

*no/a.*

AUTOR

Kléber Ismael Hernández Soria  
Doménica Terán Villegas

AÑO



## FACULTAD DE MEDICINA

“Asociación de Factores de riesgo para el desarrollo de  
Enfermedad de Alzheimer en pacientes usuarios del  
Hospital de Atención Integral del Adulto Mayor en la ciudad  
de Quito en el período de enero 2018 a diciembre 2020”

Trabajo de titulación en conformidad con los requisitos  
establecidos para optar por el título de Médico Cirujano

Docente guía: Dra. Sofía Ramos Vasconez

Autores

Doménica Terán Villegas

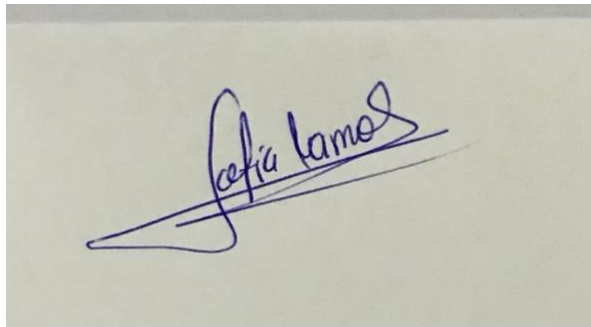
Kléber Ismael Hernández Soria

Quito, Ecuador

2021

## DECLARACIÓN DEL PROFESOR GUÍA

Declaro haber dirigido el trabajo, Asociación de Factores de riesgo para el desarrollo de Enfermedad de Alzheimer en pacientes usuarios del Hospital de Atención Integral del Adulto Mayor en la ciudad de Quito en el período de enero 2018 a diciembre 2020, a través de reuniones periódicas con los estudiantes Doménica Terán e Ismael Hernández, en el semestre 202120, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación.

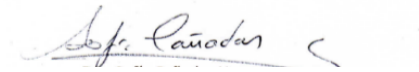
A photograph of a handwritten signature in blue ink on a light-colored surface. The signature is cursive and reads "Sofía Paulina Ramos Vásconez".

Dra. Sofía Paulina Ramos Vásconez

CC: 171883025-8

## **DECLARACIÓN DEL PROFESOR CORRECTOR**

Declaro haber revisado este trabajo "Asociación de Factores de riesgo para el desarrollo de Enfermedad de Alzheimer en pacientes usuarios del Hospital de Atención Integral del Adulto Mayor en la ciudad de Quito en el período de enero 2018 a diciembre 2020", de los estudiantes Kléber Hernández y Doménica Terán, en el semestre 202120, dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación" (ver anexos).



Dra. Sofía Karolina Cañadas Herrera

CC: 1718117722

## DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE

“Declaramos:

que este trabajo es original, de nuestra autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes.



Kléber Ismael Hernández Soria

CC: 1721352951



Doménica Terán Villegas

CC: 1716738974

## **AGRADECIMIENTOS**

“Para mi familia, a quienes les debo todo y todos aquellos que me han acompañado en este camino”.

Doménica Terán Villegas

“A mis padres por ser mi guía y apoyo en cada paso del camino y a mi hermano, mi fortaleza y compañía en este largo trayecto”.

Kléber Ismael Hernández Soria

## RESUMEN

La Enfermedad de Alzheimer (EA) corresponde al 60% de todas las demencias en personas mayores a 65 años de edad, es predominante en el sexo femenino. A pesar de que la enfermedad cada día es más prevalente en la población mundial, no se cuenta con un tratamiento curativo, simplemente se busca retrasar la velocidad de la progresión de la misma. Diversos estudios han demostrado que la presencia de factores de riesgo como hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia y trauma craneoencefálico, aumentan de manera significativa el riesgo de desarrollar el cuadro. Por lo tanto, el tratamiento más efectivo hasta la fecha es la prevención de estos factores de riesgo, de tal manera que se podría evitar o retrasar el desarrollo de la EA.

El presente estudio tiene como objetivo determinar la asociación de factores de riesgo con la EA en usuarios que acuden al Hospital de Atención Integral del Adulto Mayor de la ciudad de Quito, durante el período enero 2018 a diciembre 2020. Se utilizó una metodología de carácter descriptiva transversal, mediante revisión de historias clínicas en el sistema "SIAM" y revisión de literatura relacionada con la EA. Se recopiló una muestra de 2367 historias clínicas que contaban con al menos un factor de riesgo de los estudiados y de las cuales 527 historias clínicas presentaron diagnóstico de Demencia en la Enfermedad de Alzheimer.

El estudio reflejó que la presencia de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial tienen una mayor relación con el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer, sin embargo, no ha tenido el impacto que se refleja en la literatura, esto debido a que se encuentra un subregistro de la enfermedad y de los factores de riesgo en las historias clínicas, por lo que no se mantiene un control adecuado del desarrollo del cuadro clínico ni de sus comorbilidades.

## **ABSTRACT**

Alzheimer's disease (AD) corresponds to 60% of all dementias in people over 65 years of age, it is predominant in the female sex. Even though the disease is more prevalent in the world population every day, there is no curative treatment, it simply seeks to delay the speed of its progression. Several studies have shown that the presence of risk factors such as high blood pressure, diabetes, dyslipidemia, and head trauma, significantly increase the risk of developing the condition. Therefore, the most effective treatment to date is the prevention of these risk factors, in such a way that the development of AD could be prevented or delayed.

The present study aims to determine the association of risk factors with AD in users who attend the Hospital for Comprehensive Care for the Elderly in the city of Quito, during the period January 2018 to December 2020. A descriptive methodology was used cross-sectional, by reviewing medical records in the "SIAM" system and reviewing the literature related to AD. A sample of 2367 medical records were collected that had at least one risk factor from those studied and of which 527 medical records were diagnosed with Dementia in Alzheimer's Disease.

The study reflected that the presence of type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension have a greater relationship with the development of Alzheimer's disease, however, it has not had the impact that is reflected in the literature, this since there is an underreporting of the disease and of the risk factors in the medical records, so that adequate control of the development of the clinical picture or its comorbidities is not maintained.



## **Glosario de Símbolos**

- **APP – Proteína Precursora de Amiloide**
- **BHE – Barrera Hemato Encefálica**
- **DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2**
- **EA – Enfermedad de Alzheimer**
- **HTA – Hipertensión arterial**
- **IDE – Enzima Degradadora de Insulina**
- **NFT – Ovillos Neurofibrilares de Proteina TAU**
- **OMS – Organización Mundial de la Salud**
- **PSEN1 – Preselenina 1**
- **PSEN2 – Preselenina 2**
- **TCE – Trauma Craneo Encefálico**

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:</b>	<b>4</b>
<b>1.3 OBJETIVO GENERAL:</b>	<b>5</b>
<b>1.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:</b>	<b>5</b>
<b>1.5 METODOLOGÍA</b>	<b>6</b>
<b>1.6 HIPÓTESIS</b>	<b>10</b>
<b>2. MARCO TEORICO</b>	<b>12</b>
<b>2.1 DEFINICIONES CLAVE</b>	<b>12</b>
<b>2.2 FISIOPATOLOGÍA</b>	<b>14</b>
<b>2.3 FACTORES DE RIESGO:</b>	<b>17</b>
<b>2.3.1 FACTORES NO MODIFICABLES</b>	<b>17</b>
<b>2.3.2 FACTORES MODIFICABLES</b>	<b>20</b>
<b>2.4 DIAGNÓSTICO:</b>	<b>26</b>
<b>2.5 TRATAMIENTO</b>	<b>35</b>
<b>2.5.1 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO</b>	<b>36</b>
<b>3.RESULTADOS</b>	<b>39</b>
<b>3.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN:</b>	<b>39</b>
<b>4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	<b>53</b>
<b>5. RECOMENDACIONES</b>	<b>60</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>61</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>69</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Alzheimer (EA) “es un trastorno neurodegenerativo del cerebro y la forma más común de demencia” (Bermejo & Martín-Aragón, 2008). El cuadro clínico característico de la EA comienza con la pérdida de memoria, además, aparecen trastornos cognitivos, posteriormente, se manifiestan alteraciones de la función ejecutiva como trastornos del lenguaje, visoespaciales, etc. No se conoce a profundidad la fisiopatología del desarrollo de esta enfermedad, sin embargo, desde el punto de vista anatomopatológico se evidencia una alteración en la degradación de las proteínas amiloides que genera una agregación de las mismas conocidas como placas beta amiloides y a nivel intracelular la formación de ovillos neurofibrilares de proteína Tau hiperfosforilada (Delacourte, 2002).

A nivel mundial, se calcula que, de las 35.6 millones de personas diagnosticadas con demencia, 5.3 millones corresponden a la enfermedad de Alzheimer -en adelante EA-, representando el 65% de causas de demencia (OMS, 2021). En este sentido, se estima que para el 2050 existirán 72 millones de personas mayores a 60 años con EA, de los cuales 8,4 millones corresponden a América Latina y Europa (OMS, 2013). Tanto la incidencia como la prevalencia aumentan pasado los 65 años de edad (Hickman, 2016). Según la Organización Mundial de la Salud, se considera como la cuarta causa de muerte, sobre todo en mujeres adultas mayores (OMS, 2013).

La aparición y desarrollo de la EA, depende de variables demográficas, como: edad, género, raza, morfología, etc. Es decir, no se da de manera uniforme en todas las latitudes. Sin embargo, diversos estudios han indicado un aumento en personas mayores a 75 años (Coque & Paola, 2018). Además, el informe emitido por el EuroCoDe (2008), demostró que existe en mayor medida en mujeres de edad avanzada con respecto a los hombres, con una tasa de

aproximadamente el 14% para adultos mayores de 65 años y el 17% para personas de 70 años en adelante (Niu et al., 2017).

En América Latina y el Caribe, las estadísticas no son mínimas, a pesar de que no se encontraron datos específicos que determinen el índice de AE, se estima que, existen enfermedades mentales entre el 6 y 6.5% de los adultos de más de 60 años, con mayor incidencia en personas de género femenino. Estimaciones aseguran que para el año 2040 en países como Chile y Argentina, existirá un aumento de aproximadamente del 77% de esta población, y que en el resto de Latinoamérica se presente un aumento del 146% (OMS, 2013). Es decir, América Latina tendrá la tasa más alta en enfermedades demenciales a nivel mundial. En esta región se estima una aparición anual de más de cuatrocientos mil casos nuevos, esto debido a las falencias al momento de diagnosticar la enfermedad, en los servicios hospitalarios (Llibre Rodríguez & Gutiérrez Herrera, 2014a).

En el Ecuador no existen datos estadísticos actualizados sobre la EA, tampoco en los registros de los sistemas PRAS y RDCCA del Sistema Nacional de Salud, sin embargo, según la Encuesta Salud, Bienestar y Envejecimiento (INEC, 2009), el país tiene 74.000 habitantes que padecen de esta enfermedad, con un incremento estimado del 300% para el año 2050. A nivel nacional se presenta una prevalencia del 16% en hombres y el 25% en mujeres, así, en Quito, el porcentaje para mujeres es del 23% y para hombres del 8%. Esta secuencia se repite en todas las provincias del Ecuador (INEC, 2009). En el país, existe sólo un estudio relacionado a la EA: el estudio FARYPDEA realizado en 2012, mismo que relacionó la edad y el nivel de educación como factores de riesgo en la provincia de Pichincha (Salazar Uribe, 2012). Tampoco existen guías de práctica clínica que incluyan prevención, abordaje diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la EA.

Un diagnóstico anticipado de la enfermedad de Alzheimer (EA), determinará la progresión del cuadro en los años posteriores, sin embargo, es importante tomar en cuenta que la mencionada enfermedad no tiene cura, es decir, se considera terminal desde el momento de su diagnóstico. Es por este motivo que el enfoque actual de tratamiento se basa en la detección y prevención de los factores de riesgo más prevalentes (Silva et al., 2019a). Se ha descrito que la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia incrementan el desarrollo de la EA, por esta razón, el presente estudio se enfoca en el análisis de 2367 pacientes del Hospital del Adulto mayor de la ciudad de Quito durante el período 2018-2020, diagnosticados con demencia, 357 de los cuales corresponden a la EA.

### **1.1 Justificación:**

A través de este trabajo se pretende mostrar y analizar datos sobre la realidad de nuestro país en relación a factores de riesgo con la enfermedad de Alzheimer (EA). A pesar de que existen estudios médicos que ratifican dicha relación, no existen estudios nacionales que lo evidencien, sobre todo en contextos Latinoamericanos. En el Ecuador existe solamente un estudio realizado en el año 2012, en el cual se investiga la prevalencia e incidencia de la EA en la provincia de Pichincha.

A pesar de ser una enfermedad con una alta prevalencia en el Sistema Nacional de Salud no existen guías de práctica clínica para prevención, abordaje diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la EA, tampoco un registro y seguimiento de casos.

Tomando en cuenta que la prevalencia de la EA mundial es del 5%, se puede inferir que el número de casos en el país será elevado y al no existir registros estadísticos que permitan conocer la situación actual, este estudio podría motivar futuras investigaciones sobre el tratamiento y prevención en la Enfermedad de Alzheimer y otras patologías asociadas.

## **1.2 Planteamiento del problema:**

A pesar de que la condición se vuelve más prevalente con el paso del tiempo, hasta el momento no se encuentran tratamientos curativos para esta enfermedad, motivo por el cual la detección temprana de factores de riesgo permitirá realizar intervenciones que afecten directamente a la velocidad de progresión de esta. Debido a la falta de opciones terapéuticas para el cuadro clínico, el estudio de la enfermedad se ha centrado en identificar los factores de riesgo más prevalentes, con el fin de evitar su aparición, retrasando o impidiendo la aparición de la Enfermedad de Alzheimer (Silva et al., 2019a). Se ha demostrado que la presencia de hipertensión arterial, diabetes y dislipidemia aumenta de manera considerable el desarrollo y progresión de la EA (Crous-Bou et al., 2017).

La EA es una enfermedad es caracterizada por un deterioro neuronal de carácter progresivo, cuyo diagnóstico definitivo se realiza post-mortem; muchos de los síntomas amnésicos pueden ser imperceptibles en una primera instancia por lo que el diagnóstico temprano se vuelve todo un reto. Los factores de riesgo son de vital importancia para la prevención de la enfermedad de Alzheimer; ya que, si modificamos los mismos, podemos cambiar el inicio y progresión de la enfermedad (Bermejo & Martín-Aragón, 2008).

Existen varios factores de riesgo que se relacionan con la EA, a pesar de que existe bibliografía que señala una relación (no muy clara) entre la Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, Dislipidemia y Trauma cráneo encefálico, con la enfermedad de Alzheimer (EA), “muchas investigaciones que sugieren, por ejemplo, una conexión entre la diabetes y el Alzheimer, aunque esas conexiones aún no se comprenden del todo. No todos los estudios confirman la conexión, pero muchos sugieren que las personas con diabetes, especialmente la diabetes tipo 2, tienen un mayor riesgo de desarrollar demencia de Alzheimer u otras demencias” (*Mayo Clinic*, 2019).

En el Ecuador no existen estudios sobre incidencia, prevalencia y detección de factores de riesgo de la Enfermedad de Alzheimer, además, no se han creado guías para el manejo de la misma, por lo cual es importante describir a la población y detectar estos factores predisponentes de la enfermedad con el fin de evitar su aparición y desarrollo (Salazar Uribe, 2012).

### **1.3 Objetivo General:**

- Determinar la asociación de riesgo de los factores relacionados al desarrollo de EA en los usuarios que asisten al Hospital de Atención Integral del Adulto Mayor en el período enero 2018 a diciembre 2020.

### **1.4 Objetivos específicos:**

- Describir las características socio-demográficas de los usuarios que acuden al Hospital de Atención Integral del Adulto Mayor en el periodo comprendido entre enero del 2018 a diciembre del 2020
- Describir qué factores de riesgo están presentes en los usuarios con Enfermedad de Alzheimer que acuden al Hospital de Atención

Integral del Adulto Mayor en el periodo comprendido entre enero del 2018 a diciembre del 2020

- Identificar la relación entre factores de riesgo con Enfermedad de Alzheimer en usuarios que asisten al Hospital de Atención Integral del Adulto Mayor en el período enero 2018 a diciembre 2020.
- Comunicar los resultados encontrados a la institución participante.

## **1.5 METODOLOGÍA**

En el presente estudio tiene un diseño descriptivo y transversal que analiza la relación de los factores de riesgo Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, Dislipidemia y Trauma cráneo encefálico con el desarrollo de Enfermedad de Alzheimer en el Hospital de Atención Integral para el Adulto Mayor durante el período de enero 2018 a diciembre 2020.

Se realizó una revisión de literatura especializada, cuyos temas fueron de epidemiología y la asociación de los factores de riesgo relacionados con la EA. Las palabras claves utilizadas para la búsqueda de la literatura fueron: Demencia, Alzheimer, Factores de riesgo, Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, Dislipidemia, Trauma Craneo Encefálico, America Latina, España y Ecuador. Se utilizaron fuentes primarias y secundarias, tales como: artículos científicos, libros, publicaciones, estudios nacionales e internacionales, algunas de estas son]: PUBMED, Clinical Key, UptoDate, Latindex e INEC.

El Hospital de Atención Integral para el Adulto Mayor es una institución que forma parte del Ministerio de Salud Pública del Ecuador que se dedica a brindar atención en salud especializada para pacientes geriátricos. Es un hospital de tercer nivel considerado de referencia nacional que garantiza una atención integral y de calidad a la población adulta mayor en áreas de promoción,



prevención, manejo y rehabilitación utilizando la tecnología y recursos públicos. El hospital cuenta con profesionales encargados que cubrir distintas áreas como es consulta externa, odontología, podología, laboratorio clínico, rayos x, hospitalización, clínica de agudos, emergencias entre otros.

Se conformó una base de datos en el programa Microsoft Excel basada en las historias clínicas obtenidas de manera digital de una base pre- existente facilitada por el hospital que incluye todos los pacientes con diagnóstico de demencia atendidos en el periodo de tiempo del 2018 a 2020. Se incluyeron todos aquellos pacientes que hayan sido atendidos en el hospital en los servicios de consulta externa, hospitalización y clínica de agudos siendo este un total de 4 100 historias clínicas las cuales fueron filtradas en aquellos pacientes que presentaban al menos 1 diagnóstico de los factores de riesgo a estudiar. Obteniendo un total de 2367 historias que fueron revisadas en el sistema "SIAM" propio del hospital a nivel virtual. Se anonimizaron los datos según la carta (anexo) previamente firmada y entregada al hospital. (Ver Figura 1)

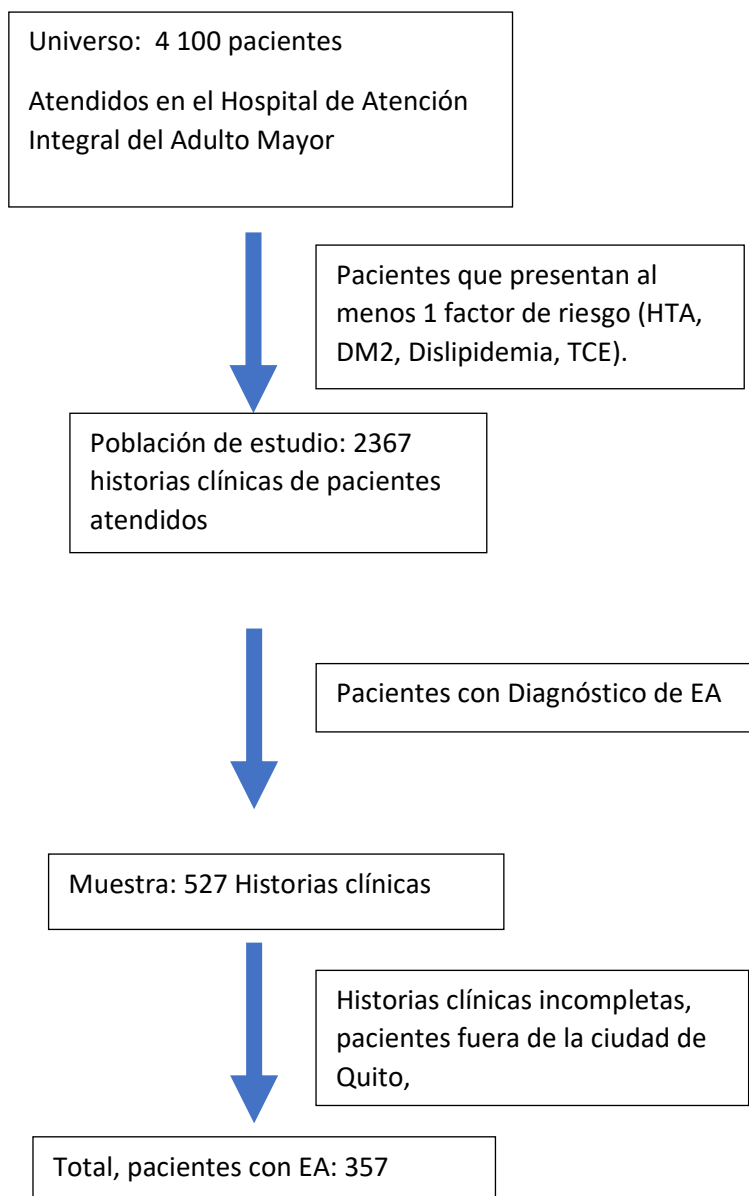


Figura 1. Metodología de selección de historias clínicas

La muestra utilizada constó de 2367 historias clínicas del Hospital de Atención Integral del Adulto Mayor atendidos en el periodo de 2018 a 2020. 527 historias clínicas presentan diagnóstico de Demencia en la Enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío (CIE 10: F00.1) Demencia en la Enfermedad de Alzheimer de tipo mixto (CIE 10: F00.2). Enfermedad de Alzheimer (CIE 10 G30), Enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío (CIE 10 G301), Otros tipos de

Enfermedad de Alzheimer (CIE10 G308) y Enfermedad de Alzheimer no especificada (CIE 10 G 309). Se eliminaron 170 pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión designados

#### Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 65 años.
- Pacientes atendidos en Hospital de Atención Integral del Adulto Mayor dentro del período enero 2018 a diciembre 2020.
- Pacientes residentes en la ciudad de Quito.
- Pacientes que presenten al menos 1 factor de riesgo

#### Criterios de Exclusión:

- Pacientes cuyas historias clínicas se encuentren incompletas
- Pacientes con diagnóstico de otras demencias

Esta base de datos se extrapoló al programa SPSS para luego realizar el análisis estadístico. Las pruebas estadísticas utilizadas para la comprobación de hipótesis fueron la distribución de chi cuadrado de Pearson y el coeficiente V de Cramer para medir el nivel de asociación. La distribución chi cuadrado es un análisis estadístico descriptivo el cual comprueba la relación de dependencia entre dos variables, en este caso comprueba si existe relación entre la EA y el factor de riesgo utilizado en la prueba. El coeficiente de V de Cramer es una corrección completaría a la distribución chi cuadrado que permite obtener un índice de valor máximo igual a 1 indicando la mayor asociación entre variables y cuando este es igual a 0 indica la no asociación entre variables (IBM Docs, 2021).

## 1.6 HIPÓTESIS

Mientras al menos uno factores de riesgo como diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, trauma cráneo encefálico estén presentes en el diagnóstico, mayor es la posibilidad de contraer EA

A medida que la incidencia de Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial, Dislipidemia o Trauma Cráneo Encefálico aumenta en pacientes, es más probable adquirir la EA.

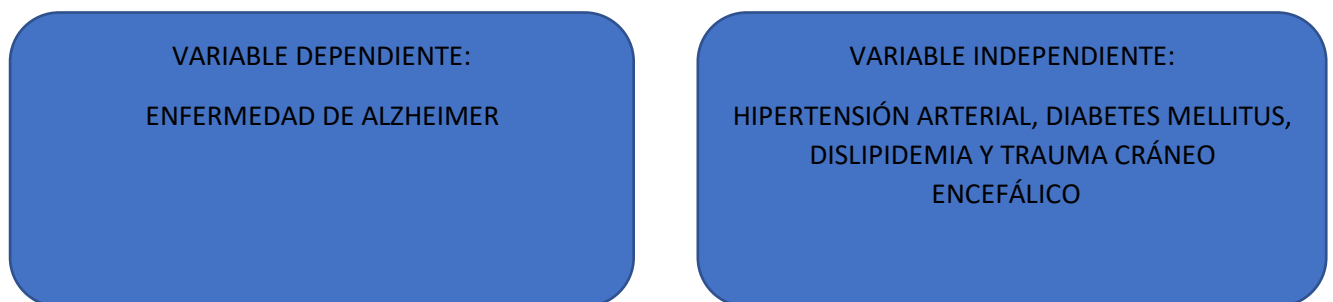


Figura 2. Variables del Estudio

Para la comprobación de la hipótesis se utilizó la distribución Chi cuadrado con un intervalo de confianza del 95%, con un p value de 0,05. Se realizó la prueba de hipótesis entre la EA y cada factor de riesgo, de la misma manera se aplicó la prueba para comprobar la asociación entre aquellos pacientes con EA y HTA más DM, EA con HTA más dislipidemia, EA con HTA más TCE al igual que, EA con DM más dislipidemia y EA con DM más TCE.

Una vez realizada la comprobación de la hipótesis cuando el p valor calculado es menor a 0.05 se confirma la hipótesis alternativa y se rechaza la nula, es

decir, se comprueba que las variables no son independientes, por lo tanto, podemos concluir que si existe asociación entre la EA y el factor de riesgo o la suma de los factores mencionados anteriormente. Por el contrario, cuando el p valor calculado es menor a 0.05 se comprueba la hipótesis nula y se rechaza la alternativa, es decir, que las variables si son independientes, entendemos que la EA no presentan asociación con el factor de riesgo o la suma de los factores.

## **2. MARCO TEORICO**

### **2.1 DEFINICIONES CLAVE**

En la actualidad, la Organización Mundial de la Salud define demencia como: “un síndrome de naturaleza crónica o progresiva que se caracteriza por el deterioro de la función cognitiva más allá de lo que podría considerarse como una consecuencia del envejecimiento normal” (OMS, 2021). Este trastorno afecta a la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio sin producir alteración de la conciencia. El deterioro cognitivo suele acompañarse o precederse de un deterioro del control de las emociones y comportamiento social o la motivación (OMS, 2021).

Existen múltiples definiciones de la EA, es así que la sociedad Neurológica Argentina describe la Enfermedad de Alzheimer (EA) como una demencia que genera cambios citológicos, histológicos e inmunohistoquímicos (Ricardo Allegri et al., 2011). Por otro lado, la Asociación Americana de Alzheimer la define como un tipo de demencia que causa deficiencias con la memoria, pensamiento y el comportamiento.

Los síntomas tienen un comienzo lento y progresivo, que empeoran con el tiempo (Parekh Ranna, 2019). Adicionalmente, la Sociedad Americana de Psiquiatría la menciona como una condición neurodegenerativa progresiva además de ser la forma más común de demencia que engloba un grupo de síntomas que llevan a un declive en la función mental lo suficientemente severos para interrumpir la vida diaria. Causa afectación de la memoria, el aprendizaje, el razonamiento, el juicio y la comunicación (Parekh Ranna, 2019).

Por su parte, la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con Enfermedad de Alzheimer y otras demencias en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad de España define a la EA como:

*Una enfermedad de naturaleza degenerativa y evolución progresiva, que se caracteriza clínicamente por deterioro cognitivo y demencia, y neuropatológicamente por la presencia de ovillos neurofibrilares y placas neuríticas. Es el tipo de demencia más frecuente, representando hasta el 70% de los casos. En su mayoría la presentación es esporádica, pero existen casos familiares, algunos de los cuales se asocian a mutaciones conocidas de transmisión autosómica dominante (Ministerio de Salud de España, 2009).*

Según el National Institute of Neurological Disorders and Stroke se define a la Enfermedad de Alzheimer (EA) como una enfermedad relacionada a la edad caracterizada por un0 daño cerebral irreversible de carácter progresivo. Inicialmente la persona experimenta confusión y pérdida de la memoria que van progresando hasta generar alteraciones de la conducta y cambios en la personalidad junto con un declive en las habilidades cognitivas como la toma de decisiones, el lenguaje, resolución de problemas y el reconocimiento de familiares y amigos. Finalmente, la EA lleva a una pérdida severa del control de la función mental, estas pérdidas están relacionadas con el empeoramiento y fallo de las conexiones neuronales hasta llegar a su muerte (National Institute of Neurological Disorders and Strokes, 2016).

Para propósito de este estudio se han agrupado varios elementos contenidos en la definición de la EA y se concluye como una demencia relacionada a la

edad de carácter progresivo e irreversible, caracterizada por una alteración de la memoria seguida por alteraciones en la conducta, lenguaje, toma de decisiones, resolución de problemas, desorientación y pensamiento. Además, de presentar hallazgos anatomopatológicos característicos como son las placas de agregado beta amiloide junto con la presencia de ovillos neurofibrilares.

## 2.2 FISIOPATOLOGÍA

Los aspectos patogénicos y fisiopatológicos del Alzheimer han revelado algunas variables para elaborar hipótesis etiológicas las cuales engloban la presencia de placas extracelular de péptido  $\beta$  amiloide ( $A\beta$ ) y ovillos neurofibrilares de proteína Tau (NFT) citoplasmáticos. La acumulación péptida  $A\beta$  es el resultado de un desbalance entre la producción y aclaramiento proteico; está compuesto por 36-43 aminoácidos derivados de la proteína precursora de amiloide (APP) la cual, mediante proteólisis forma el péptido APP encargado de regular la homeostasis cerebral y proteger la sinapsis de manera fisiológica. Se ha visto que la sobreexpresión de APP junto con un fallo en el procesamiento de la misma da como resultado un aumento del péptido  $A\beta$  lo que resultaría en la acumulación y depósito (Da Silva Rodrigues et al., 2019).

De manera fisiológica existen 2 vías por las cuales se procesa la APP; la primera está mediada por una  $\alpha$ -secretasa que genera una molécula soluble de APP (sAPP $\alpha$ ) con probable función neuro protectora desempeñando un rol en la plasticidad neuronal y confiera protección neuronal frente a excitotoxicidad. La segunda vía está mediada por una  $\beta$ -secretasa que de igual manera produce una APP soluble, pero del tipo  $\beta$  (un mediador de muerte neuronal) y un complejo de membrana carboxi-terminal que luego va a ser escindido por una  $\gamma$ -secretasa generando 4 proteínas: presenina 1 y 2, nicastrina y APH-1 que van a dar lugar al péptido  $A\beta$ . La acumulación de este conlleva a la formación de placas seniles que a su vez va a formar agregados



proteicos generando degeneración y toxicidad neuronal interfiriendo con procesos intracelulares, membranas celulares y sus receptores; modificando la vida media de las neuronas serotoninérgicas, noradrenérgicas, colinérgicas y dopaminérgicas reduciendo así el control de vía amioideogénica y favoreciendo más la acumulación peptídica (Da Silva Rodrigues et al., 2019).

La segunda hipótesis se basa en que ocurre una hiperfosforilación de la proteína Tau; la cual en condiciones fisiológicas es la encargada de la estimulación de la polimerización de la tubulina, estabilizar los microtúbulos y el transporte de organelos intracelular por medio de los mismos. Se describen 4 maneras en las que ocurre la hiperfosforilación mediadas por el péptido A $\beta$ ; ocurre una promoción de la activación de cinasas específicas que van a catalizar la fosforilación de la proteína Tau, y al existir un aumento de péptido A $\beta$  también va a aumentar el nivel de fosforilación conllevado a un cambio de conformación proteica y la formación de ovillos neurofibrilares. La acumulación de péptido A $\beta$  genera un proceso inflamatorio que desencadena la producción y liberación de citocinas proinflamatorias que de igual manera estimulan la hiperfosforilación de la proteína Tau. De igual existe una menor capacidad de degradación proteosómica de proteína Tau y un defecto de transporte axonal que conlleva a una localización inadecuada de la proteína Tau y sus RNA mensajeros dando como resultado hiperfosforilación y agregación en NFT (Da Silva Rodrigues et al., 2019).

La tercera hipótesis (bioquímica – colinérgica) plantea que la disminución de la acetilcolina produce un descenso en el rendimiento de la conectividad neuronal en los pacientes con Alzheimer. La última hipótesis plantea la importancia del estrés oxidativo (hipótesis exitotóxica - neuroinflamatoria), en la cual, se presentaría un aumento de radicales libres de la concentración de calcio intraneuronal o gliosis reactiva cerebral. Tanto la acumulación de placas  $\beta$  amiloides como la formación de NFT y el estrés oxidativo resultan en una

atrofia y muerte celular mediante una hiperestimulación en las membranas celulares y generan un colapso en la homeostasis del calcio, inflamación, depleción energética y desestabilización de microtúbulos conllevando a un fallo en la sinapsis necesaria para los procesos de memoria, aprendizaje y otras funciones evidenciando un deterioro cognitivo (Silva et al., 2019b).

Últimamente, la inflamación ha ganado protagonismo en cuanto a la fisiopatología de la EA. La inflamación es de vital importancia para la fisiología ya que es una respuesta inmune frente a diferentes factores que pueden alterar el funcionamiento cerebral. Una respuesta inmune exitosa es el equilibrio entre factores pro y anti-inflamatorios mediante una correcta vía de señalización. Mediante esta respuesta se activan mecanismos que aumentan la vascularidad, el reclutamiento de células, fagocitosis y una vez neutralizado el desencadenante se inician procesos que promueven la reparación y el aclaramiento de toxinas. Este proceso depende principalmente de las células de microglía, quienes también se encargan de regular varios procesos necesarios para el mantenimiento de la función cerebral. El correcto funcionamiento de estas células como la activación y desactivación de las mismas está estrechamente relacionado con las señales pro y antiinflamatorias que son un paso clave para la fagocitosis, el aclaramiento de toxinas, detritus, remanentes de la matriz extracelular, derivados de la mielina, pero sobre todo de depósitos proteicos. La síntesis de péptidos A $\beta$  depende como se explicó anteriormente de secretasas y varios factores de transcripción que se activan con la inflamación y pueden aumentar la concentración de péptido A $\beta$ . Un estado de inflamación genera señales continuas de vías de activación, de por si la acumulación de péptido genera un estímulo inflamatorio lo que crea un círculo vicioso donde la consecuencia de la inflamación es una hiperactivación del sistema inmunológico que termina por agotar la capacidad de las células para aclarar los agregados proteicos (Newcombe et al., 2018).

Uno de los principales mecanismos para el aclaramiento es mediante fagocitosis, degradación intracelular y transcitosis por la barrera hematoencefálica (BHE), este proceso depende de la unión de la proteína A $\beta$  a proteínas transmembrana como LRP-1 (presente en astrocitos) y ATPasas parte de la familia de proteínas ABC. La activación de LRP-1 suprime la expresión de genes proinflamatorios lo que confiere una neuro protección al actuar como antiinflamatorio. Un declive en la función de LRP-1 como es el caso de la edad contribuye a la inflamación y a la acumulación de péptido A $\beta$ . Por otro lado, las señales inflamatorias tienen la capacidad de activar proteína cinasas y fosfatasas que regular la fosforilación y ensamblaje de microtúbulos que terminan con su hiperfosforilación y acumulación de NFT (Newcombe et al., 2018).

## **2.3 FACTORES DE RIESGO:**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a un factor de riesgo como: “cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión” (OMS, 2021). Podemos clasificar a los factores de riesgo en modificables y no modificables, estos últimos también se los considera como factores predisponentes para la EA como son la edad, el sexo y la genética. Al contrario de los modificables que en términos generales hace referencia a condiciones médicas tratables y estilos de vida que desempeñan un rol en el desarrollo de EA (Edwards III, 2019a).

### **2.3.1 Factores no modificables**

El principal factor de riesgo no modificable para la EA es la edad. En la literatura se menciona que la manifestación antes de los 50 años es excepcional y ocurre en una proporción reducida. A partir de los 60 años esta proporción va en aumento, representando entre el 3 al 5% de la población. Para los 70 años aumenta del 15 al 20% y a los 80 años al menos en un 25% o

hasta el 50% de las personas mayores de 85 años presenta EA (Donoso, 2003).

El siguiente factor no modificable es el envejecimiento; el cual causa una sobreestimulación de señales inmunológicas en ciertas áreas cerebrales que las vuelven más susceptibles al deterioro de la función cerebral normal. Como consecuencia de la edad se genera un agotamiento de los procesos normales para el metabolismo de toxinas, regulación de vías de silenciamiento y activación de procesos fisiológicos y de la función celular cerebral. Dando como consecuencia un estado de inflamación crónico junto con un agotamiento de la capacidad metabólica cerebral. Además, con el envejecimiento la Barrera Hemato Encefálica se vuelve más permeable a células inmunes periféricas que conllevan a una atrofia del hipocampo y subsecuentemente a un deterioro cognitivo (Newcombe et al., 2018).

Otro de factores de riesgo no modificables más importantes es la genética, se ha comprobado su asociación con 3 genes principales: APP, genes para presenilina 1 (PSEN 1) y presenilina 2 (PSEN 2). El gen APP codifica para un receptor transmembrana que forma las  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  secretasas junto con otros péptidos involucrados en el crecimiento, adhesión y axonogénesis (Calabrò et al., 2021).

Algunos activan genes de activación y otros son la base para la formación de placas amiloideas. Los genes de PSEN1 codifican para la subunidad catalítica de la  $\gamma$ - secretasa, encargada de la escisión de proteínas integrales de membrana como la APP. Además, de un rol en diferentes cascadas de señalización de proteínas clave para la adhesión celular para un correcto desarrollo neurológico y esquelético. El gen de la PSEN 2 codifica de igual

manera a la subunidad catalítica de la  $\gamma$ - secretasa sin embargo se han visto dos transcritos alternativos que codifican para isoformas de PSEN 2. Esta proteína tiene un rol en la señalización intracelular y la expresión de genes en la cromatina. Cuando ocurre una alteración en estos genes se correlaciona directamente con la formación de placas. Aquellas personas que heredan mutaciones en los genes de APP o PSEN 1 desarrollan la enfermedad en un 100% (Calabrò et al., 2021).

Otro gen que tiene una asociación importante, es el gen APOE que codifica para una Apolipoproteína E cuya función es el transporte de lípidos a nivel cerebral por medio del sistema linfático y circulatorio. Varios estudios han asociado a la isoforma de e4 como factor de riesgo para la formación de ovillos neurofibrilares y el proceso de aclaramiento de proteína amiloide. Esta isoforma e4 es estructuralmente inestable lo que impide que cumpla con sus funciones de manera normal además de que la pérdida de residuos de cisteína disminuye el potencial antioxidante promoviendo el estrés oxidativo y la formación de moléculas neurotóxicas que impiden con el funcionamiento de la mitocondria. (Calabrò et al., 2021).

La EA es una enfermedad autosómica dominante, afectando al menos 3 generaciones, sin embargo, la EA de origen familiar solo representa el 25% de los afectados. Es necesario mencionar que existen alrededor de 20 genes relacionados a la EA que en conjunto se los denomina genes susceptibles ya que se ha visto que cumplen funciones en el desarrollo cerebral, organización de citoesqueleto y función inmune que se han propuesto como marcadores genéticos para EA. En la actualidad estos genes no tienen utilidad clínica debido en primer lugar a su alto costo y en segundo a que su presencia aumenta la posibilidad de padecer la enfermedad, sin representar un diagnóstico definitivo (Bird et al., 2018).

### 2.3.2 Factores modificables

La hipertensión arterial (HTA) a una mediana edad, afecta de manera negativa el desempeño cognitivo conforme pasan los años. La HTA induce cambios en la pared vascular lo que conlleva a una hipoperfusión, una probable isquemia y finalmente una hipoxia cerebral precipitando el desarrollo de EA. La isquemia cerebral es capaz de promover la acumulación de APP y péptido A $\beta$  además de estimular la expresión de presenilina. Además, la HTA es capaz de alterar el funcionamiento de la barrera hematoencefálica resultando en una extravasación proteica llevando a un daño celular, apoptosis y acumulación de péptido A $\beta$  (Silva et al., 2019b).

La presión elevada promueve la aterosclerosis en las arterias cerebrales en especial aquellas dentro del polígono de Willis, bloqueando el aporte sanguíneo conduciendo a infartos corticales y lacunares y finalmente un deterioro cognitivo. La HTA es el principal factor de riesgo para accidentes cerebro vasculares y estos promueven la producción de péptido A $\beta$  y agravar la pérdida neuronal (Edwards III, 2019a) (Crous-Bou et al., 2017).

La diabetes mellitus 2 (DM2) es el factor de riesgo más estudiado en relación a la EA, según el estudio de Rotterdam la DM2 aumenta el riesgo de padecer EA entre 1.3 hasta 5.5 veces. Se ha visto que la deficiencia insulínica y los problemas con el receptor son causados por la hiperglicemia generando efectos nocivos mediante los productos avanzados de la glicosilación terminando en daño cerebrovascular e inflamación neuronal.

Debido a la deficiencia o resistencia insulínica no es posible estimular las acciones de las  $\beta$  y  $\gamma$ -secretasas, causando una disminución del aclaramiento del péptido  $A\beta$  y promoviendo la acumulación del mismo. A su vez la resistencia a la insulina induce hiperfosforilación de la proteína Tau y formar NFT. La insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina se unen al receptor y lideran su autofosforilación y activación de la fosfoinositol 3- cinasa (P13K) que a su vez va a inhibir la glucógeno sintasa cinasa  $3\beta$  (GSK3 $\beta$ ) enzima reguladora de la fosforilación de la proteína Tau (Silva et al., 2019a).

Esta deficiencia/ resistencia lleva a una activación anormal de GSK3 $\beta$  y aumenta la fosforilación de la proteína Tau (Silva et al., 2019b). La diabetes es capaz de incrementar la acumulación de péptido  $A\beta$  mediante una disminución del aclaramiento de la misma, ya que es un inhibidor competitivo de la enzima degradadora. Los receptores insulínicos presentes en el sistema nervioso central regulan el funcionamiento y plasticidad mediante la densidad de la sinapsis en el sistema colinérgico. La enzima degradadora de insulina (IDE) juega un papel fundamental para la degradación de péptido  $A\beta$  y un estado de hiperinsulinemia compiten por el sitio de activo de esta enzima generando un aumento en los niveles cerebrales de amiloide. Se ha visto que la agregación de una proteína amiloidogénica llamada polipéptido amiloide de los islotes o amilina se acumula en el 96% de las células  $\beta$  pancreáticas. Esta proteína se encarga no solo del control glucémico sino de disminuir el vaciamiento gástrico e inhibir la secreción de otras hormonas pancreáticas, cuando esta proteína se agrega es tóxica y destruye la célula B lo que hace que progrese la enfermedad (Edwards III, 2019b).

Los pacientes con EA y DM2 tiene una mayor cantidad de placas  $\beta$  amiloides y células positivas para Tau en comparación con los que solo padecen de EA lo que indica que tiene una patología más severa y con una progresión más rápida (Edwards III, 2019a).

Cerca del 10% de los pacientes con EA tienen niveles elevados de colesterol. El hipercolesterolemia es un factor de riesgo tanto para la aterosclerosis como para las enfermedades neurodegenerativas y dentro de ellas la EA. El hipercolesterolemia produce una alteración en la membrana hematoencefálica aumentando el acumulo de péptido A $\beta$  y la formación de ovillos neurofibrilares desencadenando inflamación neuronal y afectación del funcionamiento en las neuronas colinérgicas ocasionando microhemorragias. La teoría denominada “double- stroke” describe que los factores antes mencionados conllevan a una disfunción endotelial tanto de la barrera hematoencefálica como de la vasculatura cerebral evidenciando una disminución del flujo sanguíneo denominado oligoemia (Edwards III, 2019b; Silva et al., 2019a).

Este evento implica un daño neuronal que promueve la acumulación de moléculas neurotóxicas desencadenando múltiples eventos isquémicos transitorios, hipoxia y daño neuronal (Silva et al., 2019b). El segundo stroke se da a manera de consecuencia por daño endotelial antes descrito, existe un aumento de la expresión de APP y por ende el péptido A $\beta$  combinado con el daño de la barrera hematoencefálica se provoca una disminución del aclaramiento del mismo; amplificando y promoviendo la neurodegeneración y formación de NFT (Edwards III, 2019a).

El siguiente factor modificable es la estimulación cognitiva y el nivel de educación los mismos que aumentan la reserva cognitiva. Se evidencia una discrepancia entre el nivel de daño cerebral y la severidad del deterioro cognitivo que se puede explicar mediante la reserva cognitiva, donde existe una brecha entre el nivel de lesión cerebral y las manifestaciones clínicas que se le atribuye a la capacidad de reserva cognitiva. Esta teoría se divide en dos modelos: el primero denominado “*el umbral de reserva cerebral*” que se basa en la cantidad de espacio disponible, como es el tamaño cerebral, la densidad sináptica y la ramificación dendrítica. El segundo modelo designado como



*“modelo de reserva cognitiva/compensación”* hace referencia a la habilidad de usar de manera eficiente las redes neuronales preexistentes y cuando existe una alteración la capacidad del mismo de reclutar más recursos para lograr un funcionamiento adecuado (Silva et al., 2019b).

Existen varios elementos asociados a una mayor reserva cognitiva entre estos se mencionan: el nivel de escolaridad, actividades ocupacionales, actividades de ocio y la integridad de la red neuronal. Se menciona que los individuos con un nivel de escolaridad bajo y menores logros profesionales presentan un mayor riesgo de demencia, lo contrario ocurre cuando la actividad cognitiva, social e intelectual son capaces de disminuir el riesgo de deterioro cognitivo y mejorar la capacidad del mismo para resistir a los efectos del daño neuropatológico. (Silva et al., 2019b).

Cerca del 19% de pacientes con EA a nivel mundial se atribuye un nivel de educación básico, representando la etiología con mayor proporción de casos en EA. Las personas bilingües tienen un factor protector y pueden retrasar la enfermedad un promedio de 4.5 años debido a la contribución del segundo idioma a la reserva cognitiva y consecuentemente otorgando protección frente a la neurodegeneración (Crous-Bou et al., 2017).

Un factor de riesgo descrito recientemente es el Trauma Cráneo Encefálico (TCE). La falta de atención en las secuelas de dichos casos ha generado la implementación de tratamientos farmacológicos psicoestimulantes con el fin de evitar disfunciones cognitivas (Armstrong, 2019).

Dentro de las distintas enfermedades relacionadas al TCE se puede evidenciar a la Enfermedad de Alzheimer. Se describe que en casos de TCE grave, en años posteriores al evento existe una mayor proporción de inductores de proteína  $\beta$ -amiloide a nivel corteza cerebral. Se encontró una acumulación del 30% en los pacientes fallecidos en la fase aguda postraumática; porcentaje que era mayor en los supervivientes (Fernández, 2008).

El daño producido por el TCE resulta la eliminación de proteínas plasmáticas a través de la BHE lo que genera una sensibilización a la respuesta inmune y antígenos que normalmente no se encuentran a nivel cerebral. Varios estudios indican la presencia de depósitos  $A\beta$  en pacientes que han sobrevivido al TCE en cuerpos celulares y neuritas distróficas.

Se conoce que existen neuronas específicas en la parte medial del lóbulo temporal que secretan grandes cantidades de APP y que son más inmunorreactivas a las neuronas tras un TCE, por lo tanto, la expresión aumentada de APP en el trauma podría ser considerada como una respuesta neuronal frente a la lesión, y de esta manera conllevar a una sobreexpresión de APP y depósito de  $A\beta$ . (Armstrong, 2019). Además, se ha registrado una relación directamente proporcional entre la gravedad del TCE y el riesgo de desarrollo de EA.

Al momento de la lesión ocurre un daño directo en el tejido neuronal, la microglía y la vasculatura, que puede llevar a una necrosis, isquemia, edema y aumento de la presión intracraneana lo que desencadena una excitotoxicidad neuronal, disfunción mitocondrial y degeneración axonal que termina por instaurar un deterioro cognitivo y cambios del comportamiento. Tras el TCE se activan vías de apoptosis que llevan a una reducción del potencial sináptico y

perdida neuronal evidenciado en una atrofia del hipocampo y la corteza cerebral. Por otro lado, los cerebros post-mortem con TCE mostraron mayor densidad de A $\beta$  y que este se acumula en la materia blanca a diferencia de la EA que sucede en la materia gris; sin embargo, predispone su formación en la EA. En cuanto a la proteína Tau el TCE produce alteraciones en proteínas cinasas y fosfatasas que predisponen a la hiperfosforilación de la misma por el daño en la vía de señalización y activación (Edwards III, 2019a).

Las lesiones ocasionadas por los traumas presentados, además del edema secundario al cuadro, afectan a la sustancia blanca y gris, generando lesiones focales y como ya se mencionó, consecuencias a largo plazo. Esto se lo atribuye al daño generado en las vías de conexión intercortical. Se reconoce que el gen ApoE4 aumenta su expresión cuando el trauma está relacionado con las áreas temporales y orbitofrontales, además que se ha encontrado una relación con la supresión del gen Bcl-2, el cual tiene una acción antiapoptótica y ayuda a limitar la neurodegeneración (Bernal-Pacheco, 2009).

A pesar de que no se entiende por completo los cambios que conllevan a la degeneración neurológica a corto y largo plazo, existen ciertas hipótesis de la causa exacta de este fenómeno, sin embargo, la mayoría de los resultados se han encontrado post mortem. Una de las más importantes es partir de que el proceso de daño no es únicamente neurológico, sino introducir en término neurovascular a este tipo de daño (Fleminger et al., 2003).

El trauma se asocia a varios eventos lesivos para el cerebro como hemorragias, edema, alteraciones del flujo sanguíneo cerebral, vasoespasmo, daño de la barrera hematoencefálica, coagulopatía e inflamación crónica, por lo que parece que el TCE puede ser responsable de del aumento en la

producción y agregación de AB y tau, respuesta inflamatoria anormal y reducción del aclaramiento cerebral lo que establece un ciclo de retroalimentación que da como resultado la aparición de demencia (Ramos-Cejudo et al., 2018).

## **2.4 DIAGNÓSTICO:**

Las características clínicas de la EA tienen un amplio espectro de presentación. Los patrones de cambio se superponen con el envejecimiento, sin embargo, el envejecimiento y la EA no son sinónimos. En el envejecimiento normal las personas mantienen rasgos de la personalidad e intereses constantes con un mismo nivel de iniciativa, motivación, sociabilidad, empatía, afecto y conducta lo que lo diferencia de la EA. Incluso antes del diagnóstico los pacientes comienzan a presentar cambios en el estado de ánimo, ansiedad, insomnio, síntomas depresivos que luego progresan hacia síntomas que irrumpen en la toma de decisiones (fallo en el juicio), desorientación y confusión hasta llegar a presentar delirios, alucinaciones y agresividad (Atri, 2019). Es necesario mencionar que el diagnóstico definitivo de la EA es post- mortem, no existen características patognomónicas de la EA, sin embargo, se las considera altamente sugestivas de EA.

El cerebro de los pacientes con EA tiene al menos una atrofia cortical moderada en las áreas de asociación multimodal cortical y en el sistema límbico con una preservación de las áreas de la corteza motora y sensitiva. Como resultado de esta atrofia se genera un agrandamiento de los segmentos frontales y temporales de los ventrículos laterales. El hallazgo más sugestivo de EA es la atrofia de la amígdala y el hipocampo, acompañada de la dilatación ventricular junto con la pérdida de neuro melanina en los locus cerúleos. A nivel microscópico para ser EA deben evidenciarse los agregados de proteína A $\beta$  y los NFT (DeTure & Dickson, 2019).

El diagnóstico apropiado debe incluir 4 elementos principales: la historia clínica, la exploración física acompañado de pruebas diagnósticas como el Estado mental Mínimo de Folstein (Mini Mental State Examination, MMSE) o el Montreal Clinical Assesment (MoCa), estudios de laboratorio capaces de descartar una causa orgánica como trastornos metabólicos y finalmente estudios de imagen como Tomografía (TC) o Resonancia magnética (RM) (Francisco Javier Barrera López, Esteban Antonio López Beltrán, Natalia et al., 2018).

La valoración clínica se centra en el examen de las funciones mentales como el estado de alerta, atención, concentración, memoria, lenguaje, visuoespacialidad, funciones ejecutivas, aptitudes del comportamiento social, personalidad y juicio como las más relevantes mediante test de cribado como son el MMSE o el MoCA (Francisco Javier Barrera López, Esteban Antonio López Beltrán, Natalia et al., 2018).

El MMSE (ver anexos) es una prueba diseñada para identificar alteraciones cognitivas, calificando la orientación, aprendizaje, cálculo, lenguaje, memoria diferida y de construcción sobre 30 puntos. Se considera anormal cuando la puntuación es menor a 24 puntos. Esta prueba presenta una sensibilidad del 93% y una especificidad del 46% para deterioro cognitivo o demencial. La limitación de este instrumento es que depende del nivel educativo del paciente, las personas analfabetas o con un nivel muy básico requieren adecuaciones. Otra limitación es que el MMSE detecta deterioro cognitivo en pacientes con sospecha de demencia mas no detecta deterioro cognitivo leve (DCL) pese a que se sugiere de puntajes entre 24 y 27 son sugestivos de DCL (Francisco Javier Barrera López, Esteban Antonio López Beltrán, Natalia et al., 2018).

El MoCa test (ver anexos) es un test considerado de tamizaje ya que tiene la capacidad, a diferencia el MMSE, de detectar DCL y demencia, tiene una sensibilidad del 87% y una especificidad del 90% para DCL. El MoCa evalúa funciones de visuo-espacial/ejecutiva, denominación, memoria, atención, lenguaje, abstracción, recuerdo diferido y orientación dependiendo del puntaje obtenido sobre 30 puntos se puede definir el nivel de deterioro cognitivo: 25/26 para DCL y 17/18 para demencia o deterioro cognitivo mayor (Pedraza et al., 2016).

El National Institute of Aging (NIA) y la Alzheimer's Association (AA) manejan los criterios conocidos como NIA-AA basados en los antes denominados criterios del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke y la Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) creados originalmente en el año 1984 y revisados en 2011 (Custodio, 2018). Estos criterios evalúan la presencia de un cuadro clínico de inicio progresivo, historia clínica de deterioro cognitivo, déficit amnésico acompañado de afectación de al menos 1 dominio cognitivo, o no amnésico como trastornos de: lenguaje, visoperceptivo o disfunción ejecutiva.

Además de ausencia de enfermedad cerebrovascular y otro tipo de demencia o consumo de sustancias. Los criterios de NIA-AA agregan el término "con evidencia de procesos fisiopatológicos de EA que implementa el uso de biomarcadores (Custodio, 2018).

Estos criterios se clasifican en:

- Criterios para la demencia de cualquier causa: criterios clínicos centrales

- Demencia debida a EA posible
- Demencia debida a EA probable
- Demencia debida a EA probable con un nivel de certeza incrementado
- Demencia debida a EA probable con evidencia de proceso fisiopatológico de EA
- Demencia debida a EA posible con evidencia de proceso fisiopatológico de EA.
- Consideraciones relativas a la incorporación de biomarcadores a los criterios de demencia debida a EA
- Demencia debida a EA fisiopatológicamente probada
- Demencia improbablemente debida a EA

Pese a que existe esta clasificación, los biomarcadores no tienen una relevancia significativa en la actualidad, debido a su alto costo y su poca utilidad para el diagnóstico. Esta clasificación cobra importancia al momento de realizar investigación científica (Custodio, 2018).

Por otro lado, la NIA-AA divide la el avance de la EA en 3 fases determinadas por la sintomatología y la fisiopatología. La primera fase denominada *preclínica* la cual en su mayoría se distingue por ser asintomática y se divide en *presintomática* que engloba individuos con antecedentes familiares de EA; es decir aquellos que no presentan síntomas, pero tienen una mutación de las descritas previamente y pacientes *asintomáticos*, pero con biomarcadores presentes (Francisco Javier Barrera López, Esteban Antonio López Beltrán, Natalia et al., 2018).

La segunda fase también denominada *prodrómica* que precede a la EA se la considera también como DCL en los cuales se manifiestan síntomas, pero no son suficientes para cumplir con los criterios para EA (Francisco Javier Barrera López, Esteban Antonio López Beltrán, Natalia et al., 2018).

La tercera fase o de *demencia* se divide de igual manera en dos: la primera, EA en fase temprana donde existen lapsos de memoria y problemas para encontrar las palabras, cambios de humor y una leve afección de las actividades de la vida diaria, también denominada EA de presentación atípica y la segunda en fase tardía donde se experimenta el cuadro clínico patognomónico de la EA (Francisco Javier Barrera López, Esteban Antonio López Beltrán, Natalia et al., 2018).

La American Psychiatric Association en su quinta versión del Manual Diagnóstico y estadístico de las enfermedades Mentales (DSM-V) denomina a los antes llamados trastornos mentales orgánicos como trastorno neurocognitivo divididos en tres categorías: delirium, trastorno neurocognitivo menor conocido como DCL y el trastorno neurocognitivo mayor o demencia. Se los identifica según el nivel de afectación en la atención, función ejecutiva, aprendizaje, memoria, lenguaje, visopercepción y cognición social. (López-Álvarez & Agüera-Ortiz, 2015).

Criterios Diagnósticos para el trastorno neurocognitivo menor:

A: Evidencia de un declive cognitivo modesto desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más de uno de los dominios cognitivos referidos

1. Preocupación del individuo, de un tercero informado o del facultativo con respecto a un declive modesto en las funciones cognitivas.



2. Declive en el desempeño neuropsicológico, implicando un desempeño en los test del rango de una a dos desviaciones estándares por debajo de lo esperado en la evaluación neuropsicológica reglada o ante una evaluación clínica equivalente.

B. Los déficits cognitivos son insuficientes para interferir con la independencia (p.ej., actividades instrumentales de la vida diaria, tareas complejas como manejo de medicación o de dinero), pudiendo ser preciso esforzarse más, utilizar estrategias compensatorias o hacer una acomodación para mantener la independencia.

C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium.

D. Los déficits cognitivos no son atribuibles de forma primaria a la presencia de otros trastornos mentales (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia) (American Psychiatric Association, 2014)

Criterios Diagnósticos para el trastorno neurocognitivo mayor:

A: Evidencia de un declive cognitivo sustancial desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más dominios cognitivos referidos.

1. Preocupación del individuo de un tercero informado o del facultativo con respecto a un declive sustancial en las funciones cognitivas

2. Declive en el desempeño neuropsicológico, implicando un desempeño en los test del rango de dos o más desviaciones estándares por debajo de lo esperado en la evaluación neuropsicológica reglada o ante una evaluación clínica equivalente.

B. Los déficits cognitivos son suficientes para interferir con la independencia ( p. ej., requieren asistencia para las actividades instrumentales de la vida diaria, tareas complejas como manejo de mediación o dinero)

C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium.

D. Los déficits cognitivos no son atribuibles de forma primaria a la presencia de otros trastornos mentales (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia) (American Psychiatric Association, 2014)

Los criterios del CIE 11 se utilizan en la actualidad, sin embargo, en la realidad del Ecuador se usan los CIE 10 que cuentan con traducción al español. Además de no existir un cambio significativo en los criterios. Plantean la necesidad de un déficit de memoria acompañado de otras áreas cognitivas como: lenguaje, orientación, cálculo, razonamiento, reconocimiento o coordinación junto con un fallo del control emocional, comportamiento social o de la motivación. El cual da como resultado un declive en las actividades cotidianas con una duración no menor a 6 meses (López-Álvarez & Agüera-Ortiz, 2015).

Es primordial que exista un impedimento en las actividades de la vida diaria e irrumpa con la vida del paciente. Se encuentran bajo el código de G 30.1-F00.1 a la Demencia en Enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío, G30.0-F00.0 a Demencia en Enfermedad de Alzheimer de comienzo temprano (López-Álvarez & Agüera-Ortiz, 2015).

Los criterios de Dubois son específicos para EA, tienen como eje central un trastorno de la memoria episódica de carácter progresivo y gradual evidenciado por pruebas neuropsicológicas y acompañado de otras alteraciones cognitivas (Custodio et al., 2019). También debe haber por lo menos uno o más de los siguientes criterios:

- a. Atrofia medial por RM
- b. Perfil de biomarcadores en LCR

- c. Alteraciones sugestivas en neuroimagen funcional con PET
- d. Evidencia de mutación autosómica dominante de un familiar de primer grado

(Custodio et al., 2019)

Además de cumplir con los criterios de exclusión para EA (Francisco Javier Barrera López, Esteban Antonio López Beltrán, Natalia et al., 2018). Los criterios de exclusión son la rapidez de instauración del cuadro, la presencia de enfermedad psiquiátricas o de condiciones médicas o farmacológicas que justifiquen la clínica o existencia de datos sugestivos de otro origen neurodegenerativo (López-Álvarez & Agüera-Ortiz, 2015).

Las fases de la EA se pueden definir gracias a la escala GDS-FAST las cuales, nos permiten conocer de qué manera está evolucionando la enfermedad. La escala GDS fue publicada por Reisberg en la década de los 80 bajo el nombre de Global Deterioration Scale, se contemplan 7 fases siendo la 1 catalogada como normal y hasta la más severa como 7. Unos años después el mismo doctor publica la Funtional Assessment Staging (FAST) que se complementa con la escala GDS siendo una división de las fases 6 y 7 demostrando la incapacidad a la realización de las actividades básicas de la vida diaria.

Tabla 1 – Escala Fast y GDS

	<b>GDS</b>	<b>FAST</b>	<b>Grado clínico Alzheimer</b>
1	Sin pérdida alguna.	Sin pérdida alguna.	Normalidad

2	Alteración cognitiva subjetiva. Quejas de memoria o de otras funciones cognitivas.	Déficit subjetivo en evocación de palabras o localización de objetos.	Deterioro cognitivo subjetivo
3	Déficits de memoria o cognitivos sutiles, observables por terceros.	Déficits percibidos en contextos demandantes (trabajo, p.e.).	Deterioro cognitivo leve
4	Déficits claros en el examen clínico. Deterioro cognitivo moderado.	Asistencia en tareas complejas, como gestión de finanzas o planificar la comida de una celebración.	Demencia leve
5	Deterioro cognitivo moderadamente grave. Dificultad en el recuerdo de detalles personales importantes.	Asistencia en la elección apropiada de la ropa.	Demencia moderada
6	Gran incapacidad para verbalizar episodios recientes de su vida. Puede olvidar el nombre del cónyuge. Frecuentes alteraciones conductuales. Deterioro cognitivo grave.	FAST 6a: Asistencia para vestirse	Demencia moderadamente grave
		FAST 6b: Asistencia para ducharse	
		FAST 6c: Asistencia para el uso adecuado del wc (tirar de la cadena, limpiarse...)	
		FAST 6d: Incontinencia urinaria	
		FAST 6e: Incontinencia fecal	
7	Pocas palabras inteligibles o incompetencia verbal. Deterioro cognitivo y motor muy grave.	FAST 7a: Habla limitada a una media docena de palabras	Demencia grave
		FAST 7b: Habla inteligible limitada a una palabra	
		FAST 7c: Pérdida de la capacidad de andar	

		FAST 7d: Pérdida de la capacidad de mantenerse sentado	
		FAST 7e: Pérdida de la capacidad de sonreír	
		FAST 7f: Pérdida de la capacidad de sostener la cabeza	

Tomado de: (*Escalas FAST y GDS: formas de gradación del Alzheimer*, 2020).

## 2.5 TRATAMIENTO

El tratamiento no es curativo, se manejan los síntomas que pueda presentar el paciente, de tal manera que pueda atenuarlos y disminuir su impacto. A nivel mundial existen dos tratamientos aprobados para su manejo, estos son los inhibidores de la colinesterasa y los inhibidores parciales del N-metil-D-aspartato (NMDA) (Kumar et al., 2018).

Una de las partes fundamentales para entender el tratamiento, es que los cuidadores y familiares estén de acuerdo, y comprendan las decisiones que tomará el médico, que sepan que el terapeuta no busca eliminar la enfermedad, que la enfermedad de su familiar no desaparecerá. Esto es clave ya que el generar falsas expectativas en ocasiones puede ser un impedimento para el buen desenvolvimiento de los médicos (Grossberg & Desai, 2003).

Para tratar a un paciente con EA es necesario poner en una balanza el riesgo beneficio que las acciones realizadas puedan tener, es por este motivo que los

inhibidores de la colinesterasa es uno de los más usados. Su función es aumentar los niveles de acetilcolina, de esta manera mejor la comunicación a nivel celular, volviendo al proceso de aprendizaje, la memoria y a las funciones cognitivas, más eficientes. Dentro de esta categoría de fármacos podemos encontrar tres principales aprobados por la FDA: donepezil, rivastigmina y la galantamina (Kumar et al., 2018). Es importante conocer los efectos adversos de esta medicación para no confundirlos con alguna patología adicional, los más comunes son náusea, vómito y diarrea. Otra consideración (Alpizar-Quesada & Morales-Alpizar, 2003).

El segundo grupo aprobado por la FDA son los NMDA, estos antagonistas de la memantina actúan bloqueando los receptores de NMDA y disminuyendo la concentración de calcio intracelular. Son usados en casos de EA moderada y severa, pueden ser usados de manera conjunta con los inhibidores de la colinesterasa (Kumar et al., 2018). Los efectos adversos más comunes son los mareos, dolor de cuerpo, dolor de cabeza y constipación. Además, es importante para el manejo de ciertos síntomas que son comunes en etapas avanzadas de la enfermedad como son la ansiedad, depresión y psicosis.

Todos los tratamientos empleados en la enfermedad de Alzheimer deben ser retirados al momento de no haber una mejoría significativa y deben ser reevaluados por el médico tratante (Artigas, 2011).

### **2.5.1 Tratamiento no farmacológico**

Este enfoque terapéutico busca un doble enfoque, tratando de limitar el deterioro y la discapacidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La terapia no farmacológica (TNF) está dirigida tanto en el paciente, su familiar y su cuidador, que en algunos casos puede ser la misma persona (Martínez & T, 2005). En pacientes con signos y biomarcadores compatibles con la enfermedad de Alzheimer pueden valerse de actitudes terapéuticas que generan un gran cambio en su calidad de vida como en las tasas epidemiológicas de cada país.

Estudios en pacientes tratados únicamente con terapia farmacológica, en los que la mejoría se presenta durante un año y una vez pasado este período de tiempo, el beneficio se desvaneció. Por este motivo se han establecido varios tipos de terapia con el fin de prolongar el tiempo de efecto beneficioso.

Las primeras intervenciones a evaluar son monocomponentes, se enfocan en la administración de nutracéuticos o la promoción de la salud física, las demás tienen un enfoque multicomponente, las cuales se basan en el control y modificación de factores de riesgo tales como la hipertensión, sobrepeso, etc. Además, se enfoca en cambios de estilo de vida, sobretodo en el hábito alimenticio y deportivo. Este enfoque busca potenciar la interacción social de los pacientes (Espinosa, 2016a).

Otro de los objetivos de esta terapia es retrasar la pérdida de autonomía e institucionalización, por lo tanto, se puede definir que las causas más importantes para un deterioro de mayor rapidez sea un medio pobre en estímulo y una actitud sobreprotectora por parte del cuidador principal. La terapia se enfoca en desarrollar la memoria procedimental, la cual está directamente relacionada con el aprendizaje y el mantenimiento de patrones motores, en esencia se realiza una práctica y repetición de las tareas. Los

pacientes pueden recuperar cierto nivel de independencia en actividades (Espinosa, 2016a).

Además, existen otros programas con una estructura definida, colocando al paciente como el centro del diseño, siempre respetando los deseos y necesidades. La musicoterapia se centra en usar la música con el fin de estimular las capacidades de la persona, sobre todo cognitiva, emocional y social. Puede ser empleada de manera activa, tocando instrumentos o realizando ejercicios que generen sonidos musicales, o de manera pasiva, reproduciendo música de fondo mientras se realizan distintas actividades. Sin embargo, no existen estudios sobre el mantenimiento de los distintos beneficios a largo plazo una vez concluida la terapia musical (Espinosa, 2016a).

La terapia de manejo conductual puede ser empleado para el manejo de las actitudes y conductas que tienen los pacientes frente a los distintos estímulos, de tal manera que, si se conocen los estímulos causantes de una respuesta no apropiada, esta puede modificarse y por lo tanto mostrar una mejoría en su respuesta conductual (Espinosa, 2016b). También puede emplearse terapia de orientación de la realidad, que consiste en presentar información con puntos exactos de orientación, tales como el día, la hora o el clima, buscando una mejor integración del paciente a su entorno. Esta estrategia puede emplearse junto a la terapia del recuerdo, que se basa en utilizar los recuerdos más consolidados y de esta manera brindar claves vitales para que los pacientes recuerden su vida (Martínez & T, 2005).



### 3.RESULTADOS

#### 3.1 Descripción de la población:

Para el presente estudio se recopiló una muestra de 2367 historias clínicas del Hospital de Atención Integral del Adulto Mayor atendidos en el periodo de 2018 a 2020. Del total de la población 7 de cada 10 usuarios pertenecen al sexo femenino. Además, presentaron una media de edad de 67 años en mujeres, con un máximo de 102 y un mínimo de 65 años.

En el caso del sexo masculino, se registró una media de 84 años, con un máximo de 102 y un mínimo de 68 años. Con respecto al lugar de residencia, 9 de cada 10 usuarios residen en la ciudad de Quito. (tabla 3).

Tabla 2

Características demográficas de la población

Variable	Escala	N	(%)
Genero	Mujeres	1680	71
	Hombres	687	29
Edad	Mujeres	Media: 67	
	Hombres	Media: 84	
Lugar de residencia	Quito	2178	92
	Aledaños*	189	8

Nota. Aledaños\* fuera del catón Quito

En cuanto a la Enfermedad de Alzheimer 527 historias clínicas presentan diagnóstico de Demencia en la Enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío (CIE 10: F00.1) Demencia en la Enfermedad de Alzheimer de tipo mixto (CIE 10: F00.2). Enfermedad de Alzheimer (CIE 10 G30), Enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío (CIE 10 G301), Otros tipos de Enfermedad de Alzheimer (CIE10 G308) y Enfermedad de Alzheimer no especificada (CIE 10 G 309). Se eliminaron 170 pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión designados. La prevalencia de la enfermedad de Alzheimer en el Hospital de Atención Integral del Adulto Mayor es de 22.26% (ver tabla 3).

Con respecto a los factores de riesgo se recopiló un total de 2021 pacientes con hipertensión arterial (CIE 10: I10) resultando en que 8 de cada 10 personas presenta este diagnóstico, siendo este el más prevalente en el estudio con un valor de 61.5 % En cuanto a la diabetes mellitus tipo 2 (CIE 10: E.14) un total de 494 pacientes manifestaron esta enfermedad, representando el segundo factor de riesgo más prevalente con un valor de 29.41%. Para dislipidemia (CIE 10: E78.5) un total de 49 pacientes, colocándose como el factor con menor prevalencia dentro del hospital con un valor de 5.12%. Finalmente, el Trauma Cráneo Encefálico (CIE10: S.06) se registró en 74 pacientes ubicándose como el tercer factor de riesgo más prevalente con un valor de 14.04%. (ver tabla 3)

Tabla 3 – Factores de riesgo y prevalencia

Factor de riesgo	Escala	N	(%)	Prevalencia
Hipertensión Arterial	presente	2021	85,38	61.5
	ausente	346	14,67	
Diabetes Mellitus	presente	494	2087,00%	29.41
	ausente	1873	79,12	
dislipidemia	presente	49	2,07	5.12
	ausente	2322	97,93	
Trauma Craneo Encefálico	presente	74	3,12	14.04
	ausente	2293	96,88	
Enfermedad de Alzheimer	Presente	527	22.26	22.26
	eliminados	170		
	Ausente	1840	77,73	

Para el cálculo de la prevalencia de la EA en el Hospital de Atención Integral del adulto mayor se usó la siguiente fórmula:

$$f = \frac{\text{casos de EA}}{\text{total de la muestra}} \times 100$$

En cuanto a cada factor de riesgo

$$f = \frac{\text{casos con factor de riesgo}}{\text{total de casos con EA}} \times 100$$

## ESTADISTICA:

## Análisis Estadístico

- **Asociación de Enfermedad de Alzheimer e Hipertensión Arterial en pacientes usuarios de Hospital de Atención Integral del Adulto Mayor en el periodo enero 2018 a diciembre 2020.**

La distribución Chi Cuadrado tiene un p valor calculado menor a 0.001 por lo tanto la variable Enfermedad de Alzheimer es dependiente de la variable Hipertensión Arterial. Con un coeficiente V de Cramer de 0.071 se concluye que: el nivel de asociación entre ambas variables es bajo (ver tabla 5).

Tabla 4 – Asociación de la Enfermedad de Alzheimer con la presencia de hipertensión arterial.

PACIENTES CON HIPERTENSIÓN & ENFERMEDAD DE ALZHEIMER				
		NO HTA	SI HTA	TOTAL
SI	EA	31	326	357
NO		315	1695	2010
TOTAL		346	2021	2367

- **Asociación de Enfermedad de Alzheimer y Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes usuarios de Hospital de Atención Integral del Adulto Mayor en el periodo enero 2018 a diciembre 2020.**

La distribución Chi Cuadrado tiene un p valor calculado menor a 0.001 por lo tanto la variable Enfermedad de Alzheimer es dependiente de la variable Diabetes Mellitus tipo 2. Con un coeficiente V de Cramer de 0.234 se concluye que: el nivel de asociación entre ambas variables es bajo (ver tabla 5).

Tabla 5 – Asociación de la Enfermedad de Alzheimer con la presencia de diabetes mellitus tipo 2.

<b>PACIENTES CON DIAMETES MELLITUS &amp; ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</b>				
		NO DM	SI DM	TOTAL
NO	EA	1671	339	2010
SI		202	155	357
TOTAL		1873	494	2367

- **Asociación de Enfermedad de Alzheimer y Dislipidemia en pacientes usuarios de Hospital de Atención Integral del Adulto Mayor en el periodo enero 2018 a diciembre 2020.**

La distribución Chi Cuadrado tiene un p valor calculado menor a 0.001 por lo tanto la variable Enfermedad de Alzheimer es dependiente de la variable

Dislipidemia. Con un coeficiente V de Cramer de 0.163 se concluye que: el nivel de asociación entre ambas variables es bajo (ver tabla 6).

Tabla 6 – Asociación de la Enfermedad de Alzheimer con la presencia de dislipidemia.

<b>PACIENTES CON DISLIPIDEMIA &amp; ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</b>				
		NO DISLIPIDEMIA	SI DISLIPIDEMIA	TOTAL
NO	EA	1988	22	2010
SI		330	27	357
TOTAL		2318	49	2367

- **Asociación de Enfermedad de Alzheimer y Trauma Craneo Encefálico en pacientes usuarios de Hospital de Atención Integral del Adulto Mayor en el periodo enero 2018 a diciembre 2020.**

La distribución Chi Cuadrado tiene un p valor calculado menor a 0.001 por lo tanto la variable Enfermedad de Alzheimer es dependiente de la variable Trauma Cráneo Encefálico. Con un coeficiente V de Cramer de 0.331 se concluye que: el nivel de asociación entre ambas variables es bajo (ver tabla 7).

Tabla 7 – Asociación de la Enfermedad de Alzheimer con la presencia de trauma cráneo encefálico.

<b>PACIENTES CON TRAUMA CRANEOENCEFÁLICO &amp; ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</b>				
		<b>NO TCE</b>	<b>SI TCE</b>	<b>TOTAL</b>
<b>NO</b>	<b>EA</b>	1996	14	2010
<b>SI</b>		297	60	357
<b>TOTAL</b>		2293	74	2367

- **Asociación de Enfermedad de Alzheimer, Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes usuarios de Hospital de Atención Integral del Adulto Mayor en el periodo enero 2018 a diciembre 2020.**

La distribución Chi Cuadrado tiene un p valor calculado menor a 0.001 por lo tanto la variable Enfermedad de Alzheimer es dependiente de las variables Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus tipo 2. Con un coeficiente V de Cramer de 0.56, por lo tanto, se concluye que: el nivel de asociación entre ambas variables es moderado (ver tabla 8).

Tabla 8 – Asociación de la Enfermedad de Alzheimer con la presencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus 2.

<b>PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL MÁS DIABETES MELLITUS &amp; ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</b>						
		SI HTA	SI DM2	AMBOS	NINGUNO	TOTAL
NO	EA	1671	315	24	0	2010
SI		189	18	137	13	357
TOTAL		1860	333	161	13	2367

- **Asociación de Enfermedad de Alzheimer, Hipertensión Arterial y Dislipidemia en pacientes usuarios de Hospital de Atención Integral del Adulto Mayor en el periodo enero 2018 a diciembre 2020.**

La distribución Chi Cuadrado tiene un p valor calculado menor a 0.001 por lo tanto la variable Enfermedad de Alzheimer es dependiente de las variables Hipertensión Arterial y Dislipidemia. Con coeficiente V de Cramer de 0.17, por lo tanto, se concluye que: el nivel de asociación entre ambas variables es leve (ver tabla 9).



Tabla 9 – Asociación de la Enfermedad de Alzheimer con la presencia de hipertensión arterial y dislipidemia

<b>PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL MÁS DISLIPIDEMIA &amp; ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</b>						
		SI HTA	SI DISLIPIDEMIA	AMBOS	NINGUNO	TOTAL
NO	EA	1676	3	19	312	2010
SI		302	3	24	28	357
TOTAL		1978	6	43	340	2367

- **Asociación de Enfermedad de Alzheimer, Hipertensión Arterial y Trauma Cráneo Encefálico en pacientes usuarios de Hospital de Atención Integral del Adulto Mayor en el periodo enero 2018 a diciembre 2020.**

La distribución Chi Cuadrado tiene un p valor calculado menor a 0.001 por lo tanto la variable Enfermedad de Alzheimer es dependiente de las variables Hipertensión Arterial y Trauma Cráneo Encefálico. Con un coeficiente V de Cramer de 0.344 se concluye que: el nivel de asociación entre ambas variables es bajo (ver tabla 10).

Tabla 10 – Asociación de la Enfermedad de Alzheimer con la presencia de hipertensión arterial y trauma cráneo encefálico.

<b>PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL MÁS TRAUMA CRANEO ENCEFÁLICO &amp; ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</b>						
		SI HTA	SI TCE	AMBOS	NINGUNO	TOTAL
NO	EA	1692	1	13	314	2010
SI		280	14	46	17	357
<b>TOTAL</b>		<b>1972</b>	<b>15</b>	<b>59</b>	<b>331</b>	<b>2367</b>

- **Asociación de Enfermedad de Alzheimer, Diabetes Mellitus tipo 2 y Dislipidemia en pacientes usuarios de Hospital de Atención Integral del Adulto Mayor en el periodo enero 2018 a diciembre 2020.**

La distribución Chi Cuadrado tiene un p valor calculado menor a 0.001 por lo tanto la variable Enfermedad de Alzheimer es dependiente de las variables Diabetes Mellitus tipo 2 y Dislipidemia. Con un coeficiente V de Cramer de 0.282 se concluye que el nivel de asociación entre las variables es bajo (ver tabla 11).

Tabla 11 – Asociación de la Enfermedad de Alzheimer con la presencia de diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia.

<b>PACIENTES CON DIABETES MELLITUS MÁS DISLIPIDEMIA &amp; ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</b>						
		SI DM	SI DIS	AMBOS	NINGUNO	TOTAL
NO	EA	336	19	3	1652	2010
SI		140	12	15	190	357
TOTAL		476	31	18	1842	2367

- **Asociación de Enfermedad de Alzheimer, Diabetes Mellitus tipo 2 y Trauma Craneo Encefálico en pacientes usuarios de Hospital de Atención Integral del Adulto Mayor en el periodo enero 2018 a diciembre 2020.**

La distribución Chi Cuadrado tiene un p valor calculado menor a 0.001 por lo tanto la variable Enfermedad de Alzheimer es dependiente de las variables Diabetes Mellitus tipo 2 y Trauma Cráneo Encefálico. Con un coeficiente V de Cramer de 0.395 se concluye que el nivel de asociación entre las variables es bajo (ver tabla 12).

Tabla 12 -- Asociación de la Enfermedad de Alzheimer con la presencia de diabetes mellitus tipo 2 y trauma cráneo encefálico.

		PACIENTES CON DIABETES MELLITUS MÁS TRAUMA CRANEO ENCEFÁLICO & ENFERMEDAD DE ALZHEIMER				
		SI DM	SI TCE	AMBOS	NINGUNO	TOTAL
NO	EA	337	12	2	1659	2010
SI		132	37	23	165	357
TOTAL		469	49	25	1824	2367

- **Relación de los factores de riesgo con la Enfermedad de Alzheimer**

En el siguiente gráfico se detallan la relación entre las distintas variables del estudio según los datos obtenidos con la prueba chi cuadrado y el coeficiente V de Cramer. Como se detalló en los resultados anteriores, todas las variables guardan relación unas a otras, variando en el nivel de intensidad. A pesar de que todas las variables por sí solas tienen un nivel de dependencia entre bajas a moderadas, se observa que la dislipidemia mantiene una relación más estrecha con la enfermedad de Alzheimer. Además, se observa que la presencia de dos factores de riesgo en conjunto, hipertensión y diabetes mellitus 2, presentan el nivel de asociación más alto con la EA de entre todo el conjunto de factores de riesgo (ver figura 3).

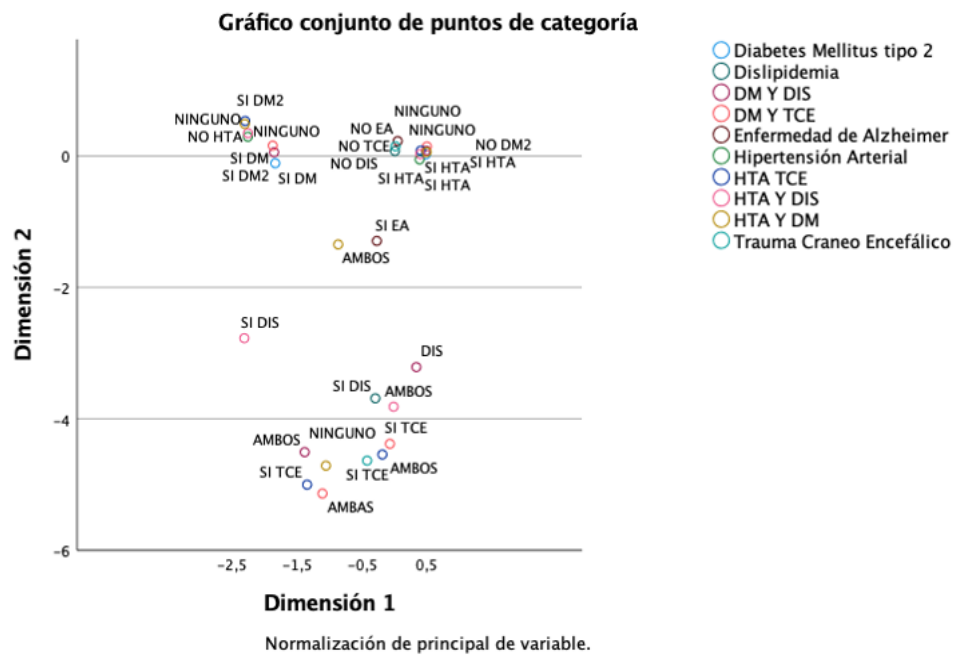


Figura 3: Nivel de intensidad de la relación de factores de riesgo con la Enfermedad de Alzheimer.

- **Errores detectados en la base de datos proporcionada por el Hospital de Atención Integral del Adulto Mayor**

La enfermedad de Alzheimer representa el 60% de todas las demencias, por lo que se esperaría un alto grado de registro a nivel de una institución especialidad en la atención del adulto mayor. Sin embargo, se detectaron muchas falencias en torno a la toma de información para la realización de historias clínicas.

Uno de los principales errores encontrados fue la falta de datos de filiación en las historias clínicas, a pesar de que en la bibliografía se demuestra que el nivel de escolaridad, el estado nutricional, el estado marital y el hábito tabáquico pueden ser factores de riesgo, no se encuentran registrados dentro de la historia clínica. Otro de los puntos más importantes es el subregistro de la

enfermedad, que se evidencia en la falta de pacientes registrados en la población del hospital, y falta de estatificación de esta, lo que no permite llevar un seguimiento adecuado sobre el desarrollo de la enfermedad.

## 4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- **Discusión**

Según la OMS para el año 2015 a nivel mundial la demencia afectaba a 47 millones de personas; alrededor del 5 % de la población mundial de edad avanzada y se prevee que esta cifra aumente a 75 millones para el 2030 y 132 millones para el 2050. Estudios recientes calculan una incidencia del 9.9; es decir cada 3 segundos existe un nuevo caso en el mundo (OMS, 2021).

En España la prevalencia de rodea 1.07% en pacientes de 65 a 69 años, 3,4% en los 70-74 años, 6.9% en los 75-79 años, 12.1% en 80-84 años, 20.1% en los 85 a 89 años y del 39.2% en los mayores a 90 años (MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL DE ESPAÑA, 2019).

Según reportes se establece que la prevalencia de síndrome demencial en América Latina y Caribe es alta. Ya que acorde con datos estadísticos entre 6 y 6,5 de cada 100 adultos de 60 años o mas sufren de esta patología. Se estima que entre el 2001 y 2040 en los países del cono Sur tales como Argentina y Chile, exista un posible incremento en el registro de esta enfermedad entre un 134% a un 146% lo que posicionaría a América Latina como la región con mayor registro de estos casos a nivel mundial. Se espera un incremento en la cifra de diagnostico de síndrome demencial a 4,1 millones para el 2020 y a 9,1 millones aproximadamente en el 2040 (Llibre Rodríguez & Gutiérrez Herrera, 2014b).

El único estudio de relevancia en Ecuador es el estudio FARYPDEA donde se encontró una prevalencia del 35% en la provincia de pichincha (Salazar Uribe, 2012). En el presente estudio se calculó en 22.26%, este valor es bastante inferior al referido a nivel mundial a causa de la falta de datos a nivel nacional.

En cuanto a los factores de riesgo, a nivel mundial según el US Census Bureau International en los pacientes con EA la hipertensión se presenta en el 8.9%, en el estudio de Barnes & Yaffe en el 2011 (Barnes & Yaffe, 2011). En nuestro caso se describe una prevalencia del 61.5%, valor lejano al descrito en la bibliografía. En la encuesta ENSANUT 2021 la prevalencia de HTA fue de 9.3% entre las personas de 18 a 19 años. Según la encuesta SABE II realizada en el 2010 la prevalencia en adultos mayores a 60 años es de 44% (Ministerio de Salud Pública, 2020).

En 5 estudios longitudinales revisados por Patterson et al, en 2007 reportan que existe una asociación entre la EA y HTA mencionan que cuando los valores de presión arterial sistólica están entre 140 y 180 mmHg al igual que, con presión arterial diastólica menor a 65 es decir, que hay un aumento del riesgo cuando la presión arterial sistólica es alta y cuando la diastólica es baja (Hersi et al., 2017).

El metaanálisis titulado "Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable?" realizado por Serrano- Pozo & Growdon en México concluye que la presión arterial elevada en la edad adulta aumenta el riesgo de EA, al contrario, en los adultos mayores la presión arterial baja es considerada un factor de riesgo. Esta tendencia se ha observado en varios estudios tanto de cohorte como longitudinales. Se describe que un debut hipertensivo en personas de 80- 90 años podría ser un factor protector porque la asociación entre la disminución del metabolismo en pacientes geriátricos y la disminución de la presión arterial con la cantidad el flujo cerebral disponible predisponiendo así un cuadro demencial (Serrano- Pozo & Growdon, 2019).



Otro metaanálisis bajo el nombre de **Alzheimer disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers** realizado por Reitz en el 2011 describe estudios observacionales realizados en personas con hipertensión arterial diagnosticada entre los 40 a 60 años para medir la asociación con deterioro cognitivo pasado los 60 años han sido relativamente consistentes. Se han realizado estudios randomizados que evalúan el impacto de la medicación antihipertensiva comparada con placebo en pacientes con deterioro cognitivo y se evidenció una disminución del riesgo de un 55% aquellos que usaban nitrendipino solo o asociado a enalapril, hidroclorotiazida. En otro estudio dentro del mismo metanálisis se evidenció una reducción del riesgo del 12% en pacientes con perindopril (Reitz et al., 2011).

La mayoría de estudios concluyen que la relación entre la HTA como factor de riesgo para la EA no es consistente. Ya que algunos demuestran la asociación existente entre ambas variables y en otros no. Contrastando los hallazgos en el presente estudio con los datos en la literatura podemos concluir QUE si bien mediante la prueba chi cuadrado se evidenció que, si existe una asociación entre la HTA y la EA, el grado de asociación 52 cuantificado por el coeficiente  $\chi^2$  de Crammer indicó que es bajo, es decir, que el nivel de asociación no es estadísticamente significativa.

En cuanto a la Dislipidemia, la mayoría de los estudios indican que su relación con la EA no está lo suficientemente comprobada sin embargo, se ha demostrado un efecto nocivo enlazado con cierta predisposición en genes involucrados en el metabolismo y transporte del colesterol al igual que con los genes de EA como el de APOE. Sin embargo, como se describe en el mismo metaanálisis realizado por Reitz en el 2011, la asociación entre dislipidemia y el riesgo de EA concluyen que no existe beneficio en el tratamiento con las estatinas.

Por otro lado, Reitz menciona que en estudios experimentales que el colesterol elevado en las membranas es un factor protector ya que inhibe la pérdida de la integridad de la membrana y así evitar la citotoxicidad amiloide. (Reitz et al., 2011). En el presente estudio existe una asociación positiva entre la EA y la dislipidemia pero con un valor de 0.6, traducido a que existe una mínima asociación. Recomendamos la realización de más estudios para determinar si existe relación entre la dislipidemia y la EA. Durante el estudio se propuso identificar si aumenta la asociación positiva al adicionar otro factor de riesgo, es así que al exhibir HTA y dislipidemia resultando en un leve aumento, esto nos permite concluir que el grado de asociación se mantiene incluso de manera grupal.

La Diabetes Mellitus Tipo 2 actualmente afecta a más de 180 millones de personas alrededor del mundo. Esto en relación con el aumento de la población envejecida, obesidad y el sedentarismo. La gente que padece esta patología presenta trastornos cognitivos en distintos grados. Se desconocen los factores cognitivos que favorecen a la progresión a demencia, pero se estima que la tasa de desarrollo es de aproximadamente el 30% (Ciudin, 2016).

El cerebro es el principal consumidor de glucosa en el cuerpo humano, aproximadamente utiliza dos tercios de total. Además la insulina es la encargada de regular el apetito y los niveles de glucosa a nivel cerebral, esto debido a que cuenta con receptores tanto a nivel periférico como central, sobretodo en estructuras como la corteza cerebral, hipocampo, hipotálamo y bulbo olfatorio (Jagua Gualdrón & Ávila Ávila, 2007).

La diabetes junto a la enfermedad de Alzheimer se ha denominado como Diabetes tipo 3, ya que ambos cuadros comparten mecanismos de daño a nivel de la señalización de la insulina cerebral. De esta manera, a partir del estudio Rotterdam 16, quien fue el primero en señalar que la DM se comportac como un factor de riesgo asociado a la aparición y desarrollo de EA, se ha propuesto a la insulinoresistencia como el precursor de varios cambios a nivel molecular, dando como resultado daños en la síntesis y degradación del amiloide beta, además, hiperfosforilación de la proteína TAU, aumento del estrés oxidativo e inflamación cerebral. Todos estos cambios llevan a la neurodegeneración y muerte celular (Mejia Arango & Zuñiga Gil, 2011). Varias revisiones sistemáticas reportadas por Biessels, detallan una relación estadísticamente significativa entre la EA y la DM (Biessels et al., 2006).

La presencia de DMII ya constituye un factor de riesgo para el desarrollo de EA, debido a que comparten mecanismos similares en cuanto a su fisiopatología, por lo que no se diferencian los dos procesos. Siguiendo los lineamientos de estudios previos se consideró la presencia de DM como factor de riesgo para el desarrollo y progresión de la EA. En el presente estudio se encontró que existe una relación entre ambas enfermedades obteniendo un p valor menor a 0.001, con un coeficiente de Cramer de 0,234, lo que quiere decir que presenta un nivel bajo de asociación. Cabe mencionar que al momento de agregar la suma de los factores de riesgo en primera instancia con la DM2 si bien el nivel de asociación en el análisis con chi cuadrado se mantiene, el grado de asociación aumenta a 0.55 lo que significa que es moderado, si lo sumamos con dislipidemia este disminuye a 0.17 y con TCE el grado de asociación asciende a 0,34, indicando que a pesar de que exista una relación entre ambas variables con la EA, la relación no llega a ser lo suficientemente fuerte para determinar que la aparición y desarrollo de EA es influenciado por estos factores. Estos resultados difieren de lo presentado en estudios previos debido a la falta de registro observado en la presente investigación.

Estudios recientes han considerado al trauma craneoencefálico como factor de riesgo para la EA. Se indica que la presencia de un solo evento aumenta el riesgo de desarrollo de EA de 4 a 5 veces (Martínez & T, 2006). El mecanismo de lesión no está ampliamente descrito, se ha registrado que las personas portadoras del alelo E4, presentan una menor respuesta después del evento traumático, lo que aumenta el riesgo y predispone al desarrollo de demencias. Este riesgo se ve incrementado de manera significativa en el caso de traumas crónicos, como sucede en el caso de los boxeadores (Falcón, 2020).

En la población de estudio se obtuvo una prevalencia del 14%, con un total de 60 personas con al menos un antecedente de un evento traumático. A pesar de que, si existe una relación entre ambas variables, el nivel de asociación no es fuerte. Sin embargo, si combinamos de las dos variables descritas en la bibliografía como factores de riesgo para EA, en este caso DM y TCE, se considera un incremento en el riesgo de desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Así mismo se asoció a diabetes con dislipidemia. Si bien si se encontró una asociación con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, el nivel de esta relación es bajo. Por lo tanto, en nuestra investigación se pudo determinar que los factores de riesgo de manera individual tienen el mismo impacto para el desarrollo de EA, como de manera grupal. Se debe recalcar que debido a la deficiencia en la recolección de datos de las historias clínicas, los resultados obtenidos no concuerdan con la bibliografía mencionada.

- **Conclusiones:**

Los factores de riesgo revisados en este trabajo no presentan el grado de asociación suficiente para ser considerado un factor de riesgo perse.

La prevalencia de EA en el Hospital del Adulto mayor es de 22. 26%, esta cifra no se puede extrapolar a la población de Quito ya que el tamaño es muy reducido

La DM2 es la variable con mayor grado de asociación para la EA cuando es probada sola.

La variable con menor grado de asociación es la HTA.

La coexistencia de DM2 con HTA presenta el mayor grado de asociación en comparación con todas las variables estudiadas en el presente estudio

El nivel de información a nivel nacional en relación a la EA es limitado en comparación con la información descrita en otros países como EEUU o España.

Se requiere mejorar la toma de datos en la historia clínica de Enfermedad de Alzheimer sobretodo en relación a los factores de riesgo descrito en la bibliografía. Esto podría generar un impacto beneficioso al momento de realizar estudios a futuro en esta área.

## 5. Recomendaciones

Mejorar los registros en relación con la EA en cuanto a su diagnóstico, tratamiento y datos epidemiológicos a nivel nacional. Basándose en que la EA es una enfermedad con alta prevalencia en los adultos mayores. Además, es necesario tomar en consideración que a nivel nacional no existen estudios que permitan conocer la realidad actual.

Durante la revisión se encontró que muchas de las historias clínicas no contaban con la información completa. Se sugiere implementar una historia clínica geriátrica completa que describa de forma amplia los datos de filiación, antecedentes clínicos, quirúrgicos, familiares, motivo de consulta, examen físico y valoración geriátrica integral ya que es indispensable para un diagnóstico certero, manejo y tratamiento adecuado e integral del paciente.

Manejar de presión arterial dentro de valores menores a 140/90 mmHg, glucosa basal inferior a 100 mg/dL, cifras de colesterol inferiores a 200 mg/dL, triglicéridos menores a 150 mg/dL junto con estilo de vida saludable, son medidas recomendables para prevenir la EA.

## REFERENCIAS

- Alpizar-Quesada, C. L., & Morales-Alpizar, C. (2003). La enfermedad de Alzheimer y los inhibidores de la colinesterasa. *Acta Médica Costarricense*, 45(2), 50-56.
- American Psychiatric Association (Ed.). (2014). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5*. American Psychiatric Publishing.
- Armstrong, R. (2019). Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathologica*, 2(57), 87-105.
- Artigas, F. (2011). ¿Antidepresivos glutamatérgicos? Las sorprendentes propiedades antidepresivas de la ketamina. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental - Journal of Psychiatry and Mental Health*, 4(4), 183-186.  
<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2011.07.002>
- Atri, A. (2019). The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum. *Medical Clinics of North America*, 103(2), 263-293.  
<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.009>
- Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*, 10(9), 819-828.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70072-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70072-2)
- Bermejo, P., & Martín-Aragón, S. (2008). Enfermedad de Alzheimer. La nutrición como factor protector. *Farmacia Profesional*, 22(5), 54-58.
- Bernal-Pacheco, O. (2009). *Consecuencias neuropsiquiátricas del trauma craneoencefálico*. 10.

- Biessels, G. J., Staekenborg, S., Brunner, E., Brayne, C., & Scheltens, P. (2006). Risk of dementia in diabetes mellitus: A systematic review. *The Lancet Neurology*, 5(1), 64-74. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70284-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70284-2)
- Bird, T., Hh, A., & Ra, P. (2018). *Alzheimer Disease Overview*. 12.
- Calabrò, M., Rinaldi, C., Santoro, G., Crisafulli, C., & Department of Biomedical and Dental Sciences and Morphofunctional Imaging, University of Messina, Italy. (2021). The biological pathways of Alzheimer disease: A review. *AIMS Neuroscience*, 8(1), 86-132. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2021005>
- Ciudin, A. (2016). Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad de Alzheimer: Una relación para no olvidar. *Endocrinología y Nutrición*, 63(5), 191-193. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2015.12.004>
- Coque, M., & Paola, E. (2018). *El Alzheimer en el Adulto mayor y el cuidado intrafamiliar en el Hospital del Instituto del Seguro Social del Cantón Latacunga*. <https://repositorio.uta.edu.ec:8443/jspui/handle/123456789/28562>
- Crous-Bou, M., Minguillón, C., Gramunt, N., & Molinuevo, J. L. (2017). Alzheimer's disease prevention: From risk factors to early intervention. *Alzheimer's Research & Therapy*, 9(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0297-z>
- Custodio, N. (2018). Los nuevos criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer no dependen de los síntomas clínicos. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 81(2), 55. <https://doi.org/10.20453/rnp.v81i2.3330>



- Custodio, N., Montesinos, R., & Alarcón, J. O. (2019). Evolución histórica del concepto y criterios actuales para el diagnóstico de demencia. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 81(4), 235. <https://doi.org/10.20453/rnp.v81i4.3438>
- Da Silva Rodrigues, C. Y., Carvalho Figueiredo, P. A., Ramos Frausto, V. M., Da Silva Rodrigues, C. Y., Carvalho Figueiredo, P. A., & Ramos Frausto, V. M. (2019). La depresión y su influencia en los cambios neuropsicológicos del adulto mayor con trastorno neurocognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer. *CES Psicología*, 12(1), 69-79. <https://doi.org/10.21615/cesp.12.1.6>
- Delacourte, A. (2002). Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. *EMC - Tratado de Medicina*, 6(4), 1-11. [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(02\)70234-1](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(02)70234-1)
- DeTure, M. A., & Dickson, D. W. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 14(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>
- Donoso, A. (2003). La enfermedad de Alzheimer. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 41, 13-22. <https://doi.org/10.4067/S0717-92272003041200003>
- Edwards III, G. (2019a). Modifiable Risk Factors for Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*.
- Edwards III, G. (2019b). Modifiable Risk Factors for Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*.
- Escalas FAST y GDS: formas de gradación del Alzheimer.* (2020). <https://blog.fpmaragall.org/escala-fast>

- Espinosa, N. R. (2016a). *Tratamientos farmacológicos y no farmacológicos del deterioro cognitivo y los síntomas neuropsiquiátricos*. 18.
- Espinosa, N. R. (2016b). *Tratamientos farmacológicos y no farmacológicos del deterioro cognitivo y los síntomas neuropsiquiátricos*. 18.
- Falcón, J. C. E. (2020). Factores de riesgo asociados a pacientes con enfermedad de Alzheimer y sus cuidadores principales. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 36(1), Article 1.  
<http://www.revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/1138>
- Fernández, C. C. (2008). *Traumatismos craneoencefálicos*. 11.
- Fleminger, S., Oliver, D. L., Lovestone, S., Rabe-Hesketh, S., & Giora, A. (2003). Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: The evidence 10 years on; a partial replication. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(7), 857-862.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.74.7.857>
- Francisco Javier Barrera López, Esteban Antonio López Beltrán, Natalia, Baldivieso Hurtado, Itzel Valeria Maple Álvarez, María Antonia López-Moraila, & Luis Manuel Murillo-Bonilla. (2018). *Diagnóstico Actual de la Enfermedad de Alzheimer*. 2, 57-73.  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.1287738>
- Grossberg, G. T., & Desai, A. K. (2003). Management of Alzheimer's Disease. *The Journals of Gerontology: Series A*, 58(4), M331-M353.  
<https://doi.org/10.1093/gerona/58.4.M331>
- Hersi, M., Quach, P., Wang, M.-D., Gomes, J., Gaskin, J., & Krewski, D. (2017). Systematic reviews of factors associated with the onset and progression

- of neurological conditions in humans: A methodological overview. *NeuroToxicology*, 61, 12-18. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.06.017>
- Hickman, R. (2016). Alzheimer Disease and its Growing Epidemic: Risk Factors, Biomarkers and the Urgent Need for Therapeutics. *HHS Public Access*, 34(4), 941-953.
- INEC. (2009). *Encuesta Salud, Bienestar Y Envejecimiento, SABE 2009*.
- Jagua Gualdrón, A., & Ávila Ávila, V. (2007). INSULINA Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: UNA DIABETES TIPO 3? *Revista de la Facultad de Medicina*, 55(1), 66-70.
- Kumar, A., Sidhu, J., Goyal, A., & Tsao, J. (2018). *Alzheimer Disease*. [https://europepmc.org/article/NBK/nbk499922#\\_article-17423\\_s5](https://europepmc.org/article/NBK/nbk499922#_article-17423_s5)
- Llibre Rodríguez, J., & Gutiérrez Herrera, R. F. (2014a). Demencias y enfermedad de Alzheimer en América Latina y el Caribe. *Revista Cubana de Salud Pública*, 40(3), 378-387.
- Llibre Rodríguez, J., & Gutiérrez Herrera, R. F. (2014b). Demencias y enfermedad de Alzheimer en América Latina y el Caribe. *Revista Cubana de Salud Pública*, 40(3), 378-387.
- López-Álvarez, J., & Agüera-Ortiz, L. F. (2015). *Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: Una visión desde la psicogeriatría*. 12.
- Martínez, P., & T, V. (2005). El tratamiento no farmacológico del síndrome demencial en la atención primaria de salud. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 21(3-4), 0-0.

Martínez, P., & T, V. (2006). Demencias: Su enfoque diagnóstico. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 22(4), 0-0.

Mayo Clinic. (2019). *Enfermedad de Alzheimer—Síntomas y causas*.  
<https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/alzheimers-disease/symptoms-causes/syc-20350447>

Mejía Arango, S., & Zuñiga Gil, C. (2011). DIABETES MELLITUS COMO FACTOR DE RIESGO DE DEMENCIA EN LA POBLACIÓN ADULTA MAYOR MEXICANA. *Revista de neurologia*, 53(7), 397-405.

Ministerio de Salud de España. (2009). Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. *Ministerio de Salud de España*.  
<https://portal.guiasalud.es/gpc/guia-de-practica-clinica-sobre-la-atencion-integral-a-las-personas-con-enfermedad-de-alzheimer-y-otras-demencias/>

Ministerio de Salud Pública. (2020). *Encuesta STEPS Ecuador 2018*. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/10/INFORME-STEPS.pdf>

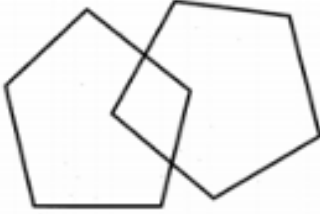
MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL DE ESPAÑA. (2019). *Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023)*. MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL CENTRO DE PUBLICACIONES.  
[https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan\\_Integral\\_Alzheimer\\_Octubre\\_2019.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf)

- National Institute of Neurological Disorders and Strokes. (2016). *Alzheimer's Disease Information Page | National Institute of Neurological Disorders and Stroke*. <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Alzheimers-Disease-Information-Page>
- Newcombe, E. A., Camats-Perna, J., Silva, M. L., Valmas, N., Huat, T. J., & Medeiros, R. (2018). Inflammation: The link between comorbidities, genetics, and Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, *15*(1), 276. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1313-3>
- Niu, H., Álvarez-Álvarez, I., Guillén-Grima, F., & Aguinaga-Ontoso, I. (2017). Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: Metaanálisis. *Neurología*, *32*(8), 523-532. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.016>
- OMS. (2021, abril 8). *Demencia*. Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- OMS | *Factores de riesgo*. (2013). WHO; World Health Organization. [https://www.who.int/topics/risk\\_factors/es/](https://www.who.int/topics/risk_factors/es/)
- Parekh Ranna. (2019). *What Is Alzheimer's Disease?* <https://www.psychiatry.org/patients-families/alzheimers/what-is-alzheimers-disease>
- Pedraza, O. L., Salazar, A. M., Sierra, F. A., Soler, D., Castro, J., Castillo, P., Hernández, A., & Piñeros, C. (2016). *Confiabilidad, validez de criterio y discriminante del Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test, en un grupo de adultos de Bogotá*. *41*, 8.

- Ramos-Cejudo, J., Wisniewski, T., Marmar, C., Zetterberg, H., Blennow, K., de Leon, M. J., & Fossati, S. (2018). Traumatic Brain Injury and Alzheimer's Disease: The Cerebrovascular Link. *EBioMedicine*, 28, 21-30.  
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.01.021>
- Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 7(3), 137-152.  
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.2>
- Ricardo Allegri, Raul Arizaga, & Claudia Bavec. (2011). *Enfermedad de Alzheimer. Guía de práctica clínica*. <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-pdf-S185300281170026X>
- Salazar Uribe, J. (2012). FACTORES DE RIESGO Y PREVALENCIA DE LA DEMENCIA Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN PICHINCHA-ECUADOR (ESTUDIO FARYPDEA). *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*, 37, 49-54.
- Serrano-Pozo, A., & Growdon, J. H. (2019). Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable? *Journal of Alzheimer's Disease*, 67(3), 795-819.  
<https://doi.org/10.3233/JAD181028>
- Silva, M., De Mello, C., Viera, L., Cruz, L., Braga, K., & Das Graças, M. (2019a). Alzheimer's disease: Risk factors and potentially protective measures. *Journal of Biomedical Science*, 26.
- Silva, M., De Mello, C., Viera, L., Cruz, L., Braga, K., & Das Graças, M. (2019b). Alzheimer's disease: Risk factors and potentially protective measures. *Journal of Biomedical Science*, 26.

## **ANEXOS**

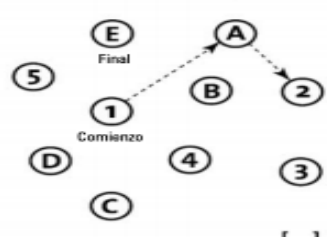
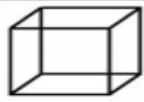

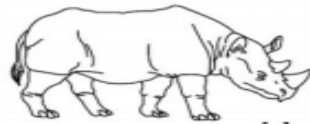
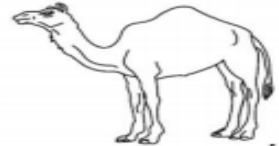
## 1. Estado Mental Mínimo de Fostein

ESTADO MENTAL MÍNIMO DE FOSTEIN		TOTAL	
<b>ORIENTACIÓN TEMPORAL</b>	¿En qué día de la semana estamos?	1	0 - 5
	¿En qué día del mes estamos?	1	
	¿En qué mes estamos?	1	
	¿En qué año estamos?	1	
	¿En qué estación estamos?	1	
<b>ORIENTACIÓN ESPACIAL</b>	¿En qué lugar estamos?	1	0 - 5
	¿En qué piso estamos?	1	
	¿En qué ciudad estamos?	1	
	¿En qué estado estamos?	1	
	¿En qué país estamos?	1	
<b>FIJACIÓN/RECUERDO</b> <i>Nombre 3 palabras y pídale al paciente que las repita</i>	Peso Caballo Manzana	1 1 1	0 - 3
<b>ATENCIÓN/CÁLCULO</b>	100-7	1	0 - 5
	93-7	1	
	86-7	1	
	79-7	1	
	72-7	1	
<b>RECUERDO</b> <i>Pída al paciente que repita las palabras en FIJACIÓN/RECUERDO</i>	Peso Caballo Manzana	1 1 1	0 - 3
<b>DENOMINACIÓN</b> <i>Muestre el objeto y pídale que indique ¿qué es? Y ¿para qué sirve?</i>	Pluma Reloj	1 1	0 - 2
<b>REPETICIÓN</b> <i>Pída al paciente que repita las frases</i>	Ni sí, ni no, ni pero	1	0 - 1
<b>ÓRDENES</b>	Tome un papel con la mano derecha, dóblelo a la mitad, y póngalo en el suelo	1	0 - 1
<b>LECTURA</b> <i>Pída al paciente que lea la frase y que realice el comando</i>	CIERRE LOS OJOS	1	0 - 1
<b>ESCRITURA</b> <i>Pída al paciente que realice la actividad</i>	Escribir una frase con sujeto y predicado	1	0 - 1
<b>COPIA</b> <i>Pída al paciente que copie los pentágonos</i>		1	0 - 1
<b>TOTAL</b>			0 - 30

Tomado de: (Francisco Javier Barrera López, Esteban Antonio López Beltrán, Natalia et al., 2018)



## 2. EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL (MoCa test).

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) (EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)							NOMBRE: Nivel de estudios: Sexo:	Fecha de nacimiento: FECHA:	Puntos			
<b>VISUOESPACIAL / EJECUTIVA</b>  <input type="checkbox"/>			 Copiar el cubo <input type="checkbox"/>		<b>Dibujar un reloj (Once y diez)</b> (3 puntos)  <input type="checkbox"/> Contorno <input type="checkbox"/> Números <input type="checkbox"/> Agujas			<input type="checkbox"/> /5				
<b>IDENTIFICACIÓN</b>  <input type="checkbox"/>							 <input type="checkbox"/>		 <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> /3
<b>MEMORIA</b> Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdaselas 5 minutos más tarde. 1er intento 2º intento		ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Sin puntos					
<b>ATENCIÓN</b> Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. <input type="checkbox"/> 2 1 8 5 4 El paciente debe repetirla a la inversa. <input type="checkbox"/> 7 4 2 Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores. <input type="checkbox"/> FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB							<input type="checkbox"/> /2			<input type="checkbox"/> /1		
Restar de 7 en 7 empezando desde 100. <input type="checkbox"/> 93 <input type="checkbox"/> 86 <input type="checkbox"/> 79 <input type="checkbox"/> 72 <input type="checkbox"/> 65 4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos.							<input type="checkbox"/> /3			<input type="checkbox"/> /2		
<b>LENGUAJE</b> Repetir: El gato se escondió bajo el sofá cuando los perros entraron en la sala. <input type="checkbox"/> Espere que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. <input type="checkbox"/>							<input type="checkbox"/> /1			<input type="checkbox"/> /2		
<b>ABSTRACCIÓN</b> Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta <input type="checkbox"/> tren-bicicleta <input type="checkbox"/> reloj-regla							<input type="checkbox"/> /2			<input type="checkbox"/> /1		
<b>RECUERDO DIFERIDO</b> Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS Optativo: Pista de categoría, Pista elección múltiple		ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente					
<b>ORIENTACIÓN</b> <input type="checkbox"/> Día del mes (fecha) <input type="checkbox"/> Mes <input type="checkbox"/> Año <input type="checkbox"/> Día de la semana <input type="checkbox"/> Lugar <input type="checkbox"/> Localidad							<input type="checkbox"/> /6			<input type="checkbox"/> /5		
© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004 <a href="http://www.mocatest.org">www.mocatest.org</a>							<b>Normal</b> ≥ 26 / 30		<b>TOTAL</b> <input type="checkbox"/> /30 Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios			

Tomado de: (Francisco Javier Barrera López, Esteban Antonio López Beltrán, Natalia et al., 2018).

## 3. Informe final correctora de tesis

**INFORME FINAL DOCENTES CORRECTORES**

DATOS DOCENTES		
APELLIDOS	Cañadas Herrera	TELÉFONOS 0995771636
NOMBRES	Sofía Karolina	C. C. 1718117722
CORREO	sofia.canadas@udla.edu.ec	
APELLIDOS		TELÉFONOS
NOMBRES		C. C.
CORREO		

DATOS TRABAJO DE TITULACIÓN	
FACULTAD: Ciencias de la Salud	CARRERA : Medicina
TITULO DEL TRABAJO DE TITULACIÓN: "Asociación de Factores de riesgo para el desarrollo de Enfermedad de Alzheimer en pacientes usuarios del Hospital de Atención Integral del Adulto mayor en la ciudad de Quito en el período de enero 18 a diciembre 2020"	
NOMBRE ESTUDIANTE: Doménica Terán Villegas Kléber Ismael Hernández Soria	

**DESARROLLO DEL INFORME** (Según el Reglamento General de Titulación y las Guías correspondientes)

(El informe del profesor Corrector contendrá los siguientes elementos: 1. Cumplimiento de los objetivos del trabajo de titulación; 2. Coherencia entre los temas y metodologías desarrolladas; 3. Adecuación de la redacción, sintaxis, ortografía y puntuación con las normas vigentes sobre la presentación del trabajo de titulación; 4. Sugerencias específicas, y 5. Nota asignada al borrador final del trabajo de titulación y justificación de dicha calificación).

Se cumplen los objetivos del trabajo, al describir los factores de riesgo encontrados en pacientes con diagnóstico Enfermedad de Alzheimer.

Existe coherencia entre los temas y metodologías desarrolladas. Se han realizado correcciones en cuanto a la especificación del diseño y tipo de muestra. También se ha realizado correcciones en redacción, puntuación y algunas normas en la presentación del trabajo.

Las sugerencias han sido acogidas y resueltas. Se solicitó ampliar y modificar el resumen inicial. Mejoró la forma de descripción de los resultados.

Firma:

Nota Final: 8,7/10

Fecha de entrega: 22/08/2021

