prevención de la Demencia estima que 12 factores de riesgo modificables en conjunto representan aproximadamente el 40 % del riesgo global de todos los tipos de demencia. Estas estimaciones revelan que la profilaxis de intervención está altamente asociada con factores de riesgo corregibles, a pesar de que los enfoques de intervención en el estilo de vida no previene la mayor parte de la carga de la demencia.<sup>25</sup>

Sin embargo, existe evidencia de que los factores de riesgo vascular no aumentan el riesgo de patología medido por biomarcadores de líquido cefalorraquídeo. Esta evidencia sugiere que el estilo de vida y los factores de riesgo vascular contribuyen a la demencia, pero no a través de la vía de la EA.<sup>25</sup>

#### IV.1.7. Diagnóstico

Para el diagnóstico de la demencia se realiza fundamentalmente historia clínica y evaluación neurológica. La historia se mantiene con la herramienta diagnóstica más importante y debe ser obtenida por el paciente y un familiar cercano. Esta caracteriza la naturaleza, magnitud y el curso de los cambios cognitivos y de cómo estos afectan las actividades diarias del paciente y su habilidad de manejar sus asuntos propios. Esta se debe realizar tomando en cuenta los factores culturales, lingüísticos y educacionales del paciente y otros factores como son la ansiedad y la falta de sueño.<sup>26</sup>

Una de las herramientas más utilizadas es el MoCA-test , el cual requiere de 10 minutos de administración y es útil en la detección temprana de deterioro cognitivo incluyendo las formas leves de este con disfunciones ejecutivas. Otra herramienta es el MMSE, este se considera de menor sensibilidad y evalúa de una forma superficial los campos de función ejecutiva, habilidades lingüísticas de nivel superior y el procesamiento visuoespacial complejo.<sup>26</sup>

La examinación neurológica evalúa la evidencia objetiva de problemas neurocognitivos como son la afasia, apraxia y agnosia. El comportamiento inusual como es la desinhibición con hiperoralidad o hipersexualidad sugieren una forma de demencia frontotemporal, la cual comprende un grupo de condiciones no comunes asociadas con degeneración neuronal que empieza en la región frontal y/o temporal del cerebro mientras que otras áreas se encuentran relativamente intactas. La evaluación de rutina también incluye una examinación física de rutina para identificar enfermedades vasculares y otros signos sistémicos que puedan ser una causa de la demencia.<sup>26</sup>

#### IV.1.7.1. Clínico

Una evaluación clínica de un paciente con sospecha de demencia debe comenzar con un historial médico completo y detallado tanto del paciente como de su familia o amigos cercanos. Es importante que el médico de cabecera descarte otras causas de memoria y deterioro cognitivo y remita a los pacientes apropiados, especialmente aquellos con síntomas anormales, para una evaluación profesional.<sup>19</sup>

Antecedentes familiares y médicos del paciente, incluida la aspiración obstructiva del sueño, enfermedad cardiovascular, traumatismo craneoencefálico remoto, consumo de alcohol, tratamiento de la depresión que puede contribuir al deterioro cognitivo y uso de fármacos que alteran los sentidos. Además, se necesita una revisión de los antecedentes psiquiátricos (analgésicos, agentes anticolinérgicos, fármacos psicotrópicos, hipnóticos sedantes).<sup>19</sup>

Teniendo en cuenta la edad de inicio del deterioro cognitivo, es importante preguntar sobre los antecedentes familiares de los pacientes que se desarrollan

antes de los 65 años. Se ha informado sobre la enfermedad de Alzheimer familiar en Hong Kong y es posible que estos pacientes deban ser derivados para asesoramiento y pruebas genéticas.<sup>19</sup>

Esto es seguido por neurología para identificar las características clínicas de apnea obstructiva del sueño, signos neurológicos localizados que sugieran patología vascular o bradicinesia, rigidez o temblor que sugieran enfermedad de Parkinson. Se debe realizar un examen físico completo, incluido un examen físico.<sup>19</sup>

Los criterios de diagnóstico originales de *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) requerían la presencia de síntomas amnésicos para el diagnóstico. Debido a la sensibilidad y especificidad relativamente bajas de estos criterios originales (70 % para cada parámetro) en comparación con la patología subyacente, y el creciente reconocimiento de las presentaciones «atípicas» no amnésicas de EA, los criterios se revisaron en 2011 para incluir una gama más amplia de fenotipos clínicos:<sup>27</sup>

- Demencia: existen síntomas cognitivos o conductuales (neuropsiquiátricos) que<sup>28</sup>
  1. Interfiere en la capacidad de funcionamiento en el trabajo y actividades cotidianas.
  2. Constituyen una disminución en los niveles de desempeño y funcionamiento.
  3. No se explican por delirio o trastorno psiquiátrico mayor
  4. El deterioro cognitivo se diagnostica mediante una combinación de:
    - a. Tomando la historia clínica del paciente y auxiliándose de un informante que tenga conocimiento de este.
    - b. Una prueba de evaluación cognitiva objetiva. En esta se pueden utilizar los exámenes mentales y las pruebas neuropsicológicas, las cuales se utilizan cuando el historial de rutina y las pruebas del estado mental no proporcionan un diagnóstico de confianza.<sup>28</sup>

5. El deterioro cognitivo o conductual involucra un mínimo de 2 de los siguientes dominios

a. Deterioro en la capacidad de adquirir y recordar información: Ya sea en la repetición de preguntas y conversaciones, olvido de eventos importantes, citas o ruta familiar y extravío de pertenencias.

b. Deterioro en el razonamiento y el manejo de tareas complejas, pérdida del juicio.

Dentro de los síntomas se encuentran: falta de comprensión de riesgos de seguridad, pérdida de la capacidad de administrar finanzas, incapacidad para tomar decisiones, entre otros.

c. Deterioro en las habilidades visuales y espaciales:

Estos síntomas incluyen: Pérdida de la capacidad de reconocer rostros y objetos cotidianos o incapacidad para reconocer objetos comunes a simple vista a pesar de no padecer de trastornos visuales, entre otros.

Deterioro en el funcionamiento del lenguaje, como dificultad para pensar en palabras de uso común durante las conversaciones, errores de ortografía, escritura y en el habla, entre otros.

d. Cambios en la personalidad y en el comportamiento, como es la irritabilidad, apatía, pérdida del impulso y retraimiento social, disminución en la motivación, iniciativa y el interés en actividades previas, comportamientos socialmente inaceptables, entre otros.

El nuevo marco de investigación del *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association* (NIA-AA) de 2018 diferencia los síntomas o fenotipos de la EA del proceso patológico. Define la EA, con fines de investigación, puramente en términos de una construcción bio-patológica con los biomarcadores de EA de amiloide, tau y criterios de neurodegeneración (ATN), que ayudan a definir las etapas de la enfermedad.<sup>28</sup>

- Se puede hacer un diagnóstico de probable demencia por EA cuando el paciente

1. Cumple con los criterios establecidos de demencia.

2. Tiene las siguientes características de:

- a. Un comienzo insidioso, con síntomas de inicio gradual durante meses o años.
- b. Historial de degradación de la cognición informada u observada.
- c. Los déficits cognitivos iniciales y más prominentes son evidentes en la historia y el examen en una de las siguientes categorías

Presentación amnésica: esta es la presentación más común de la demencia por EA; los déficits deben incluir el deterioro del aprendizaje y el recuerdo de la información aprendida recientemente; también debe haber evidencia de la disfunción cognitiva de al menos otro dominio de la cognición.

Presentaciones no amnésicas:

- a. Presentación del lenguaje: las deficiencias más destacadas se encuentran en la búsqueda de palabras; deben estar presentes déficits en otros dominios cognitivos
- b. Presentación visuoespacial: los déficits más destacados se encuentran en la cognición espacial, incluida la agnosia de objetos, el reconocimiento facial alterado, la simultanagnosia y la alexia; deben estar presentes déficits en otros dominios cognitivos
- c. Disfunción ejecutiva: los déficits más destacados son el razonamiento, el juicio y la resolución de problemas deteriorados; deben estar presentes déficits en otros dominios cognitivos

3. El diagnóstico de probable demencia por EA no debe aplicarse cuando hay evidencia de;

- a. Enfermedad cerebrovascular concomitante sustancial, definida por antecedentes de un accidente cerebrovascular relacionado temporalmente con la aparición o el empeoramiento del deterioro cognitivo; o la presencia de infartos múltiples o extensos o carga severa de hipertensión de sustancia blanca

- b. Características principales de la demencia con cuerpos de Lewy distintas de la propia demencia
- c. Características destacadas de la variante conductual de la demencia frontotemporal
- d. Características destacadas de la variante semántica de la afasia primaria progresiva o de la variante no fluida o agramática de la afasia primaria progresiva
- e. Existe evidencia de la existencia de otra enfermedad neurológica activa coexistente o alguna patología médica comórbida no neurológica o terapia medicamentosa que podrían tener efectos en la cognición.

- *Mini-Mental State Examination (MMSE)*

El MMSE es la herramienta de evaluación cognitiva más utilizada, pero su uso ha disminuido en los últimos años debido a la protección de patentes. Tiene la ventaja de ser corto y fácil de manejar, cubriendo múltiples áreas como la orientación, la memoria, la atención, las matemáticas, la manipulación del lenguaje y la práctica constructiva. Los datos normativos publicados permiten la interpretación de las puntuaciones del MMSE en función de la edad y la educación del paciente. El número máximo de puntos para el MMSE es de 30 puntos.<sup>19</sup>

La versión cantonesa del MMSE ha sido validada en campo y sus límites se clasifican según el nivel de educación del paciente. Para pacientes en grado 2 y superior, la puntuación de corte es 22. El patrón de defectos clínicos mostrado por la prueba MMSE también es importante en el diagnóstico de demencia. Sin embargo, esta prueba no es sensible a la demencia leve y los resultados pueden verse afectados por la edad, la educación, el lenguaje, la discapacidad motora y visual. El MMSE tiene una capacidad limitada para evaluar el deterioro cognitivo progresivo en pacientes individuales a lo largo del tiempo.<sup>19</sup>

- *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*

MoCA se ha convertido en la primera prueba de detección más utilizada para la demencia. La noticia de que el presidente de EE. UU. aprobó el MoCA a

principios de 2018 despertó un gran interés en el estudio. MoCA es una prueba de 30 ítems diseñada para evaluar el deterioro cognitivo en los ancianos. En comparación con el MMSE, el DCL tiene una mayor sensibilidad de detección y contiene elementos que indican una amplia gama de áreas cognitivas como la memoria, el lenguaje, la atención, el espacio visual y la función ejecutiva. Los límites deben ajustarse al nivel de educación y otros criterios apropiados.<sup>19</sup>

El MoCA original tarda más (unos 15 minutos) en comparación con el MMSE. MoCA ha sido validado en una variedad de idiomas, incluido el chino. Se ha demostrado que Hong Kong-MoCA (HKMoCA) es tan sensible como la versión cantonesa del MMSE para detectar DCL. La puntuación de corte óptima para HKMoCA para detectar demencia fue 18/19 (sensibilidad: 0,923, especificidad: 0,918). Se han validado varias versiones abreviadas de MoCA, incluido un protocolo de MoCA de 5 minutos adecuado para la gestión telefónica, para facilitar la detección en entornos clínicos concurridos.<sup>19</sup>

- *Clinical Dementia Rating (CDR)*

Se han desarrollado CDR para evaluar la gravedad de la EA en estudios longitudinales y ensayos clínicos. Las discapacidades en seis áreas (memoria, orientación, juicio y resolución de problemas, comunidad, hogar y pasatiempos e higiene personal) se evalúan en entrevistas semiestructuradas con pacientes y cuidadores. Un cuidador que esté familiarizado con el paciente debe estar presente para una evaluación de CDR precisa y efectiva.<sup>19</sup>

La puntuación CDR total se asigna en función del rendimiento de cada dominio. Aunque requiere mucho tiempo, esta prueba demuestra validez y confiabilidad interracial y ayuda a rastrear la progresión de la enfermedad a lo largo del tiempo.<sup>19</sup>

- *Mini-Cog test*

La prueba Mini-Cog tiene dos componentes: una prueba de recuerdo de tres elementos y una prueba de marca de reloj de puntuación simple. El resultado de la prueba de la marca del reloj se considera normal si todos los números están en el orden correcto y las manecillas indican claramente la hora correcta.<sup>19</sup>

Los beneficios del Mini-Cog incluyen alta sensibilidad para predecir el estado de demencia, tiempos de prueba más cortos en comparación con el MMSE, facilidad de manejo y valores de diagnóstico que no se limitan a la educación o el idioma del sujeto. Sin embargo, estas pruebas no son adecuadas para evaluar pacientes con trastornos afásicos o anómicos, y se necesitan datos prospectivos para validar aún más esta prueba.<sup>19</sup>

#### IV.1.7.2. Laboratorio

Se deben realizar exámenes de laboratorio para identificar enfermedades infecciosas, metabólicas, tóxicas e inflamatorias que pueden conducir a trastornos neuropsicológicos. La Academia Estadounidense de Neurología recomienda la detección de deficiencia de vitamina B12 e hipotiroidismo en personas con demencia. No se recomienda la detección de neurosífilis a menos que se sospeche clínicamente.<sup>19</sup>

Actualmente no se recomiendan las pruebas genéticas a menos que tenga antecedentes familiares característicos específicos, ya que pueden ser falsos positivos y falsos negativos. La punción lumbar, la electroencefalografía y/o las pruebas serológicas pueden ser útiles para pacientes con demencia menores de 55 años, o para pacientes con demencia anormal o inmunosupresión rápidamente progresiva.<sup>19</sup>

- Biomarcadores

Un biomarcador es un indicador que se considera para la evaluación de cualquier proceso biológico normal, así como de procesos patogénicos y efectos farmacológicos de cualquier terapia. Existen biomarcadores especializados para evaluar la salud general y el que tan avanzada esté la enfermedad en pacientes con EA de larga data. Un depósito extracelular de proteína amiloide- $\beta$  ( $A\beta$ ) y una forma agregada de proteína tau hiperfosforilada en el cerebro son dos características patológicas principales de la EA. Recientemente, todos los biomarcadores moleculares importantes de la enfermedad de Alzheimer fueron discutidos críticamente por su estado y perspectivas.<sup>23</sup>

Detallaron el uso de biomarcadores sanguíneos y de líquido cefalorraquídeo con técnicas de imagen de tomografía por emisión de positrones (PET) para A $\beta$ 42 y concentración de tau fosforilada, degeneración axonal y sináptica, activación glial, proteína 43 de unión a ADN de respuesta activa trans y determinación de patología de  $\alpha$ -sinucleína. Fillit (2018) de la *Alzheimer's Drug Discovery Foundation* enfatizó recientemente la necesidad de nuevos biomarcadores para la EA en *Scientific American*. Con un mayor énfasis en los medicamentos dirigidos a las proteínas beta-amiloides durante todos estos años, aún no han arrojado muchos resultados positivos.<sup>23</sup>

- Proteínas del líquido cefalorraquídeo (LCR)

Más específicas para la EA, las medidas en el LCR de A $\beta$ 1-42, t-tau y p-tau y las imágenes moleculares mediante PET se han adoptado ampliamente con la mejora de los ensayos y los ligandos. Algunos de los estudios previos realizados in vitro y ensayos en humanos han indicado el papel de los metales pesados no esenciales cadmio (Cd), mercurio (Hg), plomo (Pb) y arsénico (As) en la agregación de la proteína A $\beta$  junto con preocupantes niveles de hiperfosforilación de tau.<sup>23</sup>

Un ensayo ELISA llamado INNOTEST se ha utilizado durante dos décadas para la cuantificación de t-tau, p-tau y A $\beta$ 42 en el LCR, lo que da un 'perfil LCR de Alzheimer' único donde se observa un nivel aumentado de t-tau y p-tau con disminución del nivel de A $\beta$ 42. Los niveles de proteína C reactiva (PCR) se asocian principalmente con el genotipo ApoE y los niveles de amiloide en LCR. Los niveles medios de PCR disminuyeron significativamente en la EA en el estudio realizado. También evaluaron el vínculo entre PCR y EA entre los mexicoamericanos. En el estudio mencionado se observaron niveles reducidos de PCR entre pacientes mexicano-americanos con EA.<sup>23</sup>

Para la estimación de biomarcadores a partir de muestras de LCR, tiene limitaciones con respecto al proceso invasivo y el alto costo y acceso limitado para estudios de PET. La recolección de líquido cefalorraquídeo por punción lumbar causa náuseas, dolor de espalda y debilidad en las personas mayores. Es

esencial identificar nuevos biomarcadores en otros fluidos corporales menos invasivos y fácilmente recolectables como el suero, la orina, etc.<sup>23</sup>

Las muestras de sangre que se utilizan para el diagnóstico pueden ayudar a analizar diferentes tipos de células sanguíneas (células mononucleares, linfocitos, monocitos y plaquetas), que se pueden asociar categóricamente a patologías de EA. Recientemente ha habido un aumento en la búsqueda de biomarcadores sanguíneos apropiados para evaluaciones repetidas a lo largo de la progresión de la enfermedad durante un período de tiempo para un estudio de intervención/tratamiento.<sup>23</sup>

Otros avances técnicos en métodos basados en espectrometría de masas e inmunoensayos altamente sensibles son muy prometedores para los biomarcadores sanguíneos, que pueden implementarse para detectar la neurodegeneración y el depósito de amiloide en el cerebro.<sup>23</sup>

- Biomarcadores en sangre y orina de la EA

Los niveles plasmáticos de A $\beta$ 42 y A $\beta$ 40 ahora son biomarcadores establecidos para la EA. En modelos de ratones transgénicos con EA, los niveles de A $\beta$ 42 y A $\beta$ 40 en plasma y LCR aumentan con la edad, pero luego disminuyen con la acumulación de A $\beta$  en el cerebro, lo que lleva a la aparición de deterioro cognitivo. Schupf et al. (2008) determinaron el valor predictivo de los niveles de A $\beta$  en personas mayores e investigaron el cambio en estos biomarcadores a lo largo del tiempo con la aparición del deterioro cognitivo o EA.<sup>23</sup>

Al monitorear los niveles, se observó que aquellos con niveles elevados de A $\beta$ 42 durante el período de seguimiento, en comparación con niveles decrecientes, tenían tres veces más probabilidades de desarrollar EA. Yang et al. (2018) mostró un aumento del riesgo de EA en personas con un porcentaje alto de arsénico o bajo de ácido dimetilarsínico con un estudio basado en la coincidencia de puntuación de propensión.<sup>23</sup>

En otro estudio, se utilizó un sensor de inmuno-infrarrojos para la extracción de la fracción total de A $\beta$  de las muestras de plasma, en el que la banda del biomarcador amida I fue significativamente más baja para los individuos con EA. El biomarcador Amide I podría detectar la EA antes de su diagnóstico clínico y sin

síntomas de demencia en individuos. La prueba tuvo una razón de verosimilitud positiva de 7,9 (ESTHER: Sociedad de Alzheimer en Toronto), lo que indicó una buena evidencia de este biomarcador para identificar la EA en la población general.<sup>23</sup>

- Biomarcadores lipídicos de la EA presentes en la sangre

Los lípidos cerebrales son moléculas importantes, ya que desempeñan diversas funciones biológicas y fisiológicas en la conducción de impulsos y la señalización celular en el sistema nervioso central (SNC). De todos los lípidos cerebrales, los más abundantes son el colesterol, las ceramidas, las glucosilceramidas, la fosfatidilcolina, la esfingomielina y las sulfamidas.<sup>23</sup>

Además de ellos, están presentes los derivados del óxido de colesterol y otros derivados de ácidos grasos de cadena larga, incluidas las prostaglandinas, los leucotrienos y las neuroprotectinas. Los niveles de esfingolípidos también se ven afectados (disminuidos) en la EA. Estos lípidos cerebrales se encuentran en las células gliales (astrocitos, oligodendrocitos), células microgliales y neuronas del SNC. También están presentes en la mielina y ayudan en la afluencia nerviosa favoreciendo la buena conducción.<sup>23</sup>

La identificación de los biomarcadores de lípidos mencionados anteriormente puede explorarse como un método de diagnóstico menos invasivo y como predictores de EA para la futura progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Con frecuencia se utilizan métodos bioquímicos y físicos; sin embargo, los métodos histológicos y citológicos también son posibles para la caracterización y cuantificación de lípidos, ya que se utilizan muchos colorantes en tejidos y células para identificar y rastrear varios tipos de lípidos.<sup>23</sup>

- Marcadores genéticos

La EA es compleja y heterogénea y se hereda según la genética mendeliana. Hay más de 160 mutaciones reportadas en tres genes importantes que son responsables de codificar el precursor amiloide, presenilina 1 y presenilina 2. El alelo  $\epsilon 4$  del gen APOE que ocurre con una frecuencia del 14 % es el otro factor de riesgo importante para desarrollar EA; y su frecuencia aumenta a 40 % en

pacientes con EA y también se relaciona con el inicio de la demencia por EA a una edad más temprana y el aumento de la patología A $\beta$ .<sup>23</sup>

Las placas de amiloide son superabundantes en los portadores de  $\epsilon 4$ , con una concentración más baja de A $\beta$ 1-42 en el LCR, con un aumento del compuesto B de Pittsburgh (PiB) que se muestra unido a los agregados de A $\beta$  en las imágenes de PET. La enfermedad de Alzheimer familiar se hereda de los padres y actualmente representa menor a 1 % de la carga de EA. La EA de inicio tardío es de naturaleza genética y etiológicamente heterogénea, con innumerables genes y factores ambientales involucrados en la tasa de progresión de la enfermedad y el riesgo.<sup>23</sup>

La asociación genética más fuerte y confiable involucra el alelo  $\epsilon 4$  en el locus ApoE para un mayor riesgo de EA de inicio tardío. El gen ApoE codifica una proteína responsable del transporte de lípidos; Los portadores del alelo  $\epsilon 4$  han aumentado el depósito de amiloide y también muestran efectos adversos sobre la memoria y la función ejecutiva. Sin embargo, el genotipado del locus ApoE es complicado ya que la denominación alélica está determinada por un par de polimorfismos, por lo que se puede usar una pequeña muestra de sangre o un hisopo de la mejilla para el aislamiento del ácido desoxirribonucleico (ADN) y, por lo tanto, la determinación del genotipo ApoE.<sup>23</sup>

A partir de ahora, la asociación entre los portadores del alelo ApoE  $\epsilon 4$  y la aparición de la EA está bien aceptada, ya que también reduce la edad general de aparición de la EA, pero no tiene ninguna inferencia específica para el portador individual. Por lo tanto, es para agregar más precisión a un panel completo de biomarcadores para EA.<sup>23</sup>

- Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés)

La disminución de la memoria con la reducción del volumen del hipocampo (HV) correspondiente a niveles altos de A $\beta$  ya se ha informado en individuos sanos; Lim et al. (2013) demostraron que BDNF Val66Met empeora más estas condiciones en la etapa preclínica de la EA. En el estudio realizado en adultos sanos que tenían un nivel alto de A $\beta$  y portaban el alelo Met, la tasa de reducción de HV fue significativamente mayor.<sup>23</sup>

Se observó una mayor tasa de reducción de HV en homocigotos Val/Val que tenían niveles altos de A $\beta$  que con niveles bajos de A $\beta$ , independientemente de su polimorfismo BDNF Val66Met durante 36 meses.<sup>23</sup>

En otro estudio, los portadores de BDNF-Met exhibieron una mayor disminución de la memoria y atrofia del hipocampo en un lapso de 36 meses en comparación con los homocigotos de BDNF Val. Si bien se ha informado previamente un aumento de la disminución de la memoria y la atrofia del hipocampo en adultos con DCL y A $\beta$  alto, Lim et al., (2014) proporcionaron un informe preliminar y vincularon el polimorfismo Val66Met de BDNF y A $\beta$  alto en la EA prodrómica, sugiriendo como importantes marcadores pronósticos de mayor disminución de la memoria y atrofia del hipocampo.<sup>23</sup>

#### IV.1.7.3. Imágenes

Aunque la literatura sobre las indicaciones de neuroimagen en la evaluación de la demencia sigue sin ser concluyente, la mayoría de los especialistas en demencia sugieren que se obtenga una imagen estructural del cerebro para pacientes recién diagnosticados para evaluar lesiones cerebrovasculares, neoplasias, hematomas subdurales o hidrocefalia. Las técnicas de análisis de imagen que cuantifican el volumen de las estructuras o lesiones cerebrales pueden ser útiles en el futuro para el diagnóstico de la EA.<sup>19</sup>

Los especialistas suelen utilizar la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) y otras técnicas de neuroimagen funcional para evaluar casos complejos o poco claros de demencia neurodegenerativa. Ocasionalmente, las imágenes de PET con diferentes trazadores para biomarcadores (p. ej., trazadores de amiloide con 18F-florbetapir) en la demencia pueden estar indicadas para el diagnóstico diferencial de los trastornos demenciales, especialmente en presencia de características clínicas superpuestas.<sup>19</sup>

La exploración con 18F-florbetapir no está disponible en Hong Kong, pero las imágenes con el Compuesto B de Pittsburgh y el 18F-flutemetamol están disponibles en Hong Kong. Un estudio local ha demostrado que la 18FDG-PET

con o sin imágenes cerebrales con 11C-PIB mejoró la precisión del diagnóstico del subtipo de demencia en el 36 % de una serie de casos de pacientes chinos con demencia.<sup>19</sup>

El análisis volumétrico de imágenes por resonancia magnética (RM) puede identificar patrones de atrofia regional que son más específicos en ciertos subtipos de demencia. En algunos estudios, la resonancia magnética volumétrica ha demostrado que los pacientes con EA tenían un mayor grado de atrofia del hipocampo que los pacientes con déficit cognitivo leve (DCL), y los pacientes con DCL tenían una atrofia cortical más pronunciada que los pacientes con demencia por enfermedad de Parkinson.<sup>19</sup>

Aunque las imágenes cerebrales estructurales básicas (tomografía computarizada o resonancia magnética) se pueden obtener en el entorno de atención primaria, se recomiendan imágenes altamente especializadas sólo para entornos especializados, ya que la mayoría de los estudios que utilizan modalidades especializadas se han centrado en la subtipificación en lugar de la existencia frente a la ausencia de demencia.<sup>19</sup>

La RM se está utilizando tanto para la evaluación estructural como funcional y la PET para la evaluación del metabolismo amiloide y cerebral. La RM estructural y funcional, la fluorodesoxiglucosa (FDG) y la PET de amiloide son las técnicas de imagen más utilizadas.<sup>23</sup>

Otras técnicas de resonancia magnética en desarrollo que también se suman al conocimiento de la EA son las imágenes de tensor de difusión (DTI) y las tecnologías de tractografía asociadas, las medidas de etiquetado de espín arterial del flujo sanguíneo cerebral y los trazadores PET dirigidos al sistema colinérgico, la activación microglial y otros trazadores.<sup>23</sup>

La imagen PET tiene utilidad para la toma de decisiones diagnósticas, confianza en el diagnóstico y planificación del manejo de pacientes con deterioro cognitivo. Los desarrollos recientes en los estudios de neuroimagen de la EA brindan información útil a los médicos, incluida una nueva imagen de amiloide in vivo.<sup>23</sup>

#### IV.1.8. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la EA incluye demencia vascular, otras enfermedades neurodegenerativas (p. ej., degeneración lobar frontotemporal [FTD, por sus siglas en inglés], demencia con cuerpos de Lewy [DLB, por sus siglas en inglés]), encefalopatías límbicas, deficiencias vitamínicas y afecciones médicas generales. La enfermedad cerebrovascular y la EA son condiciones comórbidas frecuentes, y distinguir sus contribuciones relativas al perfil cognitivo de un paciente puede ser un desafío.<sup>18</sup>

DLB es un trastorno neurodegenerativo con características cognitivas que se superponen con la EA (p. ej., amnesia), aunque las características clínicas que pueden ayudar a distinguir la DLB de la EA son alucinaciones e ilusiones tempranas, parkinsonismo, características autonómicas, un antecedente de trastorno conductual del sueño en estado de movimientos oculares rápidos (REM) y sensibilidad al bloqueo farmacológico de la dopamina. DLB es a menudo patológicamente comórbido con EA.<sup>18</sup>

Un estudio reciente que comparó a pacientes con EA determinada patológicamente versus EA y DCL mostró que los pacientes con patología tendían a presentarse antes y tenían más probabilidades de ser hombres, tener un alelo ApoE  $\epsilon 4$ , tener más problemas de conducta (delirios, alucinaciones, problemas para dormir), y tienen rasgos parkinsonianos más severos.<sup>18</sup>

Distinguir la EA y la demencia frontotemporal (FTD) y sus trastornos relacionados requiere atención a los fenotipos clínicos en consideración (ver la sección sobre FTD a continuación). La variante conductual de FTD (bvFTD) se caracteriza por características conductuales prominentes (p. ej., apatía, pérdida de empatía, compulsiones y hábitos alimentarios alterados) y un perfil neuropsicológico disejecutivo, mientras que estas son características de presentación raras de la EA típica.<sup>18</sup>

Los casos atípicos de EA pueden parecerse mucho a los trastornos del espectro de FTD (afasia progresiva primaria [APP], bvFTD) y, en estos casos, estudios de biomarcadores de RM y EA (por ejemplo, PET-amiloide, amiloide

A $\beta$ 1-42 en LCR, tau y p-tau) pueden ayudar a distinguir las dos entidades diagnósticas.<sup>18</sup>

Los pacientes con EA, por ejemplo, a menudo muestran más atrofia dentro de las cortezas parietal lateral y occipital en la resonancia magnética que las personas con FTD patológicamente comprobada. Sin embargo, ambos grupos muestran patrones similares de atrofia dentro de la corteza prefrontal dorsolateral y los lóbulos temporales mediales (incluidos el hipocampo y la amígdala).<sup>18</sup>

Otras condiciones médicas pueden simular aspectos de la EA, incluidas anomalías metabólicas (p. ej., hipotiroidismo, alteraciones electrolíticas), deficiencias nutricionales (p. ej., encefalopatía de Wernicke, pelagra, deficiencia de vitamina B12), infección (p. ej., sífilis, virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]), efectos de algunos medicamentos (p. ej., benzodiazepinas, anticolinérgicos), hidrocefalia normotensiva y enfermedades psiquiátricas, entre otros. Otras causas de enfermedad estructural del cerebro, como tumores de crecimiento lento o hematoma subdural crónico, rara vez se asemejan a la EA.<sup>18</sup>

#### IV.1.9. Tratamiento

- Manejo no farmacológico.

El principal objetivo del tratamiento es reducir el sufrimiento causado por los síntomas cognitivos y sus asociados, mientras se retrasa el deterioro cognitivo. Se utilizan estrategias tanto farmacológicas como no farmacológicas para alcanzar este objetivo.<sup>26</sup>

Para las manifestaciones complejas de la demencia el referimiento a un especialista como son los administradores clínicos, trabajadores sociales, ocupacionales o terapistas del habla, y otros que puedan servir de ayuda. El manejo no farmacológico ha demostrado un beneficio limitado, pero estos suelen ser baratos y seguros. Mientras que el entrenamiento cognitivo y actividades cognitivamente activas ayudan a mantener la función, el estrés frente a actividades demandantes deberían ser evitados. Las terapias musicales y artísticas ayudan a mantener la cognición y a mejorar la calidad de vida.<sup>26</sup>

El ejercicio físico tanto aeróbico como anaeróbico, mejoran la salud cardiovascular a través de los beneficios sobre la disminución de la tensión arterial y el riesgo de eventos cerebrovasculares., y los ensayos aleatorios sugieren que estas intervenciones pueden afectar de forma positiva las funciones cognitivas y físicas. Una educación adecuada y un entrenamiento del sueño ayudan a reducir los despertares nocturnos así como la depresión. Actividades sociales también pueden ser beneficiosas, incluyendo la participación en cumpleaños, celebraciones festivas, grupos de apoyo y la interacción con animales entrenados.<sup>26</sup>

La educación de los cuidadores sobre cómo administrar los cuidados primarios de la demencia de forma efectiva puede mejorar los resultados de los pacientes con demencia. Se debe priorizar la seguridad, tanto física como financiera, y la salud mental del paciente, las cuales deben ser monitorizadas por el cuidador; también debe enfocarse en la seguridad domiciliaria, del trabajo y actividades sociales del paciente.<sup>26</sup>

- Manejo farmacológico

Para el manejo farmacológico generalmente se utilizan 5 medicamentos, cuatro de los cuales están disponibles para prescripción y tienden a producir un beneficio sintomático moderado para las manifestaciones cognitivas. Estas drogas son: El donepezilo, la rivastigmina, la galantamina y la memantina; también se utiliza la combinación de memantina y donepezilo en los diversos casos de la enfermedad. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa fueron los primeros medicamentos aprobados en los Estados Unidos para el tratamiento de la EA. Estos fármacos inhiben la enzima acetilcolinesterasa en el cerebro y promueven un aumento relativo en la abundancia de acetilcolina en la hendidura sináptica para la neurotransmisión colinérgica.<sup>26</sup>

Otra parte del manejo farmacológico consiste en tratar las comorbilidades del paciente, es decir, se debe reducir los riesgos de isquemia cerebral tratando sus factores de riesgos ( hipertensión, diabetes, hiperlipidemia). Esta enfermedad es comúnmente acompañada por problemas neuropsiquiátricos y de comportamiento, sin embargo no existe un medicamento aprobado para tratar

estas manifestaciones no cognitivas. Se puede utilizar antidepresivos en bajas dosis y antipsicóticos solamente en un ambiente controlado cuando todas las medidas no farmacológicas no hayan tenido resultado.<sup>26</sup>

#### IV.1.10. Complicaciones

Muchos pacientes con deterioro cognitivo por EA tienen comorbilidades que pueden exacerbar la disfunción cognitiva y empeorar el desempeño de las actividades diarias; cabe destacar que muchas comorbilidades pueden no reconocerse clínicamente. Los pacientes con depresión o ansiedad concomitantes pueden beneficiarse del uso de terapias farmacológicas. El tratamiento de la depresión y la ansiedad en personas con deterioro cognitivo leve (DCL) o demencia por EA difiere del tratamiento de la población general, ya que se deben evitar los fármacos con farmacología anticolinérgica y se deben utilizar dosis más bajas de psicofármacos.<sup>29</sup>

La optimización de los regímenes de medicación debe incluir la reducción al mínimo de otros medicamentos psicoactivos, a menos que esté claramente indicado. Por ejemplo, evitar medicamentos que inducen alteraciones en la marcha y el equilibrio es una consideración primordial. Los antidepresivos como el citalopram o la sertralina pueden ser efectivos tanto para la ansiedad como para la depresión y se pueden usar de manera segura en pacientes con deterioro cognitivo.<sup>29</sup>

Los trastornos del sueño asociados deben ser tratados con dispositivos bucales o nasales que generen presión respiratoria positiva en las vías respiratorias; los pacientes con demencia pueden tener dificultades para adaptarse a dormir con una máscara. La pérdida de audición es común en pacientes con EA y puede exacerbar los problemas de memoria a corto plazo.<sup>29</sup>

La pérdida auditiva representa un desafío de manejo en personas con DCL o demencia porque los audífonos pequeños y costosos requieren ajustes cuidadosos que pueden ser un desafío para los pacientes. Extraviar y perder los dispositivos es lo que generalmente termina con los intentos de utilizar audífonos en personas con deterioro cognitivo. Además, la pérdida visual en estas personas,

excepto en personas con síndrome de atrofia cortical posterior, representa una discapacidad no relacionada pero que genera confusión, cuyo manejo se hace más difícil por la memoria y el juicio deteriorados de las personas con demencia.<sup>29</sup>

Al igual que con las pérdidas sensoriales, los efectos combinados de un trastorno de la marcha y el equilibrio y el deterioro de la memoria y el juicio presentan desafíos de manejo desconcertantes para los cuales las intervenciones de sentido común ofrece beneficios.<sup>29</sup>

#### IV.1.11. Pronóstico y evolución

El grado de deterioro cognitivo en la EA tiene un efecto dramático en los deseos y habilidades del paciente para participar en algunas actividades. Mientras más grave es el deterioro cognitivo más es la pérdida de la capacidad de introspección por parte del paciente Renunciar a pasatiempos que antes disfrutaba puede ser menos angustiante para los pacientes que para los cuidadores familiares que observan ese cambio en el comportamiento. De hecho, los objetivos del paciente y del cuidador suelen ser divergentes.<sup>29</sup>

Tanto el DCL como la demencia deben ser manejados como un asunto familiar y se debe tomar en cuenta tanto la calidad de vida del paciente como el cuidador familiar principal de este. Incluso si estuviera disponible una terapia potente, los cambios en la vida diaria de un paciente con deterioro cognitivo y su familia pueden tener un costo emocional y afectar su calidad de vida. El estrés de un diagnóstico de DCL o demencia puede ser especialmente alto en familias en las que el paciente es menor de 65 años y que había estado trabajando o tenía hijos dependientes todavía en casa.<sup>29</sup>

Siempre se debe prestar atención tanto al paciente como al cuidador. La calidad de vida tanto del paciente como del cuidador se ve afectada por varios factores, como otras comorbilidades, limitaciones físicas, limitaciones auditivas, limitaciones visuales, trastornos del estado de ánimo, trastornos del dolor y trastornos del sueño. Algunos de estos son modificables o manejables.<sup>30</sup>

A estos también se le agregan los factores ambientales y culturales,=, como la composición de la unidad familiar, las comodidades físicas o los desafíos del lugar

de residencia, la situación financiera familiar o la salud de los miembros clave de la familia. de quién puede depender el paciente.<sup>29</sup>

Si bien los proveedores de atención médica pueden no tener el tiempo o la experiencia para brindar consultas de atención social y dichos servicios no están disponibles en todas las comunidades, las organizaciones de voluntarios como la Alzheimer's Association and the Alzheimer's Disease International pueden ser un recurso para brindar consultas asesoría médica a los familiares de los pacientes con demencia. Este tipo de intervenciones suelen ser valiosas para estos pacientes y familiares ayudando a mejorar los sentimientos de bienestar de ambas partes.<sup>29</sup>

Los pacientes con EA y sus familias tienen varios encuentros clave con los profesionales médicos durante el curso de la enfermedad. Tanto el mensaje explícito como la comodidad y la empatía implícitas que transmiten esos encuentros pueden tener un efecto importante en la sensación de bienestar del paciente y su familia. Cuando el diagnóstico se realiza por primera vez, puede ser muy estresante. Nunca es fácil dar un diagnóstico que cambie la vida, pero hacerlo con empatía, paciencia y un toque de optimismo puede marcar una gran diferencia para las familias.<sup>29</sup>

Se agradece profundamente una discusión honesta sobre las opciones terapéuticas y las actividades del estilo de vida que mejoran la calidad de vida del paciente y la familia, aunque a veces esa discusión debe llevarse a cabo después de que la familia y el paciente puedan digerir las implicaciones del diagnóstico. Algunas, pero no todas, las familias y los pacientes perciben que existe un estigma asociado con un diagnóstico de deterioro cognitivo, demencia o EA.<sup>29</sup>

Desalentar tal creencia debe originarse en el proveedor de atención médica y la ecuanimidad sobre el diagnóstico que proyecta. Otro punto difícil para el paciente y la familia ocurre en torno a eventos que cambian la vida, como la necesidad de dejar el empleo, dejar de conducir o mudarse de la casa y vivir en otro lugar. La decisión de colocar a un paciente en un centro de atención residencial es un momento particularmente difícil. Además, por supuesto, habrá que tomar decisiones al final de la vida.<sup>29</sup>

Los profesionales de la salud pueden hacer que estos pasajes a través de la saga de la demencia sean mucho menos dolorosos al ofrecer empatía, conocimiento, validación de la toma de decisiones del cuidador y quizás, a veces, un pequeño empujón para tomar una decisión dolorosa.<sup>29</sup>

#### IV.1.12. Prevención

Aunque no existen enfoques farmacológicos ni no farmacológicos probados para la prevención del deterioro cognitivo debido a la EA, existen motivos para el optimismo de que las intervenciones multidimensionales que involucran ejercicio, cambios en el estilo de vida y estimulación cognitiva, combinadas con atención enfocada en otros comportamientos o condiciones modificables, podría retrasar la aparición del deterioro cognitivo manifiesto.<sup>29</sup>

El estilo de vida y las estrategias médicas, si se instituyen al menos en la mediana edad, pueden reducir la carga de lesión cerebral relacionada con la enfermedad cerebrovascular. Un ensayo de reducción agresiva de la presión arterial en personas que se pensaba que no presentaban deterioro cognitivo en el momento de la inscripción en el rango de edad de 50 años o más (incluido el 28 % que tenía más de 75 años) dio como resultado una tasa más baja de incidentes de deterioro cognitivo leve y demencia, aunque se debate la seguridad de apuntar a una presión arterial sistólica de 120 mmHg en personas mayores.<sup>29</sup>

Una reducción en la carga total de enfermedad cerebral de cualquier etiología en regiones cerebrales cognitivamente elocuentes aumentaría la cantidad de patología relacionada con la EA necesaria para producir síntomas y, a través de ese mecanismo indirecto, retrasaría la enfermedad sintomática debida a la EA.<sup>29</sup>

## V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Deterioro cognitivo	Pérdida o el decaimiento de las funciones mentales en distintos dominios conductuales y neuropsicológicos	Leve Moderada Severa	Ordinal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio	Años cumplidos	Numérica
Sexo	Características fenotípicas y genotípicas que diferencia el sexo.	Femenino Masculino	Nominal
Procedencia	Origen, principio de donde nace o se deriva el paciente	Sur,Cibao, Este Santo Domingo	Nominal
Escolaridad	Grado más elevado de estudios alcanzados.	Ninguna Primaria Secundaria Tecnico Universidad	Ordinal
Área de la cognición afectada.	Procesos mentales que permiten recibir y analizar la información recibida.	Memoria Orientación temporo-espacial. Atención/Cálculo Fijación Denominación Repetición Comprensión	Nominal

		Lectura Escritura Dibujo	
Enfermedad de Alzheimer	Trastorno neurodegenerativo que tiene manifestaciones clínicas de demencia, problemas de aprendizaje y disfunción cognitiva progresiva	Improbable Probable Posible	Nominal

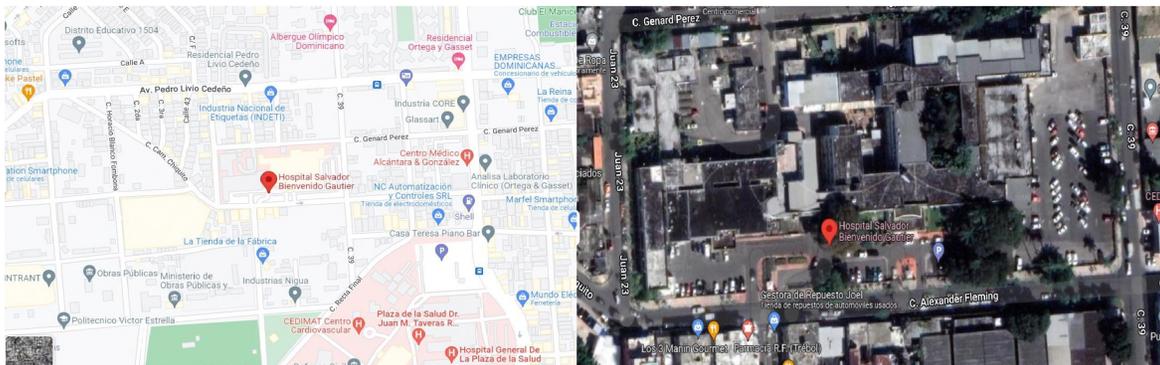
## VI. MATERIAL Y MÉTODOS

### VI.1. Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, y prospectivo con el objetivo de correlacionar el deterioro cognitivo por demencia identificado en el Test Mini-Mental State Examination y los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer en los pacientes que acuden a la consulta de Neurología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Agosto-Diciembre, 2022. (Ver anexo XII.1. Cronograma).

### VI.2. Área de estudio

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, en la consulta de Neurología, el cual se encuentra en la calle Alexander Fleming número 1, Ensanche la Fé, Distrito Nacional, República Dominicana. (Ver mapa cartográfico y vista aérea)



Mapa Cartográfico

Vista Aérea

### VI.3. Universo

El universo estuvo conformado por los pacientes que tenían signos de deterioro cognitivo que acuden a la consulta de Neurología de seguimiento en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Agosto-Diciembre, 2022.

#### VI.4. Muestra

La muestra se escogió a conveniencia de los pacientes que se presentaron en la consulta de Neurología en los meses Agosto-Diciembre, 2022.

#### VI.5. Criterios

##### VI.5.1. De inclusión

1. Adulto ( $\geq$  a 18 años).
2. Síndrome demencial previamente diagnosticado.
3. Historia familiar de algún tipo de trastorno neurodegenerativo.

##### VI.5.2. De exclusión

1. Negarse a participar
2. No firmar el consentimiento informado
3. Pacientes con alguna afectación visual o auditiva que le impida contestar preguntas
4. Barrera del idioma

#### VI.6. Instrumento de recolección de datos

La recolección de datos se realizó mediante el uso del *Test Mini-Mental State Examination*, el cual posee 30 preguntas con una duración de 15-20 minutos las cuales evaluaron las distintas áreas de la cognición, así también como un instrumento diseñado para recolectar los hallazgos obtenidos por el test así como otros datos relevantes. Este posee los criterios diagnósticos de la EA utilizados por *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA)*. (Ver anexo XII.2. Instrumento de recolección de datos).

#### VI.7. Procedimiento

El anteproyecto fue sometido a la Unidad de Investigación de la Escuela de Medicina de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña y la Unidad de Enseñanza del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier para su revisión y aprobación.

Para la obtención de datos, se procedió a llenar el instrumento de recolección de datos mediante la selección de los pacientes que acudan a la consulta de Neurología que presenten signos de deterioro cognitivo, se le informó a los pacientes y/o cuidador sobre en qué consistirá el estudio y se solicitó la firma del consentimiento informado.

El instrumento de recolección de datos consiste en una hoja de verificación con 11 ítems sobre los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer el cual fue llenado utilizando los hallazgos obtenidos del *Test Mini-Mental State Examination*. Esta fase estuvo ejecutada por los sustentantes Enyor Joan Valenzuela Sánchez y Nairobi Kenyira Marcelino Arias, ambos estudiantes de la carrera de Medicina de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU). Agosto-Diciembre, 2022.

#### VI.8. Tabulación

Las informaciones obtenidas fueron organizadas y tabuladas mediante el uso de programas computarizados como: Microsoft Excel.

#### VI.9. Análisis

Los datos obtenidos fueron analizados en base a frecuencia simple.

#### VI.10. Aspectos éticos

El presente estudio fué ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki<sup>30</sup> y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).<sup>31</sup> El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, cuya aprobación será el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implicó el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (departamento de estadística). Los mismos serán manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por los investigadores.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as participantes contenida en los expedientes clínicos fué protegida en todo momento, manejando los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto del presente trabajo de grado, tomada por otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

## VII. RESULTADOS

Se realizó el estudio a 79 (100.0 %) pacientes, de los cuales 72 (91.1 %) aceptaron participar, cumplían con los criterios de inclusión y firmaron el consentimiento informado. Se excluyeron a 7 (8.9 %) por cumplir los criterios de exclusión.

Tabla 1. Correlación entre el deterioro cognitivo por demencia identificado en el Test Mini-Mental State Examination y los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Febrero-Diciembre, 2022. Según participación:

Participación	Frecuencia	%
Si	72	91.1
No	7	8.9
Total	79	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

En la distribución de participación en el estudio de los pacientes, 72 (91.1%). Ver tabla 1.

Tabla 2. Correlación entre el deterioro cognitivo identificado en el Test Mini-Mental State Examination y los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Febrero-Diciembre, 2022. Según deterioro cognitivo:

Deterioro cognitivo	Frecuencia	%
Leve (20-24)	23	31.9
Moderado (16-19)	17	23.6
Severo (15 o menos)	32	44.4
Total	72	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

La demencia de carácter severo fue la más predisponente en 32 pacientes (44.4%). Ver tabla 2.

Tabla 3. Correlación entre el deterioro cognitivo identificado en el Test Mini-Mental State Examination y los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Febrero-Diciembre, 2022. Según edad:

Edad	Frecuencia (%)	Deterioro Cognitivo		
		Leve (%)	Moderado (%)	Severo (%)
40-49	3 (4.2)	2 (2.8)	1 (1.4)	0 (0.0)
50-59	9 (12.5)	3 (4.2)	1 (1.4)	5 (6.9)
60-69	14 (19.4)	5 (6.9)	6 (8.3)	3 (4.2)
70-79	18 (25.0)	7 (9.7)	2 (2.8)	9 (12.5)
80-89	19 (26.4)	3 (4.2)	5 (6.9)	11 (15.3)
≥90	9 (12.5)	3 (4.2)	2 (2.8)	4 (5.5)
Total	72 (100.0)	23 (31.9)	17 (23.6)	32 (44.4)

Fuente: Instrumento de recolección de datos

La edad de mayor frecuencia de deterioro cognitivo fue de los 80 a 89 años de edad, fueron 19 (26.4%) pacientes y de este forma de DC más prevalente fue la severa en 11 (15.3%) de los pacientes. Ver tabla 3.

Tabla 4. Correlación entre el deterioro cognitivo identificado en el Test Mini-Mental State Examination y los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Febrero-Diciembre, 2022. Según sexo:

Sexo	Frecuencia (%)	Deterioro Cognitivo		
		Leve (%)	Moderado (%)	Severo (%)
Masculino	21 (29.2)	9 (12.5)	4 (5.6)	8 (11.1)
Femenino	51 (70.8)	14 (19.4)	13 (18.0)	24 (33.4)
Total	72 (100.0)	23 (31.9)	17 (23.6)	32 (44.4)

Fuente: Instrumento de recolección de datos

El sexo que presento una mayor frecuencia en nuestro estudio fue el femenino compuesto por 51 pacientes (70.8%). En el cual la mayoría de los 24 (33.4%) pacientes se encontraba en DCS. Ver tabla 4.

Tabla 5. Correlación entre el deterioro cognitivo identificado en el Test Mini-Mental State Examination y los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Febrero-Diciembre, 2022. Según procedencia:

Procedencia	Frecuencia (%)	Deterioro Cognitivo		
		Leve (%)	Moderado (%)	Severo (%)
Santo Domingo	37 (51.4)	14 (19.4)	10 (13.9)	13 (18.1)
Sur	10 (13.9)	1 (1.4)	2 (2.8)	7 (9.7)
Cibao	14 (19.4)	4 (5.5)	4 (5.5)	6 (8.3)
Este	11 (15.2)	4 (5.5)	1 (1.4)	6 (8.3)
Total	72 (100.0)	23 (31.9)	17 (23.6)	32 (44.4)

Fuente: Instrumento de recolección de datos

La mayor frecuencia en procedencia fue Santo Domingo con 37 pacientes (51.4%), de estos el DCL fue el más frecuente en 14 (19.4%) pacientes. Ver tabla 5.

Tabla 6. Correlación entre el deterioro cognitivo identificado en el Test Mini-Mental State Examination y los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Febrero-Diciembre, 2022. Según escolaridad:

Escolaridad	Frecuencia (%)	Deterioro Cognitivo		
		Leve (%)	Moderado (%)	Severo (%)
Ninguna	30 (41.7)	4 (5.6)	8 (11.1)	18 (25.0)
Primaria	24 (33.3)	9 (12.5)	5 (6.9)	10 (13.9)
Secundaria	14 (19.4)	6 (8.3)	4 (5.5)	4 (5.5)
Tecnico	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Universidad	3 (4.2)	3 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	72 (100.0)	23 (31.9)	17 (23.6)	32 (44.4)

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Los pacientes sin previa escolaridad fueron los más frecuentes, siendo 30 pacientes (41.7%). De los cuales el DCS fue el más frecuente en 18 (25.0%). Ver tabla 6.

Tabla 7. Correlación entre el deterioro cognitivo identificado en el Test Mini-Mental State Examination y los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Febrero-Diciembre, 2022. Según área de la cognición afectada, memoria:

Memoria	Frecuencia (%)	Deterioro Cognitivo		
		Leve (%)	Moderado (%)	Severo (%)
Normal	26 (36.1)	5 (6.9)	12 (16.7)	9 (12.5)
Alterada	46 (63.9)	18 (25.0)	5 (6.9)	23 (31.9)
Total	72 (100.0)	23 (31.9)	17 (23.6)	32 (44.4)

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Los pacientes con alteración en la memoria fueron 46 (63.9%) y los pacientes con DCS tuvieron mayor alteración con 23 (31.9%). Ver tabla 7.

Tabla 8. Correlación entre el deterioro cognitivo identificado en el Test Mini-Mental State Examination y los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Febrero-Diciembre, 2022. Según área de la cognición afectada, orientación temporo-espacial:

Orientación Temporo-Espacial	Frecuencia (%)	Deterioro Cognitivo		
		Leve (%)	Moderado (%)	Severo (%)
Normal	28 (38.9)	18 (25.0)	4 (5.6)	6 (8.3)
Alterada	44 (61.1)	5 (6.9)	13 (18.1)	26 (36.1)
Total	72 (100.0)	23 (31.9)	17 (23.6)	32 (44.4)

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Los participantes con alteraciones temporo-espaciales fueron 44 (61.1%) de los cuales 26 (36.1%) tienen DCS. Ver tabla 8.

Tabla 9. Correlación entre el deterioro cognitivo identificado en el Test Mini-Mental State Examination y los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Febrero-Diciembre, 2022. Según área de la cognición afectada, atención/cálculo:

Atención/Cálculo	Frecuencia (%)	Deterioro Cognitivo		
		Leve (%)	Moderado (%)	Severo (%)
Normal	23(31.9)	11 (15.3)	3 (4.1)	9 (12.5)
Alterada	49(68.1)	12 (16.6)	14 (19.5)	23 (31.9)
Total	72 (100.0)	23 (31.9)	17 (23.6)	32 (44.4)

Fuente: Instrumento de recolección de datos

En nuestro estudio 49 (68.1%) pacientes presentaron alteraciones en la atención/cálculo, con un 23 (31.9%) de pacientes con DCS. Ver tabla 9.

Tabla 10. Correlación entre el deterioro cognitivo identificado en el Test Mini-Mental State Examination y los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Febrero-Diciembre, 2022. Según área de la cognición afectada, fijación:

		Deterioro Cognitivo		
Fijación	Frecuencia (%)	Leve (%)	Moderado (%)	Severo (%)
Normal	65 (90.3)	22 (30.6)	17 (23.6)	26 (36.1)
Alterada	7 (9.7)	1(1.4)	0(0.0)	6 (8.3)
Total	72 (100.0)	23 (31.9)	17 (23.6)	32 (44.4)

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Los pacientes con una capacidad de fijación normal fueron 65 (90.3%), teniendo 26 (36.1%) algún grado de DCS. Ver tabla 10.

Tabla 11. Correlación entre el deterioro cognitivo identificado en el Test Mini-Mental State Examination y los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Febrero-Diciembre, 2022. Según área de la cognición afectada, nominación:

Nominación	Frecuencia (%)	Deterioro Cognitivo		
		Leve (%)	Moderado (%)	Severo (%)
Normal	49 (68.0)	5 (6.9)	14 (19.5)	30 (41.6)
Alterada	23 (32.0)	18 (25.0)	3 (4.1)	2 (2.8)
Total	72 (100.0)	23 (31.9)	17 (23.6)	32 (44.4)

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Los pacientes que tenían una capacidad de nominación sin alteraciones fueron 49 (68.0%), teniendo 30 (41.6%) algún grado de DCS. Ver tabla 11.

Tabla 12. Correlación entre el deterioro cognitivo identificado en el Test Mini-Mental State Examination y los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Febrero-Diciembre, 2022. Según área de la cognición afectada, repetición:

Repetición	Frecuencia (%)	Deterioro Cognitivo		
		Leve (%)	Moderado (%)	Severo (%)
Normal	53 (73.6)	17 (23.6)	9 (12.5)	27 (37.5)
Alterada	19 (26.4)	6 (8.3)	8 (11.1)	5 (6.9)
Total	72 (100.0)	23 (31.9)	17 (23.6)	32 (44.4)

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Los pacientes con capacidad de repetición en la normalidad fueron 53 (73.6%) y de estos 27 (37.5%) poseen DCS. Ver tabla 12.

Tabla 13. Correlación entre el deterioro cognitivo identificado en el Test Mini-Mental State Examination y los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Febrero-Diciembre, 2022. Según seguir área de la cognición afectada, comprensión:

		Deterioro Cognitivo		
Comprensión	Frecuencia (%)	Leve (%)	Moderado (%)	Severo (%)
Normal	52 (72.2)	15 (20.8)	16 (22.2)	21 (29.1)
Alterada	20 (27.8)	8 (11.1)	1 (1.4)	11 (15.3)
Total	72 (100.0)	23 (31.9)	17 (23.6)	32 (44.4)

Fuente: Instrumento de recolección de datos

La cantidad de pacientes capaces de comprender de manera normal fue de 52 (72.2%) siendo 21 (29.1%) de los pacientes con DCS. Ver tabla 13.

Tabla 14. Correlación entre el deterioro cognitivo identificado en el Test Mini-Mental State Examination y los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Febrero-Diciembre, 2022. Según área de la cognición afectada, lectura:

Lectura	Frecuencia (%)	Deterioro Cognitivo		
		Leve (%)	Moderado (%)	Severo (%)
Normal	32 (44.4)	19 (26.3)	2 (2.8)	11 (15.2)
Alterada	40 (55.6)	4 (5.6)	15 (20.9)	21 (29.2)
Total	72 (100.0)	23 (31.9)	17 (23.6)	32 (44.4)

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Los pacientes con alteración en la lectura fueron 40 (55.6%) de los que 21 (29.2%) de los pacientes poseen DCS. Ver tabla 14.

Tabla 15. Correlación entre el deterioro cognitivo identificado en el Test Mini-Mental State Examination y los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Febrero-Diciembre, 2022. Según área de la cognición afectada, escritura:

Escritura	Frecuencia (%)	Deterioro Cognitivo		
		Leve (%)	Moderado (%)	Severo (%)
Normal	31 (43.1)	10 (13.9)	13 (18.0)	8 (11.1)
Alterada	41 (56.9)	13 (18.0)	4 (5.6)	24 (33.3)
Total	72 (100.0)	23 (31.9)	17 (23.6)	32 (44.4)

Fuente: Instrumento de recolección de datos

La capacidad de escritura en 41 (56.9%) pacientes estuvo alterada, viéndose que de estos 24 (33.3%) de los pacientes tienen DCS. Ver tabla 15.

Tabla 16. Correlación entre el deterioro cognitivo identificado en el Test Mini-Mental State Examination y los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Febrero-Diciembre, 2022. Según área de la cognición afectada, dibujo:

Dibujo	Frecuencia (%)	Deterioro Cognitivo		
		Leve (%)	Moderado (%)	Severo (%)
Normal	21 (29.2)	12 (16.7)	3 (4.2)	6 (8.3)
Alterada	51 (70.8)	11 (15.2)	14 (19.4)	26 (36.1)
Total	72 (100.0)	23 (31.9)	17 (23.6)	32 (44.4)

Fuente: Instrumento de recolección de datos

El número de pacientes con alteración del dibujo fue 51 (70.8%) de los cuales 26 (36.1%) padecen de DCS. Ver tabla 16.

Tabla 17. Correlación entre el deterioro cognitivo identificado en el Test Mini-Mental State Examination y los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Febrero-Diciembre, 2022. Según probabilidad de Enfermedad de Alzheimer:

Probabilidad	Frecuencia (%)	Deterioro Cognitivo		
		Leve (%)	Moderado (%)	Severo (%)
Improbable	16 (22.2)	12 (16.6)	4 (5.6)	0 (0.0)
Probable	36 (50.0)	10 (13.9)	8 (11.1)	18 (25.0)
Posible	20 (27.8)	1 (1.4)	5 (7.0)	14 (19.4)
Total	72 (100.0)	23 (31.9)	17 (23.6)	32 (44.4)

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Los pacientes que presentaron diagnóstico probable de Alzheimer fueron 36 (50.0%), de los cuales 18 (25.0%) poseen DCS. Ver tabla 17.

## VIII. DISCUSIÓN

En este estudio se entrevistó a un total de 79 pacientes con síntomas de alteración en la cognición, de estos solo 72 (91.1 %) presentó deterioro cognitivo objetivado con el MMSE. De estos 72 pacientes, un 31.9 % se encontraba en DCL, un 23.6 % en DCM y un 44.4 en DCS.

La mayor incidencia de deterioro cognitivo (26.4 %) se encontró entre el rango de edad de 80-89, siendo el DCS el más frecuente (15.3 %); el rango de edad menos frecuente (4.2 %) fue entre 40-49 años de los cuales el DCL tuvo mayor incidencia (2.8 %); Coincidiendo con el estudio de Bickel H et al en donde concluye que el riesgo de padecer demencia aumenta exponencialmente con la edad.<sup>34</sup>

El sexo femenino tuvo mayor incidencia (70.8 %) y siendo el porcentaje de DCS el mas alto en ellas (33.4 %); por otra parte el sexo masculino tuvo una menor incidencia (29.2 %) y de estos el DCL fue el mas frecuente (12.5 %). Esto se coincide con el estudio de Vega Alonzo et al, el cual dio como resultado que el sexo femenino tiene mayor predisposicion al DC y a las demencias como la tipo EA.<sup>33</sup>

Dentro del acápite de nivel educativo, los pacientes con ningún grado académico predominaban con un 41.7 % de los participantes, de estos, un 25.0 % se encontraban en DCS, co relacionándose con estudios preexistentes los cuales explican que la baja escolaridad y la inactividad mental son factores de riesgo asociados al DC y a la EA.<sup>6,16</sup>

En cuanto a los acápites del MMSE, encontramos que la Memoria estuvo alterada en un 63.9% de los pacientes, de los cuales un 31.9% se encontraba en DCS. Esto es importante destacar ya que este es el principal criterio que se debe cumplir para realizar el diagnóstico de probable demencia por EA tomando en cuenta la clínica. A esto se le suma alteración en otras áreas de la cognición, como por ejemplo deterioro en la capacidad de Atención, la cual se encontraba alterada en un 68.1% de los participantes con un 31.9% en DCS, la Orientación, afectada en un 61.1%, de los cuales 36.1% se encontraba en DCS; y por último las funciones del Lenguaje, como la Lectura (alterada en un 55.6%), Escritura

(56.9%), Nominación, la cual se encontraba sin alteraciones en 68.0% de los participantes; la capacidad de Repetición (normal en un 73.6%) y por último la copia del Dibujo, la cual estuvo alterada en un 70.8%. La relevancia de estos datos radica en que las alteraciones en estas áreas son descritas como criterios diagnósticos de la demencia por EA según la NIA-AA.<sup>28</sup>

Con respecto a la probabilidad de padecer EA, un 50.0 % de los pacientes se encontraban en Probable demencia por EA, de estos un 25.0 % estaba en DCS. Lo que podría ser base de siguientes investigaciones con el fin de determinar si realmente se podría confiar plenamente en el test como método diagnóstico del Alzheimer sin la necesidad de utilizar pruebas de imágenes o invasivas como complemento.

## IX. CONCLUSIONES

Después del análisis y la discusión de nuestros datos llegamos a las siguientes conclusiones:

1. De los 79 pacientes con signos y síntomas de preocupación de deterioro cognitivo, un 91.1 %, resultó padecer deterioro cognitivo objetivado por el examen mental aplicado siendo más frecuente el DCS con un 47.2 % siguiendo el DCM con un 30.6 % y por último el DCL con un 22.2 %.
2. El rango de edad más frecuente fue de 80-89 años con un 26.4 % y de este el 23.6 % corresponde a DCS.
3. En cuanto al sexo, el 68.1 % corresponde al sexo femenino y de este un 26.1 % corresponde a DCS.
4. Un 51.4 % de los entrevistados procedían de Santo Domingo, de estos un 19.4 % corresponde a DCL, y un 13.9 % al DCM.
5. Dentro de la escolaridad de los participantes, un 41.7 % no poseía ningún grado académico, de los cuales un 18.1 % se encontraba en DCS.
6. El área de la cognición que se vio más afectada fue la de Atención/Cálculo en un 68.1 % de los cuales un 31.9% se encontraba en DCS.
7. Con respecto a la Memoria, un 63.9 % de los participantes tenían esta área afectada y de estos, un 31.9% se encontraba en DCS.
8. En cuanto a la Orientación, estuvo afectada en un 61.1 % de los participantes y de estos un 36.1 % se encontraba en DCS.
9. En cuanto a las áreas referente al Lenguaje, la más afectada fue el Dibujo, con un 70.8% de los participantes, de los cuales un 36.1% se encontraba en DCS. El 56.3 % de los participantes tenía afectada la Escritura y un 33.3 % se encontraba en DCS. La Lectura, se encontraba alterada en un 55.6 % de los participantes, de los cuales un 29.2 % se encontraba en DCS. En cuanto a la Comprensión, la Nominación y la Repetición predominó la normalidad.
10. Un 50.0 % de los pacientes se encontraban en la categoría de Probable de padecer demencia debido a EA, de estos un 25.0 % se encontraba en DCS.

## **X. RECOMENDACIONES**

1. Incentivar el uso de herramientas de detección del deterioro cognitivo en unidades de atención primaria de la República Dominicana principalmente en el interior, donde no se tiene accesos a otros recursos diagnósticos como métodos de imagen y análisis del líquido cefalorraquídeo.
2. Promover la realización de investigación en función del diagnóstico de la demencia tipo EA mediante el uso del MMSE y correlacionando este con los criterios clínicos de esta.
3. Promover la asistencia a consulta de neurología y geriatría de estos pacientes, para un mejor diagnóstico y tratamiento, así poder tener un control de la progresión de los síntomas.
4. Educar a la población general sobre el deterioro cognitivo y la demencia, sus signos y síntomas y los factores de riesgo que pueden llegar a este.
5. Promover programas de educación hacia los cuidadores en donde se expliquen las formas de atender a las necesidades de los pacientes con Deterioro Cognitivo y Enfermedad de Alzheimer.

## XI. REFERENCIAS

1. Acosta D, Libre-Guerra J, Jimenez-Velasquez I, Libre- Rodriguez J. *Dementia Research in the Caribbean Hispanic Islands: Present findings and future trends*. Front Public Health 2021 Enero; 8: 611998. doi: 10.3389/fpubh.2020.611998.
2. Webster C. *What is dementia, why make a diagnosis and what are the current roadblocks?*. World Alzheimer Report, Journey to a Diagnosis of Dementia; 2021.
3. Hann G, Marutta M, Ikeda Y, Ishikawa T, Tanaka H, Koyama Am Fukuhara R, Bokku S, et al. *Relationship between performance on the mini-mental state examination sub item and activities in patients with Alzheimer's disease*. J clin MEd 2020 May; 9(5):1537. doi: 10.3390/jcm9051537.
4. Prietos-Torres G. *Correlación entre minimental de folstein y montreal cognitive assessment para detectar deterioro cognitivo en ancianos institucionalizados del Centro Nacional Modelo de Atención, Investigación y Capacitación Gerontológico «Arturo Mundet»* [tesis doctoral]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2015.
5. Carrascos-Flores V. *Relación entre depresión y deterioro cognitivo leve y la afectación de dominios cognitivos en test de Minimental y evaluación cognitiva de Montreal en pacientes mayores de 60 años, del Servicio de Geriátría del Hospital General de México*. [Tesis doctoral]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2017.
6. Villanueva-Zugatti A. *Minimental y fluencia verbal semántica en pacientes con enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal*. [tesis doctoral]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2014.
7. *El 8% de la población dominicana mayor de 60 años sufre de demencia*. Ministerio de Salud Pública [Internet]. 2021 [citado 25 Mayo 2022]. Disponible en: <https://www.msp.gob.do/web/?p=13286>.
8. Bondi M, Edmonds E, Salmon D. *Alzheimer's disease: Past, presents and future*. J int Neuropsychol Soc 2017 Oct; 23(9-10): 818-831. doi: 10.1017/S135561771700100X.

9. Leii P, Aytonn S, Bush A. *The essential elements of Alzheimer's disease*. J Biol Chem 2021 Ener; 296:100105. doi: 10.1074/jbc.REV120.008207.
10. Breijyeh Z, Karamman R. *Comprehensive review on Alzheimer's Disease*. Molecules 2020 Dic; 25(24):5789. doi: 10.3390/molecules25245789
11. Jongsriyanyoong S, Limpawattanna P. *Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A review article*. AM J Alzheimers Dis Other Demen. 2018 Dic; 33(8): 500-507. doi: 10.1177/1533317518791401.
12. Arvanatakiss Z, Shah R, Bennett D. *Diagnostic and Management of Dementia: Review*. JAMA 2019 OCT; 322(16): 1589-1599. doi: 10.1001/jama.2019.4782.
13. Sharma V, Mehta V, Singh T. *Alzheimer's Disorder: Epigenetics Connection and Associated Risks Factors*. Curr Neuropharmacol 2020; 18(8):740-753. doi: 10.2174/1570159X18666200128125641.
14. Nibbler, Aggarwal N, Barnes L, Gallagher A, Goldstein J, Kantarci K, Mallampati M, et al. *Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer 's Disease: A call to action*. Alzheimers Dement 2018 Sept; 14(9):1171-1183. doi: 10.1016/j.jalz.2018.04.008
15. Aissen P, Cumings J, Jack C, Morris J, Spellings R, Folich L, Jonnes R, Dowsette S, Et al. *On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum*. Alzheimer's Ther 2017 Agost; 9(1): 60. doi: 10.1186/s13195-017-0283-5.
16. Crouss-Bou M, Minguillon C, Grammut N, Molinuevos J. *Alzheimers disease prevention: from risk factors to early intervention*. Alzheimer's RES Ther 2017 Sep; 9(1):71. doi: 10.1186/s13195-017-0297
17. Serrano- Pozo A, Groudou Y. *Is Alzheimers Disease Risks Modifiable?*. J Alzheimer 's Dis 2019; 67(3):795-819. doi: 10.3233/JAD181028.
18. Erikkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. *Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseses*. Cold Spring Harb Perspect. Bio 2018 Abr; 10(4): a033118. doi: 10.1101/cshperspect.a033118.

19. Lam K, Chan WS, Luk JK, Leung AYM. *Assessment and diagnosis of dementia: a review of primary healthcare professionals*. HongKong Med 2019 Dec; 25(6):479-482. doi: 10.12809/hkmj198073.
20. Masellis M, Sherrborn K, Rosa P, Sandovnick D, Hsiung J, Black S, Prasad S, et al. *Early onset dementias: diagnostics and etiological considerations*. The Neurologist 2020; 91(10): 936-945. doi:10.1186/alzrt197.
21. Aisen P, Cummings J, Jack C, Morris J, Sperling R, Frölich L et al. On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2017;9(1).
22. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020;25(24):5789.
23. Khan S, Brave KH, Kumarr MS. *Recent advancements in pathogenesis, diagnosis and treatment of Alzheimer's disease*. Curr Neuropharmacol 2020; 18(11): 1106-1125. doi: 10.2174/1570159X18666200528142429.
24. Grande G, Chen Yuan Q, Fratiglioni L. *Prevention of dementia in an aging world: Evidence and biological rationale*. Ageing Res Rev 2020 Dec; 64:101045. doi: 10.1016/j.arr.2020.101045.
25. Scheltens P, Stroopers B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen C, et al. *Alzheimers Disease*. Lancet 2021 Apr; 397(10284): 1557-1590. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.
26. Arvanitakis Z, Sharh RC, Bennett D. *Diagnosis and management of Dementia: Review*. JAMA 2019 Oct; 322(16): 1589-1599. doi: 10.1001/jama.2019.4782.
27. Jack C, Bennett D, Blennow K, Carrillo M, Dunn B, Haeberlin S, et al. *NIA-AA Research Framework: Toward a Biological definition of Alzheimers Disease*. Alzheimers Dement 2018 Abr; 14(4): 535-562. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.
28. Atri A. *The Alzheimers Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management*. Med Clin North Am. 2019 Mar; 103 (2): 263-932. doi: 10.1016/j.mcna.2018.10.009.

29. Knopman D, Amieva H, Peterson R, Chételat G, Holtzman D, Hyman B, et al. *Alzheimer's Disease*. Nat Rev Disease Primers 2021 May 13; 7(1): 33. doi: 10.1038/s41572-021-00269-y.
30. Manzini JI. *Declaración de Helsinki: Principios éticos para investigación médica sobre sujetos humanos*. Acta Bioetica 2015; 2: 231.
31. *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organization Of Medical Science (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO)*. Génova 2017.
32. Carnero-Pardo C, Rego-García I, Menne M, Alonso M, Vilchez R. *Utilidad diagnóstica de test cognitivos breves, en el cribado de deterioro cognitivo*. Neurología 37 (6): 441-449 ; 2022 Jul- Ago. doi: 10.1016/j.nrl.2019.05.007.
33. Vega T, Miralles M, Manga JM, Castrillejo D, Rivas AI, Gil M, et al. *Prevalencia de deterioro cognitivo en España. Estudio Gomez de caso en redes centinelas sanitarias*. Neurología 3(8): 491-498, 2018 Oct; . doi: 10.1016/j.nrl.2016.10.002.
34. Bickell H, Heinemeier I, Hibbeler Jb, Junge MN, Leonhard- Achilles S, Weber J, et al. *The prevalence of dementia and cognitive impairment in Hospitals. Deutsches Arzteblatt International*. 2018 Nov 2; 115 (44): 733-740. doi: 10.3238/arztebl.2018.0733.

## XII. ANEXOS

### XII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2021-2022	
Selección del tema	2022	Febrero
Búsqueda de referencias		Marzo
		Abril
Elaboración del anteproyecto		Abril
		Mayo
Sometimiento y aprobación		Junio
		Julio
Sometimiento de encuesta-entrevista		Agosto
		Noviembre
Tabulación y análisis de la información		Noviembre
Redacción del informe	Noviembre	
Revisión del informe	Enero	
Encuadernación	2023	Febrero
Presentación		Marzo

XII.2. Instrumento de recolección de datos

Formulario #: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Escolaridad: \_\_\_\_\_

Procedencia: \_\_\_\_\_

Diagnóstico Previo: \_\_\_\_\_

Puntuación en el MMSE: \_\_\_\_\_

Criterios Diagnósticos de la Enfermedad de Alzheimer (EA):

Probable EA

Una disminución del nivel previo de funcionamiento con incapacidad o interferencia en la realización de las actividades diarias habituales.	
Pérdida de dos o más capacidades cognitivas, como amnesia anterógrada, afasia, apraxia, agnosia u otra alteración en el funcionamiento ejecutivo.	
Pérdida cognitiva documentada por Mini-mental State Examination (MMSE) o pruebas neuropsicológicas.	
Comienzo insidioso y progresión gradual de los síntomas.	
Conciencia intacta.	

Posible EA

El deterioro cognitivo tiene un inicio repentino con antecedentes o documentación insuficientes de disminución progresiva de las capacidades cognitivas.	
El paciente tiene un inicio insidioso de deterioro cognitivo con progresión gradual con el tiempo, pero en presencia de una afección neurológica, médica o medicamentos que pueden tener un efecto notable en las capacidades cognitivas del paciente.	

Improbable EA

Enfermedad cerebrovascular, trastornos psiquiátricos o delirios.	
Síntomas no característicos con los criterios anteriormente mencionados.	

## Test Mini-Mental State Examination

### 1. Orientación temporal (5pts) \_\_\_/5

a. ¿En qué año estamos?	0	1
b. ¿En qué mes?	0	1
c. ¿En qué fecha?	0	1
d. ¿En qué día de la semana?	0	1
e. ¿En qué estación?	0	1

### 2. Orientación espacial (5pts) \_\_\_/5

a. ¿En qué país estamos?	0	1
b. ¿En qué estado, región o departamento?	0	1
c. ¿En qué ciudad?	0	1
d. ¿En qué edificio o nombre del lugar?	0	1
e. ¿En qué piso?	0	1

### 3. Fijación/ Recuerdo inmediato (3pts) \_\_\_/3

a. Bicicleta	0	1
b. Cuchara	0	1
c. Manzana	0	1
# repeticiones necesarias		

### 4. Atención/Cálculo (5pts) \_\_\_/5

Contar de manera regresiva a partir de 100 de 7 en 7. Dejar de contar después de 5 intentos.

### 5. Recuerdo diferido (3pts) \_\_\_/3

d. Bicicleta	0	1
e. Cuchara	0	1

f. Manzana	0	1
------------	---	---

6. Lenguaje (9pts) \_\_\_\_/9

a. Denominación:

Lápiz	0	1
Reloj	0	1

b. Repetición

No, sí, ser, o ver	0	1
--------------------	---	---

c. Órdenes

Tomar hoja de papel con la mano derecha	0	1
Doblarla por la mitad	0	1
Ponerla en el suelo	0	1

d. Lectura

Leer "Cierre los ojos" y seguir esta orden	0	1
--------------------------------------------	---	---

e. Escritura

Escribir una frase con verbo y predicado	0	1
------------------------------------------	---	---

f. Dibujo

Dibujar 2 pentágonos intersectados y pedirle al sujeto que los copie.

Puntuación total	
------------------	--

### XII.3. Consentimiento informado

#### CORRELACIÓN ENTRE EL DETERIORO COGNITIVO IDENTIFICADO EN EL TEST MINI-MENTAL STATE EXAMINATION Y LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL HOSPITAL DOCTOR SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER, FEBRERO- DICIEMBRE, 2022

Usted ha sido invitado a participar en esta investigación con el propósito de recopilar información sobre la correlación entre los criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer utilizando el *Test de Mini-Mental Examination*.

Al acceder a participar, a usted se le pedirá responder una serie de preguntas con el propósito de medir su capacidad cognitiva. Esto tendrá una duración de 15 minutos. Todos los pasos del test deberán ser completados para llegar al resultado esperado.

Su participación es voluntaria y puede retirar su consentimiento en caso de sentirse incómodo/a con algún aspecto de la evaluación. Su colaboración no conlleva ningún riesgo para usted ni costo alguno, su información será manejada de forma confidencial asignándole un ID para mantenerla en privado en caso de ser necesario.

Agradecemos su participación.

---

Firma del participante

---

Fecha

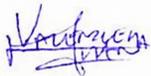
## XII.4. Costos y recursos

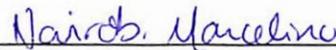
XII.4.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 sustentante</li> <li>• 2 asesores (metodológico y clínico)</li> <li>• Personal médico calificado en número de cuatro</li> <li>• Personas que participaron en el estudio</li> </ul>			
XII.4.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas	80.00	240.00
Lápices	2 unidades	3.00	36.00
Borras	2 unidades	4.00	24.00
Bolígrafos	2 unidades	3.00	36.00
Sacapuntas	2 unidades	3.00	18.00
Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data projector Cartuchos HP y 78 D	2 unidades	600.00	1,200.00
XII.4.3. Información			
Adquisición de libros	1 libro	750.00	750.00
Revistas	1 revista	300.00	300.00
Otros documentos Referencias (ver listado de referencias)			
XII.4.4. Económicos*			
Papelería (copias )	1200 copias	00.35	420.00
Encuadernación	2 informes	300.00	600.00
Empastado			1,200.00
Alimentación			2,000.00
Transporte			5,000.00
Inscripción al curso			2,000.00
Inscripción de anteproyecto			800.00
Inscripción de la tesis			16,500.00
Impresión de tesis			3,000.00
Derecho a presentación			16,500.00
Subtotal			50,624.00
Imprevistos 10%			5,000.00
<b>Total</b>			<b>\$55,624.00</b>

\*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.

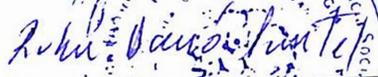
XII.5. Evaluación

Sustentantes:

  
Enyor Joan Valenzuela Sánchez

  
Nairobi Kenyira Marcelino Arias

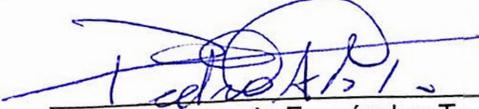
Asesores:

  
Rubén Darío Pimentel  
(Metodológico)

  
Dra. Minelly Rodríguez Severino  
(Clínico)

Jurado:

  
Dr. Hector F. Isaac Pillot  
(Clínico)

  
Dr. Pedro A. Fernández T.  
(Clínico)

  
Dra. Claridania Rodríguez  
(Metodológica)

Autoridades:

  
Dr. William Duke  
Decano Facultad Ciencias de la Salud

  
Dra. Claudia María Scharf  
Directora Escuela de Medicina



Fecha de presentación: 01/03/2023

Calificación: 96 - A