

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN GERIATRÍA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**IDENTIFICACIÓN DEL DOMINIO COGNITIVO PRINCIPALMENTE AFECTADO EN  
ADULTOS MAYORES DIABÉTICOS MEDIANTE LA APLICACIÓN DE MONTREAL  
COGNITIVE ASSESSMENT "MoCA"**

HOSPITAL ESPECIALIZADO PARA ENFERMOS CRÓNICOS ACOLMAN "DR.GUSTAVO  
BAZ PRADA"

**TESIS**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE ESPECIALISTA EN

GERIATRÍA

PRESENTA:

M.C. ANA LAURA ISIDRO PÉREZ

DIRECTOR DE TESIS

E. EN M.I. JOSÉ CARLOS MORENO MARTÍNEZ

REVISORES:

E. EN GER. ÁLVARO CORTÉS VÁZQUEZ

E. EN M.I. JESÚS DUARTE MOTE

E. EN GER. JUAN CARLOS ESPEJEL LEDEZMA

E. EN M.I. HUGO MENDIETA ZERÓN

**TOLUCA ESTADO DE MÉXICO 2021**

Identificación del Dominio Cognitivo Principalmente Afectado en Adultos Mayores  
Diabéticos Mediante la Aplicación de Montreal Cognitive Assesment (MoCA)

## Índice

Resumen .....	1
Marco Teórico.....	2
Diabetes mellitus tipo 2. Criterios diagnósticos y fisiopatología. ....	2
Receptores de insulina .....	4
Sustratos de Receptor de Insulina .....	6
Transportadores GLUT.....	7
Efectos de la resistencia a la insulina en los vasos sanguíneos cerebrales.....	8
Barrera hematoencefálica .....	9
Efectos de la insulina en el hipocampo .....	10
B amiloide.....	12
Apolipoproteína E4.....	13
Diabetes mellitus y relación con el estado cognitivo .....	14
Abordaje diagnóstico de deterioro cognitivo en pacientes con Diabetes mellitus.....	19
Pruebas de tamizaje.....	23
Planteamiento del problema .....	29
Justificación .....	31
Hipótesis.....	33
Objetivos.....	34
Metodología .....	35
Discusión .....	49
Conclusiones .....	51
Recomendaciones .....	52
Bibliografía.....	53
Anexos.....	58

## **Resumen**

La diabetes mellitus tipo 2 y las demencias son enfermedades prevalentes en la población de adultos mayores. Ambas patologías tienen una repercusión significativa en la funcionalidad, en el riesgo de discapacidad y pérdida de la calidad de vida en esta población. El propósito de este estudio es identificar la existencia de un dominio cognitivo principalmente afectado en adultos mayores diabéticos sin diagnóstico previo de deterioro cognitivo leve o demencia mediante el uso de prueba Montreal Cognitive Assessment que es una prueba de tamizaje accesible, corta y de fácil aplicación, además de identificar la correlación existente entre la edad, la escolaridad y el tiempo de diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2 y el desempeño en la prueba MoCA.

## **Abstract**

Diabetes mellitus type 2 and dementias are prevalent diseases in elderly population. Both pathologies have an important impact in functionality, disability's risk and loss of quality of life in this group of age. The purpose of this study is to identify a cognitive domain which is predominantly affected in diabetic older adults without previous diagnostic of cognitive impairment or dementia using the Montreal Cognitive Assessment. Also, we look for the correlation between the age, schooling level and the time of the diagnostic of Diabetes mellitus type 2 and the MoCA's performance.

## **Marco Teórico**

Las demencias son consideradas de las principales causas de discapacidad en el adulto mayor. Para este grupo de enfermedades, la más prevalente es la enfermedad de tipo Alzheimer.

Se estima que en México la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer es de 7.3% y tiene una incidencia de 27.3 x 1000 personas/año. El grupo poblacional más afectado son las mujeres y quienes cuentan con síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y depresión.

Existen estimaciones en las cuales hacia el año 2050 pudieran existir 3.5 millones de mexicanos con enfermedad tipo Alzheimer y que nuestro país, al tener una alta incidencia de comorbilidades metabólicas como son la obesidad y Diabetes mellitus tipo 2 puede presentarse deterioro cognitivo de tipo vascular o mixto.

En México el primer estudio sobre la prevalencia de deterioro cognitivo y factores asociados en adultos mayores se realizó a partir del Estudio Nacional de Salud y Envejecimiento en México (ENASEM). (3)

### **Diabetes mellitus tipo 2. Criterios diagnósticos y fisiopatología.**

La Asociación Americana de Diabetes ha establecido que en la DM tipo 2 la principal alteración radica en una pérdida progresiva de la secreción adecuada de insulina acompañada de resistencia a la misma. (4) Los criterios diagnósticos propuestos por esta Asociación para el diagnóstico de DM tipo 2 consisten en una medición de glucosa en ayuno mayor o igual a 126 mg/dl, glucosa mayor a 200 mg/dl en una prueba de tolerancia a glucosa con la administración de 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua, medición de hemoglobina A1C mayor a 6.5% o medición de glucosa mayor a 200 mg/dl acompañada de sintomatología de hiperglucemia.

Dentro de la fisiopatología de la DM tipo 2 han sido descritas once vías que contribuyen a la disfunción de las células  $\beta$  y al posterior desarrollo de hiperglucemia. La glucolipototoxicidad es la primera anomalía metabólica que

conduce a la disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas. Al ocurrir un mal funcionamiento en las células  $\beta$  pancreáticas, la secreción de insulina se ve alterada conduciendo al desarrollo de hiperglucemia la cual contribuye a una mayor producción de especies reactivas de oxígeno propiciando un estado de mala adaptación y afectando de manera importante a las células del organismo más susceptibles a la oxidación como son las células endoteliales, cardíacas, retinianas, glomerulares y las neuronas, las cuales, además, son muy sensibles a los efectos del exceso de insulina. (5)

Otra vía destacable para el daño celular es la presencia de hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia se define como la existencia de niveles excesivos de insulina sanguínea o exceso de secreción de insulina en respuesta a la ingesta de alimentos o a una carga de glucosa. Dicho aumento tiene como finalidad el mantener un estado de euglucemia al favorecer la captación de glucosa en el tejido muscular y evitar la producción de este carbohidrato a nivel hepático. (6)

Existe otro término conocido como resistencia a la insulina la cual se define como el estado en el cual se requiere una mayor liberación pancreática de esta hormona para mantener niveles plasmáticos de glucosa dentro de la normalidad. La resistencia a la insulina conduce a hiperinsulinemia y ambas producen efectos deletéreos significativos en el organismo.

La insulina tiene efectos anabólicos bien descritos en diversos órganos del cuerpo. En el caso del sistema nervioso central, la insulina cumple con varias funciones como son la regulación del metabolismo de los lípidos, homeostasis de glucosa, regulación del apetito, sinaptogénesis, neurotrofismo, liberación de neurotransmisores, fijación de memoria, desarrollo y mantenimiento de funciones cognitivas, procesos de inflamación, apoptosis y reproducción, regulación del transporte de glucosa, del metabolismo proteico, control del crecimiento celular y sobrevivencia celular mediante la unión a receptores y activación de sustratos de receptor de insulina que activan diferentes vías de señalización (entre ellas la vía PI3K-AKT y MAPK/ERK). (9) Se ha observado que los niveles de insulina en el sistema nervioso central son catorce veces menores que los niveles plasmáticos.

Para que ocurra una alteración en los niveles de insulina y su acción en el cerebro

debe existir una relación de insulina en el líquido cerebro espinal alterada. Se ha observado que en los casos de hiperinsulinemia, a pesar de existir un valor alto de insulina circulante, el transporte en la barrera hematoencefálica se encuentra reducido. (7)

La resistencia a la insulina en el sistema nervioso central se traduce en una disminución en la capacidad de la hormona para promover plasticidad neuronal funcional y estructural. Esta resistencia se produce por una disminución en la sensibilidad de los receptores a insulina que se acompaña de hipofosforilación de los mismos y de segundos mensajeros además de atenuación en la expresión de sustratos de receptores para insulina (IRS) y del Factor de Crecimiento Similar a la Insulina (IGF-1). (8)

Esta alteración en la actividad de la insulina puede verse influenciada por factores proinflamatorios (presencia de interleucinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ )) que conducen a cambios histológicos como es el desarrollo de astrogliosis en diferentes regiones cerebrales y entre ellas el hipocampo, siendo esta región una de las principales relacionadas con los procesos cognitivos.

Existen algunas zonas a nivel cerebral que pueden sintetizar pequeñas cantidades de insulina permitiendo una mayor autonomía de los efectos de esta hormona en el sistema nervioso central. Dentro de estas zonas descritas se encuentra el hipocampo cuyas neuronas y células madre neuronales pueden sintetizar y secretar insulina generando una mayor autonomía en la obtención de esta hormona y no restringiéndose a su transporte a través de la barrera hematoencefálica. (10)

A continuación, se describirá el papel que desempeña cada uno de estos factores relacionados con la acción de la insulina.

### **Receptores de insulina**

El receptor de insulina es una proteína tetraheteromérica constituida por dos unidades extracelulares conocidas como subunidades  $\alpha$  y dos subunidades transmembranales llamadas subunidades  $\beta$ .

Al ocurrir la unión de la insulina con la subunidad  $\alpha$ , las porciones internas del receptor se autofosforilan activando diversas vías de señalización, entre ellas, la vía del fosfoinosítido-3 cinasa- AKT (PI3K-AKT) (mediante la familia Sustrato Receptor de Insulina (IRS)) y la vía MAPK/ERK cinasa.

La fosforilación de la vía PI3K-AKT conduce a la expresión de GLUT-4 a nivel de hipocampo en donde existe una gran densidad de receptores de insulina, favoreciendo una mayor captación de glucosa en esta región logrando satisfacer de esta manera las demandas relacionadas con el aumento en la actividad de esta región cerebral en los procesos de memoria y aprendizaje. Mediante la activación de la vía PI3K se promueve la expresión de receptores de glutamato que son necesarios para favorecer la sinaptogénesis y el mantenimiento de las sinapsis y que, junto con la acción de los receptores de insulina, promueven la multiplicación y crecimiento celular. (9, 10)

La enzima AKT cumple con dos procesos de inhibición en los factores de transcripción FOXO B y en la Glucógeno Sintetasa Cinasa  $3\beta$ . La familia FOXO B esta integrada por factores de transcripción que favorecen la gluconeogénesis e inhiben la expresión de genes necesarios para la glucólisis y lipogénesis (9). Al actuar en estas dos vías se produce una disminución de la fosforilación de la proteína Tau (proteína asociada al citoesqueleto y los axones) la cual es importante en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. (8)

La hiperinsulinemia en el sistema nervioso central conduce a un estado de defosforilación de la proteína Glucógeno Sintetasa Kinasa  $3\beta$  (GSK3 $\beta$ ) produciendo una mayor actividad de esta y favoreciendo la producción de  $\beta$  amiloide (mediante la activación de la presenilina 1 que pertenece al grupo de las  $\gamma$  y secretasas), un aumento en la fosforilación de la proteína Tau y, por tanto, mayor generación ovillos neurofibrilares los cuales son marcadores que se han observado dentro de la fisiopatología para el desarrollo de enfermedad de Alzheimer. (11)

La activación de la vía MAPK/ERK se ha relacionado con una disminución en la resistencia a la insulina. Esta vía participa en la protección de células progenitoras endoteliales durante estados de hiperglucemia.



A nivel experimental en modelos animales con Diabetes mellitus y enfermedad de Alzheimer, la activación de MAPK mejora la capacidad de retención en la memoria. (11) Cuando esta vía presenta alteraciones, se favorece un estado de resistencia a la insulina con repercusiones en los vasos sanguíneos cerebrales y en la cognición.

La unión de insulina a los receptores de insulina y de IGF-1 favorece la activación de la cascada GRB-2-SOS-Ras-MAPK que actúa en las modificaciones del citoesqueleto de las neuronas que son necesarios para la reorganización de las espinas dendríticas que participan en las sinapsis necesarias para la generación de memoria. (10)

En situaciones de secreción y niveles normales de insulina y mediante la unión a receptores y sustratos de receptores de insulina (en específico el IRS-2) se favorece la actividad de los receptores NMDA en la Potenciación a largo Plazo al estimular el flujo de calcio necesario para la activación de la sinapsis (13). La potenciación a largo plazo es un proceso necesario para consolidar la memoria y contempla diferentes vías necesarias desde la activación de la neurona y sus receptores para NMDA, AMPA y Kainato y posteriormente la liberación de neurotransmisores como la noradrenalina, dopamina y serotonina que conducirán a estados de reorganización en las espinas dendríticas y la fijación de nueva información.

La activación persistente de los receptores de insulina secundario a un estado de hiperinsulinemia constante conduce a una fosforilación excesiva de los Sustratos de Receptor de Insulina (IRS) generando una disminución en la sensibilidad para la unión de insulina a sus receptores y menor expresión de los mismos con la consecuencia en la disminución en los efectos de sinaptogénesis y remodelación de las espinas dendríticas.

### **Sustratos de Receptor de Insulina**

Los Sustratos de Receptor de Insulina (IRS) pertenecen a una familia de proteínas citoplasmáticas que transmiten señales desde los receptores de insulina y

receptores de IGF-1 favoreciendo un aumento en una determinada respuesta celular.

En el humano se han descrito cuatro subtipos de sustratos de receptor de insulina. Los IRS-1 e IRS-2 son los principales mediadores y reguladores del metabolismo de la glucosa y se expresan en diferentes grupos celulares. El IRS-4 se encuentra principalmente en cerebro, riñón, hígado y timo. (14) Al activarse los IRS-1 e IRS-2 se favorecen vías de señalización que estimulan la movilización de los transportadores GLUT-4 desde el interior de las células hacia la región transmembranal favoreciendo una mayor captación de glucosa en los diferentes grupos celulares.

Los IRS-2 tienen un papel importante en el circuito CA1 del hipocampo ya que se ha demostrado que la disminución de estos sustratos de receptores producen una disfunción de los receptores NMDA después de la potenciación a largo plazo. Esta deficiencia tiene un impacto en la transmisión sináptica dependiente de la activación de NMDA y como consecuencia en la plasticidad neuronal y en la fijación de memoria y otros procesos cognitivos. (13)

### **Transportadores GLUT**

El sistema nervioso central se caracteriza por poseer un cierto grado de independencia en el transporte de glucosa hacia el interior de las neuronas al no requerir de la insulina para lograr la introducción de este carbohidrato y su posterior metabolismo. Sin embargo, existen transportadores de glucosa que son proteínas transmembranales que favorecen el ingreso de esta molécula al interior de las células para convertirla en un sustrato energético.

A nivel de sistema nervioso central los principales transportadores de glucosa son los GLUT-3 y GLUT-1 los cuales se encuentran presentes en axones, dendritas, células de la glía y células endoteliales constituyentes de la barrera hematoencefálica. Los GLUT-2 se expresan principalmente en el hipotálamo cumpliendo con funciones de regulación del apetito. Los GLUT-4 requieren de la participación de la insulina para llevar a cabo su función. Estos transportadores se

han identificado en el miocardio, tejido musculoesquelético y tejido adiposo y dentro del sistema nervioso central en el cerebelo, neocorteza y regiones de hipocampo. En específico, estas zonas se relacionan con procesos de memoria y cognición por lo cual, la presencia de hiperinsulinemia y la repercusión que tiene el exceso de esta hormona en el funcionamiento de los transportadores GLUT-4 puede ser una vía para el desarrollo de disfunción cognitiva. (10,15)

Una alteración en el funcionamiento de los GLUT-4 a nivel de hipocampo produce reacciones bioquímicas que afectan la flexibilidad cognitiva de las neuronas favoreciendo el desarrollo enfermedades como la depresión (a partir de cambios en la recaptura de serotonina y norepinefrina) y alteraciones en las funciones cognitivas. (9)

### **Efectos de la resistencia a la insulina en los vasos sanguíneos cerebrales.**

Otro mecanismo de lesión neuronal relacionado con la Diabetes mellitus es la presencia del daño vascular que condiciona alteraciones en la barrera hematoencefálica lo cual se traduce en aumento de la permeabilidad de esta a diversas sustancias.

La insulina tiene un doble efecto en los vasos sanguíneos dependiendo de la vía que sea activada. Al actuar en la activación de la vía PI3K, favorece la producción de óxido nítrico que genera vasodilatación. Al activar las endotelinas-1, la insulina produce vasoconstricción. Cuando existe una sobreexposición a la insulina por la resistencia a la misma, la vía PI3K se afecta disminuyendo la producción de óxido nítrico con la consecuencia de disfunción en la vasodilatación y la activación de factores proinflamatorios y producción de especies reactivas de oxígeno que desencadenarán en el desarrollo de enfermedades de pequeños vasos y de leucoaraiosis (cambios radiológicos observados en la sustancia blanca periventricular).

Se ha demostrado que en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 ocurre un aumento de arterioesclerosis con desarrollo de lesiones isquémicas en la sustancia blanca, así como del riesgo de infartos lacunares, enfermedad

tromboembólica, eventos vasculares cerebrales de tipo hemorrágico y presencia de infartos aneurismáticos subaracnoideos (6). Estas alteraciones en la circulación cerebral se traducen en deficiencias en el estado cognitivo de quienes las padecen.

También existe evidencia de que la hiperglucemia crónica favorece una disminución en el flujo cerebral produciendo mayores efectos en la sustancia blanca y contribuyendo a su degeneración traduciéndose en un daño subcortical (16) observando diferencias en el desempeño cognitivo de las personas y traduciéndose en cambios específicos en las diferentes áreas que conforman la integridad cognitiva.

### **Barrera hematoencefálica**

La barrera hematoencefálica está conformada por células endoteliales provenientes de los capilares. Estas células se unen mediante un conjunto de proteínas que forman uniones estrechas. También han sido descritas uniones adherentes que le otorgan otras propiedades a la barrera hematoencefálica. En su conjunto, las uniones estrechas impiden el paso de macromoléculas y, al activar canales iónicos, mantienen un gradiente electroquímico que le otorga a la barrera hematoencefálica propiedades de un circuito de alta resistencia y baja conductancia.

Las células endoteliales de los capilares se encuentran en estrecha relación con los astrocitos, pericitos y microglía. Estas células pueden liberar citocinas y agentes vasoactivos que modifican a las uniones estrechas produciendo un cambio en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Se ha observado que una dieta hipercalórica reduce la expresión de las uniones estrechas aumentando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. (10) De la misma manera, los estados de hiperglucemia que producen daño endotelial pueden generar cambios en las funciones de esta barrera.

Esta descrito que la disfunción en la barrera hematoencefálica puede contribuir al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de

Parkinson y enfermedad tipo Alzheimer. En esta última, los principales hallazgos observados con relación a la disfunción de la barrera hematoencefálica son la disminución del transporte de glucosa, disminución de expresión de GLUT-1, alteración en la relación celular de la barrera hematoencefálica y alteración en la lámina basal. (17)

### **Efectos de la insulina en el hipocampo**

El hipocampo es la región del cerebro en donde se codifica, consolida y recupera la memoria. Es el sitio implicado en la formación de la memoria semántica y episódica, en la consolidación de la memoria durante el sueño, la discriminación de patrones y la orientación temporoespacial. También se encarga de la regulación al estrés y estados de miedo y ansiedad.

El hipocampo está conformado por diferentes vías que incluyen las fibras del cuerno de Ammon (CA1 a CA4), el giro dentado y el subículo. Cada una de estas se encarga de diferentes procesos cognitivos. Por ejemplo: el giro dentado se activa en la diferenciación de patrones, mientras que el circuito CA3 se encarga de completar patrones y por tanto permite evocar recuerdos a partir de la representación fragmentada de los mismos. Este mismo circuito es el principal relacionado con el aprendizaje espacial tanto secuencial como rápido. En el circuito CA1 se lleva a cabo la evocación tardía, la consolidación de la memoria, la evocación autobiográfica, el reconocimiento y la consolidación espacial. (18)

El hipocampo es una región del cerebro que conserva la capacidad de neuroplasticidad la cual se define como la habilidad que tienen las neuronas para responder a estímulos intrínsecos y extrínsecos y que se traduce en una reorganización de las estructuras, de sus conexiones y funciones mediante la formación de nuevas sinapsis, aumento de las espinas dendríticas e incluso la neurogénesis.

La insulina y el IGF-1 funcionan como factores tróficos que actúan sobre los neuroblastos quiescentes y favorecen la neurogénesis mediante la proliferación, diferenciación y sobrevivencia de las células.

La insulina favorece una mayor liberación de neurotransmisores a nivel presináptico. Al mismo tiempo, mediante la activación de la vía Rac-1, produce un reacomodo del citoesqueleto conduciendo a una mayor densidad de espinas dendríticas.

Al afectar las sinapsis, la insulina promueve una mayor plasticidad cerebral a partir de la modulación de la Potenciación y Depresión de las sinapsis a largo plazo. A nivel posináptico, la insulina realiza sus acciones a través de la activación de la vía PI3-K que favorece la expresión de receptores de NMDA (rNMDA) y receptores AMPA (rAMPA) los cuales son muy importantes en la potenciación a largo plazo en las neuronas CA1 del hipocampo favoreciendo la consolidación de la información y la generación de recuerdos.

La alteración en la sensibilidad a la insulina se traduce en zonas de hipometabolismo en el hipocampo y en una menor capacidad para memorizar. (19). Además, una constante exposición a insulina secundaria a hiperinsulinemia puede ocasionar una depleción prematura de la reserva de neuroblastos así como una menor expresión de receptores de insulina o disminución en la sensibilidad de activación de las cascadas de señalización relacionadas con la expresión de estos receptores contribuyendo a una disminución en la población de neuronas y en los procesos en los que intervienen estas células. (10)

La hiperinsulinemia conduce a disminución en la neuroplasticidad del hipocampo que se traduce en disminución en la densidad de espinas sinápticas, disminución en la transmisión sináptica y aumento del estrés oxidativo. De manera clínica, estos cambios se traducen en deterioros cognitivos. (13)

Otra forma de daño en el hipocampo relacionada con el exceso de insulina se asocia a la vía mediante la cual se degrada la insulina. Para que ocurra esta degradación, se activa la enzima degradadora de insulina.

La enzima degradadora de insulina es una metaloendopeptidasa que se adhiere a diversas moléculas, como la insulina, la proteína  $\beta$  amiloide, la amilina, glucagón y calcitonina. La deficiencia de esta enzima puede conducir a hiperinsulinemia. Al existir una competencia entre el  $\beta$  amiloide y la insulina por esta enzima se desarrolla un mayor depósito de  $\beta$  amiloide en diferentes zonas cerebrales. (9, 19)

La expresión de la enzima degradadora de insulina es regulada por la insulina y hasta hace algunos años se consideraba que su participación sólo era observable en estudios *in vitro*. Sin embargo, existe evidencia de que las alteraciones en esta enzima pueden observarse en los seres humanos con resistencia a la insulina y Diabetes mellitus.

## **B amiloide**

El  $\beta$  amiloide es un péptido que comparte similitud con la insulina y esta compuesto por 38 a 43 aminoácidos. Se produce a partir de la Proteína Precursora de Amiloide la cual es una proteína transmembranal que tiene diversas localizaciones y funciones. A nivel del sistema nervioso central, se encuentra presente en las sinapsis, favoreciéndolas y reparándolas. Además, participa en el transporte anterógrado en las neuronas e interviene en el transporte de hierro. En el sistema nervioso central, la variante de Proteína Precursora de Amiloide que predomina es la isoforma 695 (APP695).

La Proteína Precursora de Amiloide es degradada mediante un conjunto de enzimas llamadas secretasas a partir de lo cual se generarán moléculas de diferentes tamaños. Si la Proteína Precursora de Amiloide es degradada por las  $\alpha$  secretasas sigue la vía no amiloidogénica la cual es activada por acción colinérgica. Si es degradada por las  $\beta$  secretasas se activa la vía amiloidogénica.

Los productos que se generan a partir de la escisión de la proteína precursora de amiloide son nuevamente procesados por el complejo de las  $\gamma$  secretasas produciendo fragmentos de 43, 45, 46, 48, 49 y 51 aminoácidos que posteriormente son transformados en los productos finales  $A\beta_{40}$  y  $A\beta_{42}$ .

Mediante la vía amiloidogénica y la participación de las  $\gamma$  secretasas, se libera un dominio intracelular de la Proteína Precursora de Amiloide que es capaz de trasladarse al interior del núcleo celular actuando como regulador en la expresión de genes incluyendo aquellos que favorecen la apoptosis.

El complejo de las  $\gamma$  secretasas esta integrado por las proteínas presenilina, nicastrina, potenciadora de presenilina 2 y proteína faringe anterior defectuosa 1.

(22)

Una vez escindida la Proteína Precursora de Amiloide, los monómeros de amiloide resultantes pueden conformarse en oligómeros, protofibrillas y fibrillas amiloides las cuales se pliegan para formar placas amiloides que cumplen un papel importante en la producción de neurotoxicidad.

También se ha observado que los oligómeros de  $\beta$  amiloide tienen afinidad por diversos receptores incluidos receptores de lípidos, proteoglicanos, receptor metabotrópico de glutamato, receptor de NMDA y receptores de insulina activando vías que favorecerán el desarrollo de especies reactivas de oxígeno y estados proinflamatorios. (22)

En el caso de la unión de los oligómeros de  $\beta$  amiloide a receptores de insulina se produce un efecto antagónico al de la insulina al realizar la activación de la Glucógeno Sintetasa Cinasa 3 (GSK 3) que favorece la fosforilación de la proteína Tau y posteriormente la formación de ovillos neurofibrilares. (11, 23)

La vía de PI3K también puede activarse por la acción de  $\beta$  amiloide, pero al contrario de una activación relacionada con la unión de insulina a los receptores que a su vez activan los sustratos de receptor tipo 1 y 2, se realiza una fosforilación en la porción serina de los IRS-1 generando mayor resistencia a la insulina con los consecuentes efectos intracelulares que conlleva la resistencia a esta hormona y la activación de vías que se relacionan con procesos como sinaptogénesis y mantenimiento de sobrevivencia neuronal.

### **Apolipoproteína E4**

La apolipoproteína E es un regulador importante en el metabolismo de los lípidos. En el cerebro, la APO E es producida por los astrocitos, el plexo coroides y las neuronas. En el caso de estas últimas, la producción de la apolipoproteína se relaciona con situaciones de estrés. Los niveles de APOE son diez veces menores en el líquido cerebro espinal comparados con los niveles plasmáticos. La APOE cuenta con tres polimorfismos que son codificados por los alelos E2, E3 y E4. (6, 24) Existe un gradiente de difusión preferencial a través del sistema nervioso



central para las isoformas apoE 2, apoE3 y apoE4 respectivamente. Se ha observado que el alelo ε4 del gen de la apolipoproteína E se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad tipo Alzheimer aunque sólo un 35 a 50% de los pacientes con Enfermedad tipo Alzheimer tienen al menos una copia de este alelo. La apolipoproteína E4 (APO E4) interactúa con receptores de insulina disminuyendo el transporte de estos desde los endosomas hacia la membrana ocasionando una menor expresión de receptores y alterando la señalización de la insulina. Esto contribuye a una inadecuada interacción entre la insulina y su receptor lo cual se traduce en alteraciones en la vía de señalización interna de la insulina generando disfunción mitocondrial y defectos en la vía de la glucólisis (6,23)

En la barrera hematoencefálica, las apolipoproteínas pueden afectar el transporte de sustratos como sucede con el caso del β amiloide. La isoforma apoE4 se asocia con un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, reducción en el número de vasos sanguíneos cerebrales, adelgazamiento de la pared vascular y disminución del flujo cerebral. Está descrito que los portadores de apoE4 tienen un menor flujo cerebrovascular comparado con los no portadores de este alelo.

### **Diabetes mellitus y relación con el estado cognitivo**

Los estudios con la aplicación de insulina a nivel cerebral han demostrado la importancia de esta hormona a nivel cognitivo describiéndose diversas vías a partir de las cuales la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina repercute en los procesos cognitivos.

Las funciones cognitivas pueden definirse como los procesos mentales que conducen a la adquisición de conocimiento y que permite lograr un desempeño en la vida diaria. Estas están enfocadas principalmente a la resolución de problemas, toma de decisiones, comprensión y uso del lenguaje, mantener la atención y otras que permitan llevar a cabo las actividades requeridas para una interacción con el medio y participación en el mismo. (25) Los cambios en el estado cognitivo de los pacientes con Diabetes mellitus son, en general, sutiles e insidiosos. La evidencia

científica demuestra que las personas con Diabetes mellitus tipo 2 tienen un peor desempeño en los dominios de velocidad de procesamiento, memoria, atención y funciones ejecutivas.

El estudio Rotterdam, realizado en la década de 1990 fue un parteaguas para investigar la asociación entre Diabetes mellitus y demencia. Con una cohorte de 6370 sujetos y un seguimiento durante seis años los resultados mostraron que el 2% de la cohorte desarrolló demencia. De estos pacientes, los tipos de demencia diagnosticados fueron enfermedad tipo Alzheimer y demencia vascular. Se observó también que el riesgo para padecer demencia fue el doble en las personas con DM tipo 2 comparado con quienes no la padecían. La principal relación fisiopatológica atribuida fueron las alteraciones micro y macrovasculares que predisponían al desarrollo de microinfartos y posteriormente a la lesión de áreas cerebrales de mayor tamaño. (26)

En el estudio Utrecht Diabetic Encephalopathy, el cual tuvo un seguimiento durante cuatro años, se evidenció que los sujetos con DM tipo 2 tenían un peor desempeño en la velocidad de procesamiento de la información, atención y funciones ejecutivas. De manera similar, el estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) reflejó que el deterioro en estos dominios se asoció con el tiempo de duración de la diabetes. Es decir, ocurría mayor deterioro en las personas con historia de Diabetes mellitus de larga evolución.

En otros estudios se han medido otros factores relacionados con el deterioro cognitivo en pacientes con Diabetes mellitus. Entre estos factores se encuentran el mal control glucémico y la presencia de complicaciones microvasculares tales como retinopatía y neuropatía. (27) La presencia de hipertensión y dislipidemia se han relacionado con disminución en la función cognitiva en pacientes con DM. (28) El estudio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)-Memory in Diabetes (MIND) demostró que un control glucémico estricto y uno no tan intensivo de cifras tensionales en hipertensión arterial se reflejaba en una mayor preservación del volumen cerebral aunque no se relacionó con cambios en el estado cognitivo. (29)

Algunos estudios han presentado resultados respecto a la presencia de

hipertensión arterial sistémica y el tipo de dominio cognitivo afectado encontrando que existe un deterioro generalizado en las funciones cognitivas excepto en la memoria. Cuando se evaluaron ambas enfermedades de manera conjunta (Diabetes mellitus e hipertensión arterial) y su repercusión en la esfera cognitiva se encontró que no existía diferencia significativa con respecto a las personas sin hipertensión concluyendo que los dominios cognitivos que se encuentran predominantemente afectados en los pacientes diabéticos son las funciones ejecutivas, la velocidad de procesamiento de la información y la memoria. (30)

Mediante la valoración de resonancias magnéticas se ha podido observar que en los pacientes con DM tipo 2 existe una disminución en el volumen de la materia gris total (región temporomedial, anterior del cíngulo y frontal), materia blanca (región frontal y temporal) y en la región del hipocampo. Los cambios en la materia blanca se relacionan con la disminución en la velocidad de procesamiento. (27) También se ha observado que los pacientes con DM presentan un aumento en el volumen ventricular. (29)

Otras fuentes demuestran que la presencia de retinopatía se correlacionó con hiperintensidades focales de pequeño tamaño en la sustancia blanca de los ganglios basales lo cual se traduce en una predisposición a deterioro cognitivo. (30) También se ha observado que existe una disminución leve en el volumen cerebral que se conjunta con la disminución del volumen cerebral que ocurre con el envejecimiento. Los cambios más significativos observados en la resonancia magnética de pacientes con DM tipo 2 son zonas de infartos lacunares e hiperintensidades en la sustancia blanca. (28)

Se contempla que los cambios en las funciones cognitivas se desarrollen desde etapas tempranas, incluso antes del diagnóstico definitivo de DM o incluso en etapas de hiperglucemia que no cumplen con los criterios para considerar diagnóstico definitivo de DM. (6) La asociación entre DM tipo 2 y deterioro cognitivo es mayor cuando la DM tipo 2 inicia en la edad adulta. También se ha observado que el deterioro cognitivo se relaciona con una mayor duración o tiempo de diagnóstico de DM.

A partir del proyecto The Chicago Health and Aging Project en donde se evaluó el

estado cognitivo (midiendo las funciones ejecutivas con la aplicación de pruebas para velocidad perceptual, la valoración de la memoria episódica y la aplicación de una prueba de tamizaje global del estado cognitivo Examen Minimental de Folstein) de adultos mayores de 65 años con DM de larga evolución y otros de reciente de diagnóstico se evidenció que el tiempo de evolución de la Diabetes mellitus se relacionaba con la presencia de deterioro cognitivo. Es decir: a mayor tiempo de diagnóstico de DM, mayor prevalencia de deterioro cognitivo. (31)

En este mismo sentido otros estudios demostraron que la presencia de DM tipo 2 de inicio en la edad adulta y no necesariamente en la etapa de adulto mayor tiene mayor repercusión en el desarrollo de deterioro cognitivo, confirmando lo observado respecto a que una historia de Diabetes mellitus de larga evolución tiene un mayor impacto en el estado cognitivo de las personas. (29)

En 2019 se realizó un metaanálisis que el cual se incluyeron ciento cuarenta y cuatro estudios en donde se observó con un grado de evidencia moderado a bajo la relación que existe entre Diabetes y Demencia. Sin embargo, en los subanálisis se encontró con un grado moderado de evidencia un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo en la población diabética y que este grupo presentó hasta un 49% mayor riesgo para desarrollarlo que las personas no diabéticas. También se evidenció con un nivel moderado que el riesgo de progresión de deterioro cognitivo a demencia fue el doble para las personas con DM. En el caso del diagnóstico de glucosa alterada en ayuno y el riesgo de deterioro cognitivo, se mostró con un grado de evidencia moderado a alto que la prediabetes es un factor de alto riesgo para desarrollar alteraciones cognitivas. (32)

En nuestro país se realizó un análisis por parte del Grupo de Investigación de Demencia 10/66 entre la asociación de DM tipo 2 con la incidencia de deterioro cognitivo leve y demencia en población rural y urbana. El estudio consideró a adultos mayores de 65 años con una muestra total de 1194 sujetos en donde se concluyó que los adultos mayores con Diabetes mellitus tipo 2 tuvieron un riesgo entre 1.3 a 2.2 de desarrollar deterioro cognitivo y demencia, controlando otras variables como hipertensión arterial sistémica, dislipidemia y depresión. (33) Este estudio es representativo porque contempló a población mexicana urbana y rural.

Respecto a las características de la población evaluada es importante resaltar que en el rubro de escolaridad la mayoría cursaba con primaria incompleta recordando que el grado de escolaridad puede influir en la reserva cognitiva y que en algunos estudios un grado de escolaridad bajo se correlaciona con una mayor prevalencia de deterioro cognitivo. Al mismo tiempo, a partir del análisis de los datos en los que se evidencia que las personas con DM cursan con un peor estado cognitivo basal es razonable pensar que esta enfermedad metabólica también afecta la reserva cognitiva de la población. (29).

Otros factores de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo y demencia son la desventaja social y multimorbilidad que se conjuntan con un acceso limitado a servicios de salud capacitados para realizar diagnósticos tempranos de disfunción cognitiva así como la atención y control inadecuado de hipertensión arterial, depresión y la falta de promoción para realizar actividad física y dar tratamiento al tabaquismo. (3)

Es oportuno establecer que los cambios cognitivos observados en la población diabética se encuentran dentro de un amplio espectro que puede moverse entre la reducción cognitiva, el deterioro cognitivo leve y la demencia. Se ha acuñado el término “reducción cognitiva asociada a Diabetes” para referirse a los cambios sutiles a nivel cognitivo referidos por el paciente y que corresponden a puntuaciones dentro del percentil 35 al 45 del desempeño cognitivo promedio. (8) Estos cambios no tienen repercusión en la funcionalidad del paciente. Pueden afectar uno o más dominios cognitivos y se observa el cambio desde etapas muy tempranas del desarrollo de la disglucemia con una progresión 50% más acelerada que los cambios vistos en el neuroenvejecimiento normal. (28)

El deterioro cognitivo leve se ha considerado como un estado intermedio entre la integridad cognitiva y la demencia y se define como un deterioro en la memoria sin repercusión en la funcionalidad de la persona. Para su diagnóstico se deben cumplir con criterios específicos determinados por diversas asociaciones que estudian este trastorno. Se debe cumplir con una disminución de al menos 2.5 desviaciones estándar en pruebas cognitivas ajustadas para edad y educación.

Las demencias se caracterizan por la pérdida progresiva de memoria, lenguaje

(afasia), agnosia (incapacidad de reconocer lo aprendido con anterioridad), apraxia (incapacidad para realizar lo previamente aprendido), junto con alteraciones en la planeación, organización secuenciación y abstracción (alteraciones ejecutivas) y que tienen una repercusión en la funcionalidad de los pacientes. Para realizar el diagnóstico oportuno también existen criterios establecidos por diferentes grupos de estudio. (3)

Respecto al desarrollo de deterioro cognitivo leve y demencia existen algunos estudios en los que se ha observado que el deterioro cognitivo leve es de predominio amnésico comparado con el no amnésico. Una vez que se establece el deterioro cognitivo, el pronóstico es peor para los pacientes con Diabetes mellitus. También se ha visto que en los pacientes con deterioro cognitivo leve y DM existe una mayor progresión a demencia. El tipo de demencia que más se presenta es la demencia de tipo vascular.

Existe evidencia de que la DM tipo 2 e incluso estados de glucosa alterada en ayuno condicionan una progresión más rápida del deterioro cognitivo. En un estudio con pacientes con glucosa alterada en ayuno y con Diabetes mellitus evaluados durante nueve años, se mostró que existió una disminución en la puntuación del Examen Mini Mental de tres puntos respecto a la valoración inicial lo que representa que los sujetos que fueron evaluados durante ese periodo de tiempo desarrollaron o cumplieron con criterios para ser diagnosticados con deterioro cognitivo. (34)

### **Abordaje diagnóstico de deterioro cognitivo en pacientes con Diabetes mellitus**

En 2010 el Comité Coordinador Interagencia de Diabetes mellitus del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos propuso identificar el deterioro cognitivo como una prioridad en el abordaje integral de los pacientes diabéticos. (35)

El deterioro cognitivo puede investigarse mediante pruebas neuropsicológicas. Los dominios cognitivos que se exploran con estas pruebas son:

- Atención y concentración que significa tener la capacidad de enfocarse en un

estímulo específico, así como el mantener ese enfoque durante un lapso de tiempo.

- Memoria: es el proceso a partir del cual se conserva la información, se almacena y posteriormente puede ser evocada. La memoria se divide en etapas las cuales se han clasificado en una fase de retención o registro y otra fase llamada de recuperación.

La memoria puede clasificarse dependiendo de la temporalidad en memoria a corto y largo plazo. A su vez, puede relacionarse con experiencias vividas en un determinado periodo a lo cual se le conoce como memoria episódica o cuando se trata de obtener información acerca de objetos y sus relaciones se denomina memoria semántica

- Lenguaje: el cual se define como la capacidad de producir, comprender y denominar una idea o pensamiento.
- Habilidades visuoespaciales: implican la relación que existe entre la percepción y comprensión espacial con una respuesta motora. Son habilidades en las cuales se aprecian las relaciones espaciales entre objetos.
- Funciones ejecutivas: son los procesos y habilidades relacionadas con la solución de problemas. También contemplan la capacidad de planear, dar una secuencia y organizar información.(17)

La evaluación neuropsicológica en el adulto mayor permite identificar probables alteraciones cognitivas, diferenciarlas de procesos de enfermedad, identificar enfermedades desde etapas tempranas y estadificar la gravedad y progresión de las mismas además de establecer estrategias de estimulación, compensación y manejo de estas alteraciones.

Este tipo de evaluaciones pueden realizarse en tres fases:

En una exploración básica que consiste en la realización de pruebas cortas y de fácil aplicación que permiten discriminar entre normalidad y patología. Correspondería al uso de pruebas de tamizaje.

La exploración neuropsicológica se divide en una exploración general en la que se aplican pruebas estándar seleccionadas para cada paciente a partir de las alteraciones encontradas en la exploración básica y una exploración específica en

la cual se puede establecer una causa de las alteraciones encontradas. De manera paralela a la evaluación cognitiva se deben identificar los síntomas conductuales que pueden acompañar al deterioro cognitivo.

Por último, la exploración ideográfica se realiza a partir de la selección de pruebas específicas que permitan ubicar funcionalmente el trastorno neuropsicológico subyacente.

Con la valoración neuropsicológica se pueden establecer perfiles cognitivos que reflejen una determinada patología. Por ejemplo: el patrón clásico del envejecimiento consiste en la disminución en la velocidad psicomotora, en la habilidad constructiva y en la organización de secuencias temporoespaciales.

El perfil cortical se caracteriza por amnesia acompañada de alteraciones en el lenguaje, en el conocimiento semántico, razonamiento abstracto, capacidades visuoconstructivas y alteraciones ejecutivas.

El patrón subcortical se caracteriza por alteraciones leves a moderadas en la memoria, atención, resolución de problemas, alteraciones visuoperceptivas, visuoconstructivas y aritméticas.

En el caso de la demencia tipo Alzheimer el patrón se caracteriza por alteraciones en la memoria verbal, pérdida rápida de la información retenida y alteraciones en la nominación. En el caso de la demencia vascular dependerá del sitio de lesión arterial afectada. El deterioro cognitivo vascular subcortical se caracteriza por alteraciones en las funciones ejecutivas (planeación, secuenciación), en la velocidad de procesamiento mental, problemas de evocación de la memoria que se ve beneficiada con la aplicación de claves, fallas en la concentración y en la producción del lenguaje. Esta alteración en la memoria semántica y en la fluencia verbal se ha reportado en diversos estudios.

En ambos tipos de demencia (tipo Alzheimer y demencia vascular) se ha observado alteración en la memoria episódica. Sin embargo, hay una mayor afectación en los sujetos que padecen demencia tipo Alzheimer que quienes padecen otros tipos de demencias. (49)

Algunos estudios han tratado de identificar un perfil cognitivo característico de las personas con Diabetes mellitus tipo 2. En estas investigaciones, se han incluido a



sujetos con otras enfermedades que otorgan un riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad). Al realizar los ajustes correspondientes para limitar el impacto de cada enfermedad para el desempeño en las pruebas de evaluación neuropsicológica, se ha observado que los sujetos con pluripatología que aumenta el riesgo cardiovascular presentan un peor desempeño en las pruebas aplicadas. En específico, en las pruebas para velocidad de procesamiento, atención y funciones ejecutivas y memoria episódica. Sin embargo, se ha encontrado que en sujetos diabéticos comparados con grupos control, las funciones visuoespaciales, atención auditiva y visual, el lenguaje y la memoria semántica se afectan en menor proporción. (50)

En las pruebas neuropsicológicas, se ha visto que los adultos mayores de 60 años sin

enfermedades subyacentes presentan un bajo rendimiento en las pruebas de memoria, fluencia verbal y velocidad de procesamiento manteniéndose prácticamente sin alteraciones la orientación espacial y el lenguaje. (36)

La mayoría de los estudios realizados para identificar los dominios cognitivos afectados en los pacientes diabéticos se han basado en pruebas neuropsicológicas especializadas como la prueba de aprendizaje verbal auditiva de Rey, la prueba de la figura compleja Rey-Osterrieth, la prueba Digit Span para la valoración de atención y concentración, la prueba WAIS-Digit Symbol Substitution Test para evaluar la velocidad de procesamiento y en el caso de las funciones ejecutivas la prueba TMT parte B. (37, 38)

La aplicación de estas pruebas requiere de personal capacitado y el tiempo requerido para su evaluación usualmente es largo por lo cual no son pruebas que se sugieran en una consulta de primer contacto. En 2017, la American Diabetes Association propuso que la evaluación cognitiva de pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 debe realizarse de manera anual a partir de los 65 años mediante el uso de pruebas de tamizaje como el examen Mini Mental, la prueba Montreal Cognitive Assessment (MoCA) y el Mini-Cog siendo estas dos últimas pruebas que permiten valorar las funciones ejecutivas. (35)

El Instituto Nacional de Geriátría junto con algunas asociaciones civiles impulsaron

una propuesta conocida como Plan de Acción Alzheimer y Otras demencias en el cual se establecieron estrategias que contemplan la prevención y promoción de la salud mental, el diagnóstico y tratamiento oportunos de las personas afectadas por estas enfermedades, incremento en la investigación acerca de estos trastornos, la promoción del respeto a los derechos humanos de las personas afectadas por demencia y de sus cuidadores y el establecimiento de cuidados a largo plazo en las etapas terminales de estas enfermedades. (3)

De esta manera, el realizar las pruebas de tamizaje se convierte en la forma participar en las estrategias propuestas para el manejo y detección de personas con demencia.

### **Pruebas de tamizaje**

El Examen Minimental fue creado en la década de 1970 (1975). La prueba se encuentra dividida en dos secciones (39) en las cuales se evalúan once dominios constituidos por orientación, registro, atención, cálculo, evocación, nominación, repetición, comprensión verbal y escrita, escritura y construcción. Los puntos de corte que más se han utilizado son 23-24 puntos a partir de los cuales la prueba se considera anormal y sugerente de cambios cognitivos. Es una prueba que puede aplicarse en quince minutos. Sin embargo, tiene efectos de piso (es impreciso en los rangos más bajos) y techo (no presenta un buen desempeño en personas con deterioro cognitivo muy leve o con alta escolaridad. Además, tiene variaciones socioculturales para las cuales se han propuesto ajustar conforme la escolaridad de la persona evaluada y a partir de ella los puntos de corte propuestos son: 21 puntos para la educación básica, 23 puntos para educación preparatoria y 24 puntos para educación equiparable a licenciatura. Tiene una sensibilidad de 81.3% y especificidad de 89.1% para detectar demencia y una sensibilidad de 59.7% y especificidad de 80.2% para identificar deterioro cognitivo leve. (40)

La prueba Montreal Cognitive Assessment, creada en 2005 por Nasreddine y colaboradores, es una herramienta de tamizaje que tiene como objetivo diferenciar

entre el envejecimiento cognitivo normal y el deterioro cognitivo leve. Evalúa los dominios ejecutivo/visuoespacial, nominación, memoria episódica, atención, lenguaje, abstracción y orientación. Los autores propusieron como punto de corte para la detección de deterioro cognitivo una puntuación menor a 26 de un total de 30 puntos. El tiempo promedio de aplicación descrito es de 10 minutos. Las desventajas de este punto de corte es que no está adaptado a la escolaridad de los pacientes obteniendo mayor número de falsos positivos, incluso después de aumentar un punto a la puntuación total obtenida en la evaluación a aquellos sujetos con escolaridad menor a 12 años. (41) Esta prueba tiene una sensibilidad del 100% y especificidad del 87% para detectar demencia y una sensibilidad y especificidad de 90 y 87% respectivamente para encontrar deterioro cognitivo leve. Cuenta con traducciones a diferentes idiomas y adaptaciones a escolaridades bajas.

En 2015, se realizó un estudio para validar la versión 7.0 en español en población mexicana con una sensibilidad del 98% y especificidad del 93% para identificar demencia con un punto de corte igual o menor a 24 y con una sensibilidad y especificidad de 80 y 75% respectivamente para detectar deterioro cognitivo leve con un punto de corte menor a 26. La limitación descrita en la validación de este estudio consiste en que la población estudiada es de tipo urbana y con un determinado grado de escolaridad.

Respecto al ajuste con la escolaridad de la versión en español, se identificó que los pruebas en las que existían más errores fueron el dibujo del cubo y del reloj, cálculo, atención seriada, fluencia verbal y abstracción. A pesar de la escolaridad, estudios demuestran que el mantener un punto de corte de 24 para demencia y 26 para deterioro cognitivo leve conserva una sensibilidad y especificidad del 80%. (44)

Las pruebas de tamizaje examen Mini Mental de Folstein (MMSE por sus siglas en inglés) y Montreal Cognitive Assessment (MoCA) son pruebas sensibles para la detección de demencia. Sin embargo, no son pruebas específicas para la población diabética. Al momento, no existen pruebas de tamizaje creadas especialmente para esta población. A pesar de esta advertencia, la Asociación

Americana de Diabetes las considera adecuadas para realizar pruebas de tamizaje en pacientes diabéticos.

Se han realizado estudios para identificar la sensibilidad y especificidad de cada una de estas pruebas encontrando que MoCA tiene una mayor sensibilidad y especificidad que MMSE para detectar deterioro cognitivo. Además de que la primera permite la evaluación de funciones ejecutivas y la fluencia verbal, dominios cognitivos que se ven afectados en alteraciones de etiología vascular y que son importantes en la evaluación de pacientes diabéticos conociendo la fisiopatología del deterioro cognitivo en esta población.

La mayoría de los estudios realizados en sujetos con Diabetes mellitus se han basado en la aplicación del MMSE. En algunos de estos estudios que han sido casos y controles mostraron que la población diabética tenía un peor desempeño en esta prueba comparada con los sujetos no diabéticos.

También se han comparado resultados entre la aplicación de MMSE y MoCA observando que existía un menor desempeño en los sujetos diabéticos con la prueba MoCA en comparación con los controles.

En específico, en uno de los estudios en donde se aplicó la prueba MoCA se observó que los sujetos con Diabetes mellitus tipo 2 tuvieron un peor desempeño en las funciones visuoespaciales, ejecutivas, de atención y lenguaje. (42, 43)

En un estudio realizado en China a partir de una muestra obtenida de “The China Longitudinal Aging Study” con la evaluación de 1526 sujetos con y sin deterioro cognitivo y con y sin Diabetes mellitus tipo 2, con una escolaridad promedio de 4 a ocho años, se aplicaron diversas pruebas neuropsicológicas, incluyendo el Examen Mini Mental de Folstein y Montreal Cognitive Assessment. En este estudio los resultados promedio para el Examen Mini Mental de personas con Diabetes mellitus tipo 2 sin deterioro cognitivo fue de  $24.19 \pm 3.38$  y de  $22.13 \pm 5.39$  en aquellos con deterioro cognitivo. En el caso del Montreal Cognitive Assessment el promedio de puntaje en sujetos sin deterioro cognitivo fue de  $18.59 \pm 6.05$  y en quienes contaban con el diagnóstico de deterioro cognitivo de manera previa fueron de  $15.59 \pm 6.33$  puntos. (52)

## **Efectos del deterioro cognitivo relacionado con Diabetes mellitus en la vida diaria.**

Las funciones ejecutivas son importantes para mantener el autocuidado y la independencia de las personas y su deterioro se evidencia en alteraciones en las actividades instrumentadas de la vida diaria y en el desarrollo de discapacidad. (38)

La presencia de deterioro cognitivo leve y demencia se asocia con un peor control glucémico y mal manejo farmacológico autoadministrado en los pacientes con DM tipo 2. También se ha observado una mayor incidencia en hospitalizaciones relacionadas con hipoglucemia y aumento en la ocurrencia de eventos cardiovasculares y muerte (28). Las alteraciones en las funciones ejecutivas condicionan un peor apego al tratamiento dietético y farmacológico ya sea por olvidar la aplicación de las dosis de medicamentos, como por un mayor riesgo en sobredosificación. También se ha observado cierta incapacidad para recordar o comprender las instrucciones establecidas por el médico, incapacidad para identificar síntomas o dar tratamiento a hipoglucemia y dificultad para seguir nuevas rutinas propuestas por el personal de salud las cuales son importantes para establecer los cambios en los hábitos higiénico-dietéticos necesarios para un mejor control glucémico. (35)

Un metaanálisis de doce estudios en donde se midió el estado cognitivo mediante pruebas específicas así como la aplicación de Examen Mini Mental en pacientes adultos mayores diabéticos demostró que la alteración en las funciones ejecutivas repercute en las habilidades para el ajuste de las dosis de insulina, en la habilidad para aprender a aplicar la insulina así como en el ajuste de las dosis a partir de los resultados de las glucometrías. También se observan efectos en el apego al tratamiento, disminución en el autocuidado, en la dificultad para comprender la enfermedad y los tratamientos, disminución en la monitorización de los niveles glucémicos e inexactitud en los registros de estos controles.

Al final, un mal control glucémico se traduce en un aumento en el riesgo cardiovascular, convirtiéndose en un círculo vicioso que contribuye a mayor

deterioro cognitivo. El mal control glucémico se relaciona con mayor demanda de asistencia médica (hospitalizaciones) o de cuidados por terceras personas (incluyendo institucionalización) contribuyendo a discapacidad.

En ese sentido, la presencia de deterioro cognitivo y Diabetes mellitus se relaciona con pérdida de las capacidades para realizar actividades instrumentadas de la vida diaria. (45, 46)

También se ha observado que la coexistencia entre Diabetes mellitus y deterioro cognitivo en adultos mayores se relaciona con aumento en el riesgo de caídas al asociar las alteraciones en las funciones ejecutivas con una inadecuada autoadministración de medicamentos que conduce a desarrollo de hipoglucemia así como con alteraciones en la marcha manifestadas como disminución en la velocidad de la misma. Las alteraciones en la velocidad de la marcha y la presencia concomitante del síndrome de sarcopenia que también tiene una incidencia importante en pacientes con Diabetes mellitus se traducen en una menor fuerza muscular. (47)

El deterioro cognitivo y Diabetes mellitus se relacionan con mayor incidencia de depresión. (45) El origen de esta alteración puede explicarse por los cambios en la señalización neuronal que afectaría los niveles de dopamina y serotonina cerebral. La presencia de depresión es un factor de riesgo para un mal apego al tratamiento farmacológico para DM. También está descrito que la presencia de depresión puede traducirse en una disminución en las puntuaciones de las evaluaciones cognitivas y que posterior a un adecuado tratamiento de la depresión se puede observar una mejoría en el desempeño cognitivo.

La DM tipo 2 y el deterioro cognitivo asociado son factores para el desarrollo de síndrome de fragilidad. Se ha acuñado el término “fragilidad cognitiva” el cual describe la presencia simultánea de deterioro cognitivo y síndrome de fragilidad. La fragilidad cognitiva tiene un impacto negativo en el autocuidado de las personas con Diabetes mellitus. (51)

Todos estos cambios se traducen en un pobre pronóstico para la función de los pacientes diabéticos con deterioro cognitivo por lo cual es importante establecer medidas preventivas y de control de la DM tipo 2 así como un seguimiento

apropiado para identificar las diferentes complicaciones macro y microvasculares que pueden presentar estos pacientes.

## Planteamiento del problema

Existe evidencia científica de que la Diabetes mellitus tipo 2 contribuye a cambios neurodegenerativos e incluso es un factor de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo y, en específico, de enfermedad tipo Alzheimer y de demencia vascular. (9, 12, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 33, 34, 37, 38).

Ambas enfermedades tienen un gran impacto en la salud pública mundial y nacional así como en la funcionalidad del paciente que las padece propiciando un mayor riesgo de desarrollar pérdida de la funcionalidad. (1,2, 43, 44, 45)

La DM puede comprometer la funcionalidad desde diferentes niveles: al provocar privación visual por la presencia de retinopatía, alteraciones en la marcha relacionadas a neuropatía diabética; autonomía y capacidad de resolución de problemas así como de la realización de actividades básicas e instrumentadas de la vida diaria a partir del desarrollo de deterioro cognitivo, convirtiéndose este último en una de los puntos a evaluar propuestos por asociaciones internacionales de Diabetes para realizar un buen abordaje y tratamiento de las personas que la padecen. (32)

Considerando que la DM tipo 2 puede ocasionar alteraciones en las funciones cognitivas interviniendo en diferentes vías (hiperinsulinemia (10), alteración en la función y expresión de receptores de insulina y de IGF-1 (6, 7, 10, 15,23), disfunción en la expresión de transportadores GLUT (6, 7, 18, 20), alteración en los Sustratos de Receptor de Insulina (IRS) (8,14), disfunción endotelial que afecta la integridad de la barrera hematoencefálica (15, 16, 33), activación de vías inflamatorias y producción de especies reactivas de oxígeno así como productos de glucosilación avanzada y la formación de  $\beta$  amiloide (7, 10, 12)) que producen cambios neuroanatómicos específicos en regiones clave del cerebro encargadas de los procesos de cognición, fijación de memoria y actividades visuoespaciales (28); y que de esta manera se puede identificar un perfil neurocognitivo específico para los pacientes con la coexistencia de Diabetes mellitus y deterioro cognitivo toma gran importancia el realizar la valoración cognitiva de esta población desde un primer contacto mediante la aplicación de pruebas neurocognitivas de



tamizaje que, por su facilidad en la aplicación y en el tiempo de realización, permitan identificar los cambios en el estado cognitivo de estos pacientes. (34)

La prueba seleccionada deberá contar con una adecuada sensibilidad y especificidad, ser válida en la población que busca estudiarse, ser accesible, de bajo costo y explorar de manera general el mayor número de dominios cognitivos posibles. (34, 41, 43)

Tomando en cuenta estas características y conforme a lo expuesto en los trabajos de validación de las pruebas, se observa que el examen Montreal Cognitive Assessment cumple con los criterios mencionados y se encuentra validado en la población mexicana en su versión en español (MoCA versión 7.0). (43)

A partir de la aplicación de esta prueba se puede identificar de manera confiable la presencia de deterioro cognitivo y demencia al aplicar los puntos de corte establecidos durante su validación para ambas patologías (26 para deterioro cognitivo y 24 para demencia) (43).

Reconociendo como limitación de esta versión el que pudiera no representar a la población con una escolaridad baja o nula reflejándose en un mayor número de falsos positivos, sigue siendo una prueba confiable y apta para el tamizaje de deterioro cognitivo al contemplar la evaluación de dominios cognitivos relacionados tales como las funciones ejecutivas y visuoespaciales que pueden verse afectadas en la población diabética (36, 37, 41, 43).

Una vez estadificado el estado cognitivo de los pacientes diabéticos se puede delinear un perfil neurocognitivo específico que podría ser el inicio de un seguimiento interdisciplinario con la aplicación de pruebas neuropsicológicas dirigidas que permitan identificar con precisión las áreas afectas con la finalidad de establecer un plan terapéutico que incluya rehabilitación neurocognitiva con la intención de recuperar o compensar las fallas existentes. (35)

Por lo anterior, en el presente trabajo se busca identificar **¿cuál es el dominio cognitivo principalmente afectado en pacientes adultos mayores diabéticos mediante la aplicación de la prueba Montreal Cognitive Assessment?**

## Justificación

A partir de los datos obtenidos de la Organización Mundial de la Salud del 2018 para el número de pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 a nivel mundial y para nuestro país en donde incluso se contemplan los datos de mortalidad (1) así como los datos obtenidos por instancias nacionales como el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) y el informe Trimestral de Vigilancia Epidemiológica de Diabetes mellitus tipo 2 en donde se demuestra que es una enfermedad con una alta incidencia y prevalencia en población de adultos mayores (2) se concluye que un problema de salud pública que repercute en la calidad de vida de las personas que la padecen y se relaciona de manera causal con el desarrollo de múltiples complicaciones macro y microvasculares entre las que se encuentra el deterioro cognitivo siendo reportados en un metaanálisis que el riesgo relativo para desarrollar demencia vascular o tipo Alzheimer es 73% mayor en las personas con DM tipo 2 que en aquellas personas que no la padecen. (27).

En el estudio "Diabetes Control and Complications Trial y el Epidemiology of Diabetes Interventions Complications (EDIC) se demostró que los pacientes con DM tanto 1 como 2 con peor control metabólico presentaron deterioro moderado en las funciones cognitivas de velocidad y eficiencia psicomotora. (26)

A su vez, el deterioro cognitivo mayor o demencia, tiene una repercusión importante en la independencia de las personas, siendo una de las principales causas de discapacidad en el adulto mayor. Para este grupo de enfermedades, la más prevalente es la enfermedad de tipo Alzheimer.

Se estima que en México la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer es de 7.3% y tiene una incidencia de 27.3 x 1000 personas/año. El grupo poblacional más afectado son las mujeres y quienes cuentan con síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y depresión.

Teniendo ambas enfermedades tan importante carga en la salud pública y en la calidad de vida de las personas, se han hecho varios estudios a nivel internacional para conocer la relación que existe entre la Diabetes mellitus tipo 2 y la presencia

de deterioro cognitivo.

Incluso, se han realizado estimaciones respecto al impacto económico que tienen ambas enfermedades tanto a nivel económico como en los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD). (3)

Xue, *et. al.* realizaron una revisión sistemática de ciento cuarenta y cuatro estudios y un metaanálisis a partir del cual concluyeron que la DM así como la intolerancia a la glucosa en ayuno se asocian con un mayor riesgo de desarrollar demencia, con un nivel de evidencia moderado-alto.

Zhang, en su estudio de encontró que existe un aumento de 50% de riesgo de padecer enfermedad tipo Alzheimer en pacientes con DM tipo 2 y estos hallazgos se explican por los cambios fisiopatológicos que ocurren en la vasculatura cerebral en presencia de la resistencia a la insulina. (48)

Al contemplar la repercusión en la funcionalidad y la relación con el desarrollo de otros síndromes geriátricos de la población diabética con deterioro cognitivo se considera importante poder delinear un perfil cognitivo iniciando con una valoración básica con pruebas neuropsicológicas validadas para la población mexicana y esto se puede realizar a partir de la identificación de los dominios cognitivos afectados en estos sujetos. (40, 43, 44, 45, 46)

## **Hipótesis**

- Hipótesis nula: en los adultos mayores diabéticos no existe un dominio cognitivo principalmente afectado
- Hipótesis alterna: en los adultos mayores diabéticos se observará una mayor afectación de algún dominio cognitivo

## **Objetivo general**

- Identificar el dominio cognitivo principalmente afectado en pacientes diabéticos adultos mayores

## **Objetivos específicos**

- Describir las características sociodemográficas de los sujetos estudiados
- Evaluar la relación entre escolaridad y puntaje en la prueba MoCA
- Evaluar la relación entre edad y puntaje en la prueba MoCA
- Relacionar el tiempo de diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2 con la puntuación de MoCA.

## Metodología

El presente estudio es de diseño observacional, prospectivo, transversal, cualitativo con interpretación de variables con medidas de tendencia central. Se realizó un muestreo no probabilístico a conveniencia con los criterios de inclusión: Adultos mayores de 60 años y hasta 95 años, pacientes ambulatorios, con Diabetes mellitus tipo 2 de más de 2 años de diagnóstico, sin toxicomanías, con Hipertensión arterial, dislipidemia, síndrome depresivo y que aceptaran la valoración. Los criterios de exclusión consistieron en Adultos menores de 60 o mayores de 95 años con menos de dos años de diagnóstico de Diabetes mellitus, diagnóstico previo de deterioro cognitivo o tratamiento específico para el mismo, privación visual y auditiva severa y que no aceptaran la valoración. Se consideraron como criterios de exclusión el no haber concluido la prueba.

A los sujetos que cumplieron con criterios de inclusión se aplicó la prueba Montreal Cognitive Assessment versión 7.0 en español validado en 2015 para la población mexicana aplicando los puntos de corte de menor a 26 para detección de deterioro cognitivo y 24 puntos para detección de demencia y agregando un punto para las personas con escolaridad menor a 12 años.

Las pruebas fueron aplicadas a los pacientes ambulatorios previa autorización por consentimiento informado que acudieron a consulta externa de geriatría del Hospital Especializado para Enfermos Crónicos Acolman "Dr. Gustavo Baz Prada" entre el 01 de marzo y hasta 01 octubre de 2020

Para el análisis de los resultados se utilizó estadística descriptiva para los datos sociodemográficos y para la comparación de variables se realizó estadística inferencial con pruebas no paramétricas para comparación de grupos relacionados (prueba de Friedman) y correlación de variables mediante prueba de Pearson para las variables que cumplieron con criterios de normalidad y prueba de Spearman para las variables sin distribución normal. Para identificar si las variables contaban con una distribución normal se aplicó la prueba Shapiro Wilk para poblaciones menores a 50 sujetos.

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Nivel de medición</b>
<b>Deterioro cognitivo</b>	Disminución de Cognitivas	Puntuación <26 en Montreal Cognitive Assessment	Cuantitativa ordinal	25: deterioro cognitivo leve >26: normal
<b>Demencia</b>	Disminución de Funcional	Puntuación < 24 en Montreal Cognitive Assessment	Cuantitativa ordinal	5-13: demencia 14-24: demencia
<b>Edad</b>	Tiempo de vida de una persona desde su Nacimiento	Número de años de vida cronológica establecidos por fecha de nacimiento	Cuantitativa ordinal	60-64 años 65-69 años 70-74 años 75-79 años 80-84 años 85-89 años 90-95 años
<b>Sexo</b>	Condición orgánica masculina o femenina	Femenino o masculino	Cualitativa nominal	1. Masculino 2. Femenino
<b>Escolaridad</b>	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente	Número de años de estudio reportados por el sujeto	Cuantitativa ordinal	Primaria: 0-6 años Intermedia 7-12 años Superior > 12 años
<b>Tiempo de evolución de Diabetes mellitus</b>	Número de años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2	Número de años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2	Cuantitativa continua	2-12 años 13-23 años 24-34 años 35-45 años

<b>Actividades visuoespaciales y ejecutivas</b>	Relación que existe entre la percepción y comprensión espacial con una	Puntuación total igual a cinco en MoCA	cualitativa ordinal	Íntegra: 5 Alterada <5
	respuesta motora. Capacidad de solucionar problemas			
<b>Identificación</b>	Capacidad de reconocimiento de personas o cosas.	Puntuación total igual a tres en MoCA	Cualitativa ordinal	Íntegra: 3 Alterada <3
<b>Atención</b>	Capacidad de enfocarse en un estímulo Específico	Puntuación total igual a seis puntos	Cualitativa ordinal	Íntegra: 6 alterada <6
<b>Lenguaje</b>	Capacidad de producir, comprender y denominar una idea o pensamiento.	Puntuación total 3	Cualitativa ordinal	Íntegra 3 Alterada <3
<b>Abstracción</b>	Separar por medio de una operación intelectual un rasgo o una cualidad de algo para analizarlos.	Puntuación total 2	Cualitativa ordinal	Íntegra: 2 alterada <2
<b>Recuerdo diferido</b>	Proceso de hacer consciente un hecho o acontecimiento almacenado en la memoria.	Puntuación total 5	Cualitativa ordinal	Íntegra: 5 Alterada <5
<b>Orientación</b>	Capacidad de identificar el entorno, la localización, el tiempo y las personas.	Puntuación total 6	Cualitativa ordinal	Íntegra: 6 alterada <6



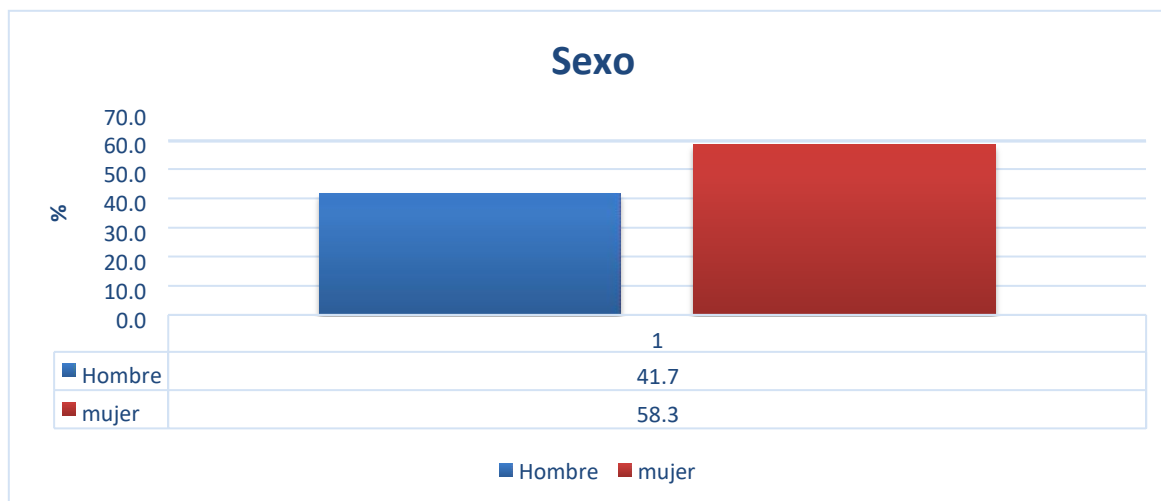
## **Implicaciones éticas**

El protocolo se realizó posterior a la revisión y aprobación del comité de Ética e Investigación del Hospital Especializado para Enfermos Crónicos Acolman “Dr. Gustavo Baz Prada” Se obtuvieron consentimientos informados de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión explicándoles los riesgos y beneficios de contestar el cuestionario buscando proteger su confidencialidad así como explicando al final de la evaluación los resultados obtenidos. Se buscó en todo momento apegarse a lo establecido en la Declaración de Helsinki y conforme a lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud para investigación con riesgo mínimo

## Resultados

Se analizó una muestra de 36 sujetos quienes cumplieron con los criterios de inclusión descritos previamente.

Respecto al género, se observó un mayor número de participantes del género femenino, con un 58.3% comparado con 41.7% que corresponde al género masculino.



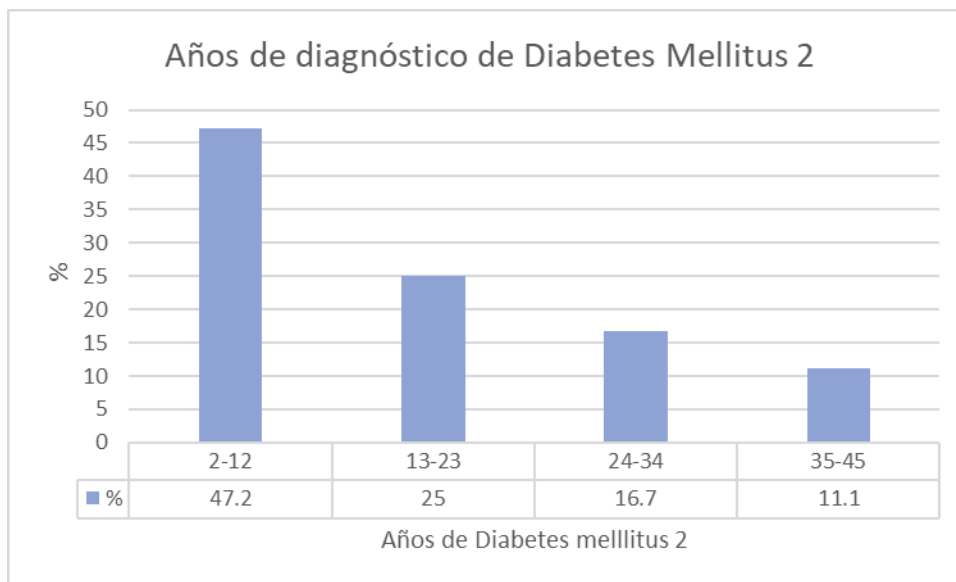
La edad mínima fue de 61 años y la máxima de 93 años, con un promedio de 76.97 años.

La escolaridad mínima fue de 0 años ingresando al protocolo a aquellos sujetos que supieran leer y escribir. El número máximo de estudios fue de 16 años que corresponde a estudios superiores. El promedio de escolaridad fue de 4.75 años equivalente a educación básica.

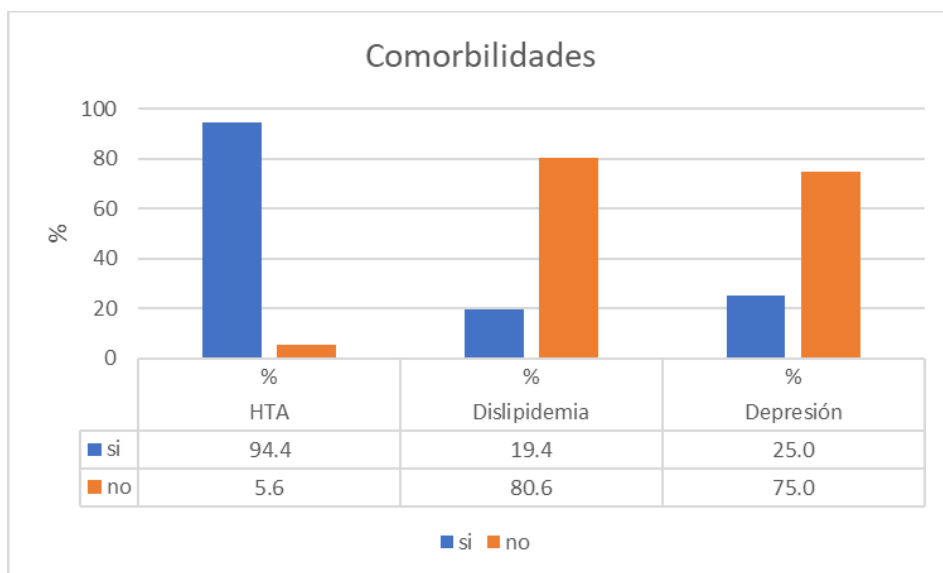
### Estadística descriptiva

	N	mínimo	máximo	Media	DE	Varianza
Edad	36	61	93	76.97	7.381	54.485
Escolaridad	36	0	16	4.75	4.259	18.136
Diagnóstico Diabetes	36	2	44	16.47	12.693	161.113
N válido (por lista)	36					

Respecto a los años de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 el tiempo mínimo de diagnóstico fue de dos años y el máximo de 44, con un promedio de 16.47 años de evolución de la enfermedad y con el mayor porcentaje de incidencia entre los 2 a 12 años.

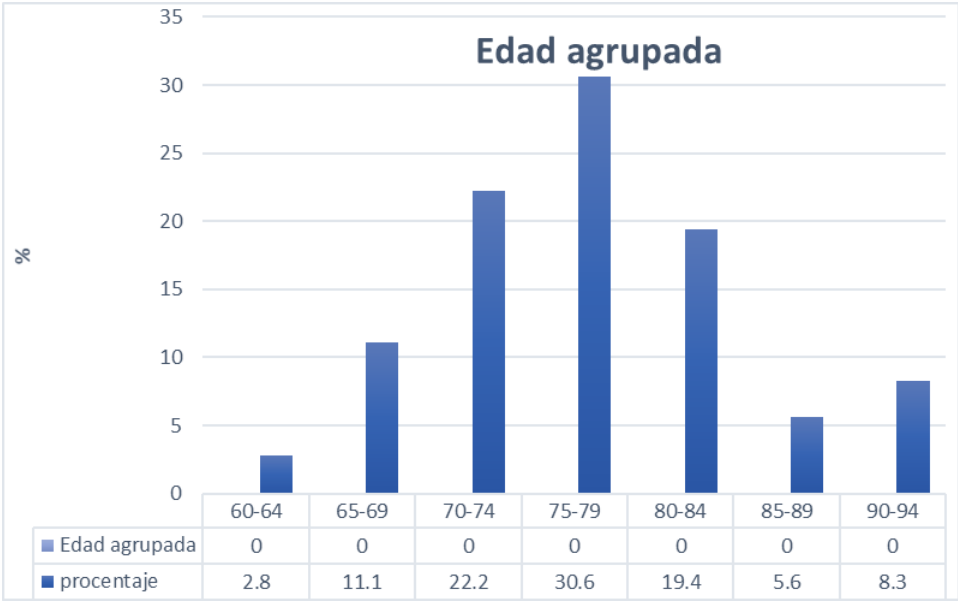


Se consideraron otros factores de riesgo vascular para el desarrollo de deterioro cognitivo el contar con diagnóstico de hipertensión arterial (con un porcentaje de 94.4%) y dislipidemia (19.6%). Además, se contemplaron a los sujetos que cuentan con el diagnóstico de depresión que correspondieron a un 25% de los sujetos evaluados.



Se realizó la medición del tiempo en completar la prueba de tamizaje observando un promedio de 13.78 minutos con un mínimo de 7 minutos para completar la prueba y un máximo de 30 minutos.

Para el análisis de las variables, se agruparon a los sujetos en intervalos de edad observando que el mayor porcentaje de sujetos se encuentra entre los 75 a 79 años.

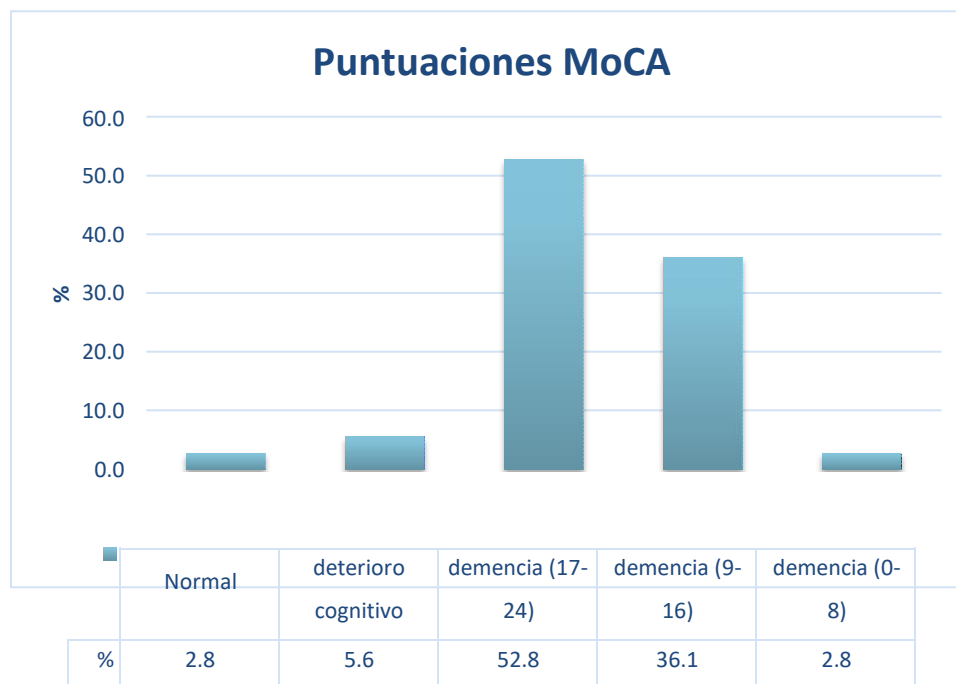


Para la escolaridad se realizó la siguiente clasificación: primaria (0-6 años), media (7-11 años) y superior (mayor o igual a 12 años). Se observó que el 83% de la población estudiada cuenta con educación primaria.



Respecto a la puntuación de la prueba Montreal Cognitive Assessment la puntuación promedio de la prueba fue de  $17.74 \pm 5.3$  puntos. El 97.3% de la población estudiada tuvo menos de 25 puntos, compatible con sospecha de deterioro cognitivo.

Se aplicaron los puntos de corte para deterioro cognitivo y demencia sugeridos en la bibliografía, con la finalidad de cuantificar el porcentaje de deterioro cognitivo y demencia en la población estudiada encontrando que el 5.6% del total de los sujetos obtuvieron una puntuación de 25, clasificándolos como deterioro cognitivo. El 91.7% obtuvo una puntuación menor a 24 puntos compatible con demencia. El rango con mayor porcentaje de puntuación menor a 24 se encontró entre los 17 y 24 aciertos, con un 52.8% de sujetos distribuidos en este grupo.



Se realizaron pruebas de normalidad con prueba de Shapiro-Wilk para muestras menores a 50 sujetos a cada una de las variables observando que la edad y escolaridad cumplen con distribución normal a diferencia de la escolaridad y el tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus.

### Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Edad	.111	36	.200*	.980	36	.734
Escolaridad	.218	36	.000	.849	36	.000
DxDM	.167	36	.012	.908	36	.006
MoCA	.104	36	.200*	.960	36	.219

\*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

Posterior a este análisis se buscó la correlación entre edad y la puntuación obtenida en la prueba de MoCA encontrando una correlación mediante prueba de Pearson de -0.421, con un nivel de significancia estadística  $p$  de 0.01, interpretándose como débil correlación entre mayor edad y menor puntuación en la prueba Montreal Cognitive Assessment.

### Correlación Edad/MoCA

		Edad	MoCA
Edad	Correlación de Pearson	1	-.421*
	Sig. (bilateral)		.011
	N	36	36
MoCA	Correlación de Pearson	-.421*	1
	Sig. (bilateral)	.011	
	N	36	36

\*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

Al realizar la correlación entre escolaridad y puntuación de MoCA, se aplicó la prueba de Spearman para variables que no siguen una distribución normal y no se encontró una correlación entre la puntuación de la prueba y la escolaridad.

Correlación Escolaridad/Moca				
			Escolaridad (agrupado)	MoCA agrupado
Rho de Spearman	Escolaridad	Coefficiente de correlación	1	-0.128
		Sig. (bilateral)	.	0.456
		N	36	36
	MoCA agrupado	Coefficiente de correlación	-0.128	1
		Sig. (bilateral)	0.456	.
		N	36	36

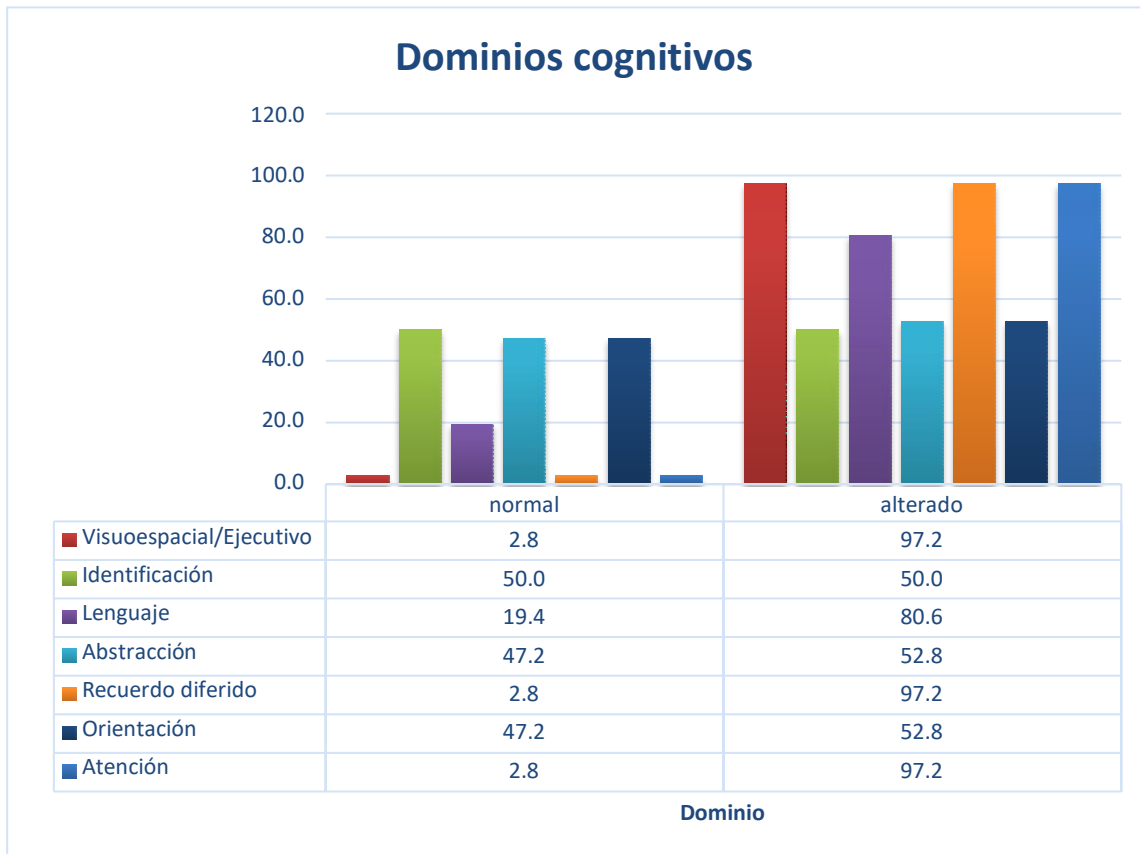
En el caso de la relación entre tiempo de diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2 y la puntuación de MoCA se observó una correlación débil de 0.346 entre los años de diagnóstico de Diabetes mellitus y los resultados de la prueba de MoCA con un nivel de significancia estadística de  $p$  0.039 interpretando que las mayores puntuaciones de MoCA se obtuvieron en las personas con menor tiempo de diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2.

**Correlación Diagnóstico de Diabetes/MoCA**

			MoCA agrupado	Diagnóstico Diabetes
Rho de Spearman	MoCA agrupado	Coefficiente de correlación	1.000	.346*
		Sig. (bilateral)	.	.039
		N	36	36
	Diagnóstico Diabetes	Coefficiente de correlación	.346*	1.000
		Sig. (bilateral)	.039	.
		N	36	36

\*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

Respecto al análisis de los resultados de los dominios cognitivos que evalúa el Montreal Cognitive Assessment, se identificó que los siete dominios evaluados se observaron afectados. Al momento de realizar el porcentaje de cada una de las subpruebas se encontró que los dominios visuoespacial, atención y recuerdo diferido se encuentran afectados en el mismo porcentaje (97.2%) y el dominio cognitivo con menor porcentaje de afectación fue la identificación (50% con respuesta normal).



Se obtuvo la media para cada uno de los dominios cognitivos encontrando que el promedio más bajo del total de puntaje para cada uno de las subpruebas fue para el recuerdo diferido con una media de 0.92 de un total de 5, y el promedio más alto se encontró en la orientación con un puntaje de 5.14 de un total de 6 respuestas correctas posibles.

#### Estadística descriptiva Dominios Cognitivos

	N	Media	DE	Mín	Max
Visuoespacial	36	2.47	1.230	0	5
Identificación	36	2.25	.906	0	3
Atención	36	3.08	1.442	0	6
Lenguaje	36	1.42	1.105	0	3
Abstracción	36	1.36	.683	0	2
Recuerdo Diferido	36	.92	1.339	0	5
Orientación	36	5.14	1.073	2	6



Se realizó prueba de normalidad para las puntuaciones obtenidas en los diferentes dominios cognitivos encontrando que sólo la atención cumple con una distribución normal a partir de la prueba de Shapiro Wilk, con un 0.074 de significancia.

**Prueba normalidad dominios cognitivos**

			Estadístico	Error estándar
Visuoespacial	Media		2.47	.205
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2.06	
		Límite superior	2.89	
	Media recortada al 5%		2.47	
	Mediana		3.00	
	Varianza		1.513	
	Desviación estándar		1.230	
	Mínimo		0	
	Máximo		5	
	Rango		5	
Identificación	Media		2.25	.151
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	1.94	
		Límite superior	2.56	
	Media recortada al 5%		2.33	
	Mediana		2.50	
	Varianza		.821	
	Desviación estándar		.906	
	Mínimo		0	
	Máximo		3	
	Rango		3	
Atención	Media		3.08	.240
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2.60	
		Límite superior	3.57	
	Media recortada al 5%		3.12	
	Mediana		3.00	
	Varianza		2.079	
	Desviación estándar		1.442	
	Mínimo		0	
	Máximo		6	
	Rango		6	
Lenguaje	Media		1.42	.184
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	1.04	
		Límite superior	1.79	
	Media recortada al 5%		1.41	
	Mediana		1.50	
	Varianza		1.221	
	Desviación estándar		1.105	
	Mínimo		0	
	Máximo		3	
	Rango		3	
Abstracción	Media		1.36	.114
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	1.13	
		Límite superior	1.59	
	Media recortada al 5%		1.40	
	Mediana		1.00	
	Varianza		.466	
	Desviación estándar		.683	
	Mínimo		0	
	Máximo		2	
	Rango		2	
Recuerdo Diferido	Media		.92	.223
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	.46	
		Límite superior	1.37	
	Media recortada al 5%		.77	
	Mediana		.00	
	Varianza		1.793	
	Desviación estándar		1.339	
	Mínimo		0	
	Máximo		5	
	Rango		5	
Orientación	Media		5.14	.179
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	4.78	
		Límite superior	5.50	
	Media recortada al 5%		5.24	
	Mediana		5.00	
	Varianza		1.152	
	Desviación estándar		1.073	
	Mínimo		2	
	Máximo		6	
	Rango		4	

### Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Visuoespacial	.194	36	.001	.919	36	.012
Identificación	.296	36	.000	.778	36	.000
Atención	.182	36	.004	.945	36	.074
Lenguaje	.201	36	.001	.860	36	.000
Abstracción	.298	36	.000	.764	36	.000
Recuerdo Diferido	.309	36	.000	.724	36	.000
Orientación	.261	36	.000	.772	36	.000

a. Corrección de significación de Lilliefors

A partir de este análisis, se aplica la prueba de Friedman para variables no paramétricas encontrando que el recuerdo diferido es el dominio cognitivo con una menor puntuación (rango de 2.14, con una  $p$  de 0.000).

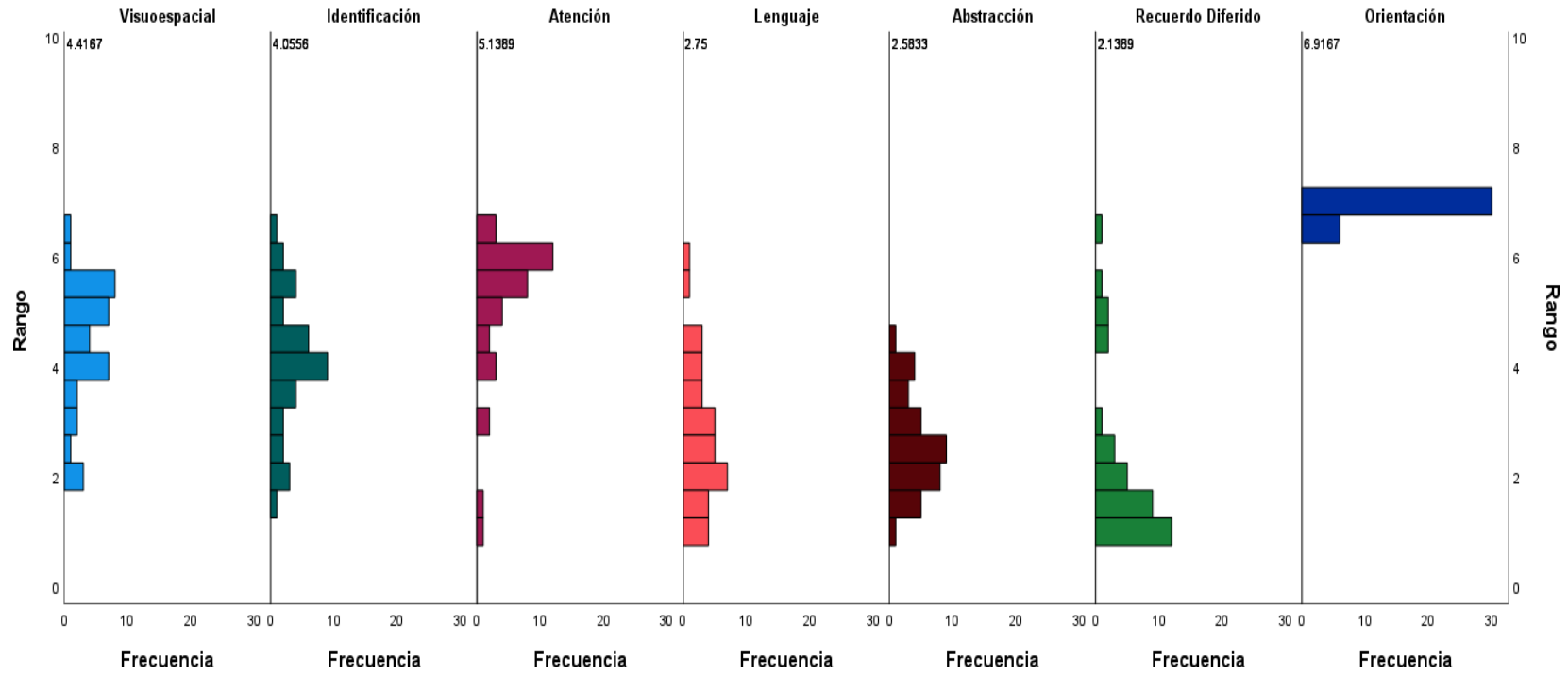
### Rango

	Rango promedio
Visuoespacial	4.42
Orientación	6.92
Recuerdo Diferido	2.14
Abstracción	2.58
Lenguaje	2.75
Atención	5.14
Identificación	4.06

### Resumen de la prueba de Friedman para muestras relacionadas para análisis de la varianza de dos factores por rangos

N total	36
Estadístico de prueba	141.649
Grado de libertad	6
Sig. asintótica (prueba bilateral)	.000

Prueba de Friedman para muestras relacionadas para análisis de la varianza de dos factores por rango



Resumen de la prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Prueba	Sig. <sup>a,b</sup>	Decisión
1	Las distribuciones de Visuoespacial, Identificación, Atención, Lenguaje, Abstracción, Recuerdo Diferido y Orientación son iguales.	Prueba de Friedman para muestras relacionadas para análisis de la varianza de dos factores por rangos	.000	Rechace la hipótesis nula.

a. El nivel de significación es de .050.

b. b. Se muestra significancia asintótica

## Discusión

En este estudio, se observaron resultados similares a lo revisado en la bibliografía respecto al promedio de edad del grupo evaluado con diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2. (52). La escolaridad obtenida en este grupo fue similar a la reportada en la literatura, con un promedio de 4 años. (33) En este sentido, es importante recordar que la prueba de tamizaje utilizada en este estudio ha sido validada para población mexicana y que dentro de sus debilidades es que fue aplicada a sujetos con una escolaridad mayor a la observada en este grupo. Sin embargo, al momento de comparar los puntajes con otras cohortes con escolaridad similar, se observaron que los puntajes encontrados en este estudio fueron similares. Llama la atención que en la cohorte de “The China Longitudinal Aging Study” (52) la evaluación se realizó en sujetos sin diagnóstico de deterioro cognitivo y que a pesar de la ausencia de ese diagnóstico, los puntajes fueron menores que el punto de corte propuesto por el grupo que desarrolló el Montreal Cognitive Assessment para identificar deterioro cognitivo y demencia lo cual puede explicarse por la alta sensibilidad que tiene esta prueba para la identificación de deterioro cognitivo leve y demencia.

En lo que respecta a la muestra analizada, más del 90% de los sujetos cursa con cambios en el estado cognitivo que por puntaje podrían catalogarse como demencia. Sin embargo, no se observó repercusión en la funcionalidad de los sujetos para realizar las actividades básicas de la vida diaria la cual sería un criterio para diferenciar entre deterioro cognitivo leve y demencia.

En el caso del sexo con mayor prevalencia de Diabetes mellitus tipo 2 y deterioro cognitivo correspondió al femenino, lo cual coincide con la estadística reportada en las fuentes revisadas. (2, 3)

Al analizar los dominios cognitivos se observaron resultados similares a lo descrito en la bibliografía al encontrar que los principales dominios cognitivos afectados fueron las funciones visuoespaciales y ejecutivas, la atención y el recuerdo diferido. (30, 51)

Los resultados sugieren un patrón amnésico de dominio múltiple. Al encontrarse

afectado el recuerdo diferido se puede orientar a un mayor riesgo para desarrollo de enfermedad de tipo Alzheimer. Sin embargo, dadas las alteraciones en la parte visuoespacial y ejecutiva, estos cambios se asocian con mayor frecuencia a demencia de tipo vascular. Al considerar la fisiopatología para el desarrollo de cambios cognitivos relacionados con Diabetes mellitus tipo 2 es aceptable considerar que tanto la acumulación de  $\beta$  amiloide como el daño microvascular confieren a esta población el tipo de perfil cognitivo identificado en la literatura previa y en este estudio.

Respecto al análisis de la correlación entre tiempo de diagnóstico de Diabetes y presencia de deterioro cognitivo se obtuvieron resultados similares a los descritos en la bibliografía (29,31) evidenciándose en este estudio una correlación débil pero significativa.

Como debilidades del estudio se tienen en cuenta el número de participantes que integraron la muestra, lo cual impide que los resultados sean generalizables a la población. El tamaño de la muestra fue modificado al realizarse restricciones para la atención de la consulta externa como medida de prevención en época de la actual pandemia.

También es importante considerar que la prueba de tamizaje utilizada tiene como limitante el estar validada para población urbana, a diferencia de la población evaluada. La literatura refiere que la prueba Montreal Cognitive Assessment puede detectar mayor número de falsos positivos asociada a la baja escolaridad. Existe una prueba adaptada para población con menos de tres años de escolaridad. En este caso, se decidió utilizar la prueba Montreal Cognitive Assessment en su versión 7.0 en español, al encontrarse validada en población mexicana. Se considera que los resultados son aplicables dado que la escolaridad observada en la muestra fue mayor a tres años en promedio.

Como fortalezas del estudio se considera que evalúa a población de tipo rural con escolaridad primaria por lo cual se pueden realizar nuevos estudios para identificar si los puntos de corte propuestos para detección de deterioro cognitivo y demencia aplican a este tipo de población.

## **Conclusiones**

A partir de este estudio se concluye que existe un dominio cognitivo principalmente afectado en adultos mayores con Diabetes mellitus tipo 2. Se concluye que existe una relación no causal débil entre la edad y el tiempo de diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2 para obtener menores puntajes en la prueba Montreal Cognitive Assessment. Así mismo, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la relación entre escolaridad y resultados en la prueba MoCA.

## Recomendaciones

A partir de los resultados de este estudio, se sugiere aplicar las pruebas de tamizaje de manera rutinaria sugeridas por las asociaciones internacionales para la evaluación del estado cognitivo de las personas con Diabetes mellitus tipo 2 que acudan a seguimiento de enfermedades crónico degenerativas a nuestro hospital con la finalidad de detectar de manera oportuna cambios importantes a nivel cognitivo que repercutan en la funcionalidad y calidad de vida de las personas que padecen esta enfermedad.

El tiempo estimado en la realización de la prueba es de 10 a 15 minutos y para llevarla a cabo es necesario contar con formatos impresos.

Al identificar cambios en el estado cognitivo de las personas se sugiere establecer un plan de manejo enfocado a dar atención a las áreas afectadas e iniciar ejercicios de estimulación y rehabilitación cognitiva.

Se puede evaluar la utilidad de la prueba MoCA en la versión 0.7 validada para población mexicana en población con baja escolaridad y compararlo con la versión MoCA básico para establecer la prueba ideal para la población que acude con mayor frecuencia a atención a nuestro hospital.

## Bibliografía

1. World Health Organization- Diabetes Country Profiles.
2. 2) *SINAVE/DGE/Salud/Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Diabetes Mellitus Tipo 2 Hospitalaria, 2019.*
3. Gutiérrez-Robledo L. Demencias, una visión panorámica. 1st ed. México: Editorial Universitaria Potosina; 2014.
4. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care.* 2019;43(Supplement 1):S14-S31.
5. Schwartz S, Epstein S, Corkey B, Grant S, Gavin III J, Aguilar R et al. A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and its Complications. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2017;28(9):645-655.
6. Arnold S, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach S, Koenig A, Wang H, Ahima R et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nature Reviews Neurology.* 2018;14(3):168-181.
7. Rhea E, Raber J, Banks W. ApoE and cerebral insulin: Trafficking, receptors, and resistance. *Neurobiology of Disease.* 2020;137:104755.
8. Biessels G, Reagan L. Hippocampal insulin resistance and cognitive dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience.* 2015;16(11):660-671.
9. Kianpour Rad S, Arya A, Karimian H, Madhavan P, Rizwan F, Koshy S et al. Mechanism involved in insulin resistance via accumulation of  $\beta$ -amyloid and neurofibrillary tangles: link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Drug Design, Development and Therapy.* 2018;Volume 12:3999-4021.
10. Spinelli M, Fusco S, Grassi C. Brain Insulin Resistance and Hippocampal Plasticity: Mechanisms and Biomarkers of Cognitive Decline. *Frontiers in Neuroscience.* 2019;13.
11. Hegde V, Dhurandhar N, Reddy P. Hyperinsulinemia or Insulin Resistance: What Impacts the Progression of Alzheimer's Disease?. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2019;72(s1):S71-S79.
12. Maiese K. Cognitive impairment with diabetes mellitus and metabolic disease: innovative insights with the mechanistic target of rapamycin and circadian clock



- gene pathways. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2020;13(1):23-34.
13. Grillo C, Pirolì G, Lawrence R, Wrihten S, Green A, Wilson S et al. Hippocampal Insulin Resistance Impairs Spatial Learning and Synaptic Plasticity. *Diabetes*. 2015;64(11):3927-3936.
  14. Shaw L. The insulin receptor substrate (IRS) proteins. *Cell Cycle*. 2011;10(11):1750-1756.
  15. Mullins R, Diehl T, Chia C, Kapogiannis D. Insulin Resistance as a Link between Amyloid-Beta and Tau Pathologies in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017;9
  16. Jansen J, van Bussel F, van de Haar H, van Osch M, Hofman P, van Boxtel M et al. Cerebral blood flow, blood supply, and cognition in Type 2 Diabetes Mellitus. *Scientific Reports*. 2016;6(1).
  17. Abbott N, Patabendige A, Dolman D, Yusof S, Begley D. Structure and function of the blood–brain barrier. *Neurobiology of Disease*. 2010;37(1):13-25
  18. Bartsch T, Wulff P. The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability. *Neuroscience*. 2015;309:1-16.
  19. Pardeshi R, Bolshette N, Gadhav K, Ahire A, Ahmed S, Cassano T et al. Insulin signaling: An opportunistic target to minimize the risk of Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;83:159-171.
  20. Farris W, Mansourian S, Chang Y, Lindsley L, Eckman E, Frosch M et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid -protein, and the -amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(7):4162-4167.
  21. Benedict C, Grillo C. Insulin Resistance as a Therapeutic Target in the Treatment of Alzheimer's Disease: A State-of-the-Art Review. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12.
  22. Chen G, Xu T, Yan Y, Zhou Y, Jiang Y, Melcher K et al. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2017;38(9):1205-1235.
  23. Folch J, Ettcheto M, Busquets O, Sánchez-López E, Castro-Torres R, Verdager E et al. The Implication of the Brain Insulin Receptor in Late Onset

- Alzheimer's Disease Dementia. *Pharmaceuticals*. 2018;11(1):11.
24. Griffith C, Eid T, Rose G, Patrylo P. Evidence for altered insulin receptor signaling in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2018;136:202-215.
  25. Ahmed Shaikh F, Bhuvan K, Thet Htar T, Gupta M, Kumari Y. Cognitive Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Type 2 Diabetes - From Pathophysiology to Modern Management [Working Title]*. 2019;.
  26. Ott A, Stolk R, van Harskamp F, Pols H, Hofman A, Breteler M. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 1999;53(9):1937- 1937.
  27. Moheet A, Mangia S, Seaquist E. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1353(1):60-71.
  28. Biessels G, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(10):591-604.
  29. Callisaya M, Beare R, Moran C, Phan T, Wang W, Srikanth V. Type 2 diabetes mellitus, brain atrophy and cognitive decline in older people: a longitudinal study. *Diabetologia*. 2018;62(3):448-458.
  30. Van Harten B, Oosterman J, Muslimovic D, van Loon B, Scheltens P, Weinstein H. Cognitive impairment and MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Age and Ageing*. 2007;36(2):164-170.
  31. Rajan K, Arvanitakis Z, Lynch E, McAninch E, Wilson R, Weuve J et al. Cognitive decline following incident and preexisting diabetes mellitus in a population sample. *Neurology*. 2016;87(16):1681-1687.
  32. Xue, M., Xu, W., Ou, Y., Cao, X., Tan, M., Tan, L. and Yu, J., 2019. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Research Reviews*, 55, p.100944.
  33. Salinas-Contreras R, Hiriart-Urdanivia M, Acosta-Castillo I, Sosa-Ortiz A, Grupo de investigación en Demencia 10/66. Diabetes mellitus y su asociación con demencia y deterioro cognitivo leve en adultos mayores mexicanos de

- población urbana y rural. *Archivos de Neurociencias*. 2013;18(Supl 1):1-7.
34. Marseglia A, Fratiglioni L, Kalpouzos G, Wang R, Bäckman L, Xu W. Prediabetes and diabetes accelerate cognitive decline and predict microvascular lesions: A population-based cohort study. *Alzheimer's & Dementia*. 2018;15(1):25-33.
  35. Munshi M. Cognitive Dysfunction in Older Adults With Diabetes: What a Clinician Needs to Know. *Diabetes Care*. 2017;40(4):461-467.
  36. Mimenza Alvarado A. *Neurología geriátrica*. 1st ed. México: Corinter; 2012.
  37. Palta P, Schneider A, Biessels G, Touradji P, Hill-Briggs F. Magnitude of Cognitive Dysfunction in Adults with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Six Cognitive Domains and the Most Frequently Reported Neuropsychological Tests Within Domains. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2014;20(3):278-291.
  38. Palta P, Carlson M, Crum R, Colantuoni E, Sharrett A, Yasar S et al. Diabetes and Cognitive Decline in Older Adults: The Ginkgo Evaluation of Memory Study. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2017;73(1):123-130.
  39. Folstein M, Folstein S, McHugh P. "Mini-mental state". *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12(3):189-198.
  40. Mitchell A. The Mini-Mental State Examination (MMSE): Update on Its Diagnostic Accuracy and Clinical Utility for Cognitive Disorders. *Cognitive Screening Instruments*. 2017;:37-48.
  41. Carson N, Leach L, Murphy K. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2017;33(2):379-388.
  42. Dong Y, Kua Z, Khoo E, Koo E, Merchant R. The Utility of Brief Cognitive Tests for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2016;17(10):889-895.
  43. Wang Y, Xu X, Feng C, Li Y, Ge X, Zong G et al. Patients with type 2 diabetes exhibit cognitive impairment with changes of metabolite concentration in the left hippocampus. *Metabolic Brain Disease*. 2015;30(4):1027-1034.
  44. Aguilar-Navarro S, Mimenza-Alvarado A, Palacios- García A, Samudio-Cruz A,

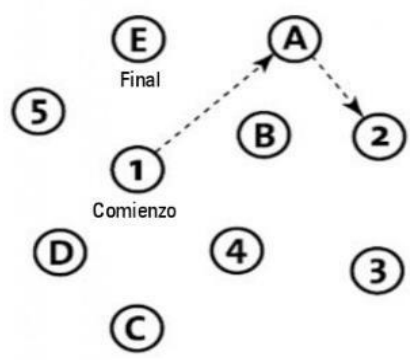
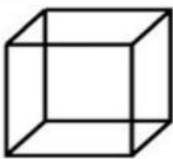
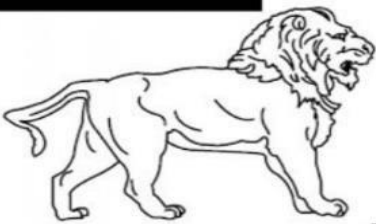
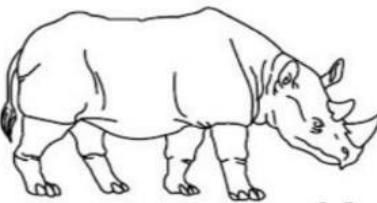
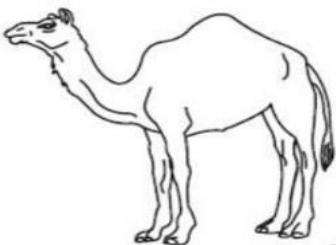
- Gutiérrez-Gutiérrez L, Ávila- Funes J. Validity and reliability of the Spanish Version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for the detection of cognitive impairment in Mexico. *Revista Colombiana de Psiquiatría (English ed)*. 2018;47(4):237- 243.
45. Sinclair, Tomlin A. The influence of cognition on self- management of type 2 diabetes in older people. *Psychology Research and Behavior Management*. 2016;:7.
46. Santos T, Lovell J, Shiell K, Johnson M, Ibrahim J. The impact of cognitive impairment in dementia on self-care domains in diabetes: A systematic search and narrative review. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2018;34(6):e3013.
47. Blackwood J. Cognitive Function and Falls in Older Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Geriatric Physical Therapy*. 2019;42(4):E91-E96.
48. Zhang Q, Wu Y, Han T, Liu E. Changes in Cognitive Function and Risk Factors for Cognitive Impairment of the Elderly in China: 2005–2014. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(16):2847.
49. Graham N, Emery T, Hodges J. Distinctive cognitive profiles in Alzheimer’s disease and subcortical vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:61- 67.
50. van den Berg E, Dekker J, Nijpels G, Kessels R, Kappelle L, de Haan E et al. Cognitive Functioning in Elderly Persons with Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome: the Hoorn Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2008;26(3):261-269.
51. Sinclair A, Abdelhafiz A. Cognitive Dysfunction in Older Adults with Type 2 Diabetes. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2020;36(3):407-417.
52. Li W, Sun L, Li G, Xiao S. Prevalence, Influence Factors and Cognitive Characteristics of Mild Cognitive Impairment in Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2019;11.

# Anexos

## MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) (EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

NOMBRE:  
Nivel de estudios:  
Sexo:

Fecha de nacimiento:  
FECHA:

<b>VISUOESPACIAL / EJECUTIVA</b>						Copiar el cubo Dibujar un reloj (Once y diez) (3 puntos)		Puntos						
[ ]		[ ]		[ ]		[ ]		___/5						
<b>IDENTIFICACIÓN</b>								___/3						
<b>MEMORIA</b>		Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdese las 5 minutos más tarde.		ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Sin puntos					
		1er intento												
		2º intento												
<b>ATENCIÓN</b>		Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. [ ] 2 1 8 5 4 El paciente debe repetirla a la inversa. [ ] 7 4 2						___/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.		[ ] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB				___/1						
		Restar de 7 en 7 empezando desde 100. [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65		4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos.				___/3						
<b>LENGUAJE</b>		Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. [ ] Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. [ ]						___/2						
		Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min. [ ] _____ (N ≥ 11 palabras)						___/1						
<b>ABSTRACCIÓN</b>		Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta [ ] tren-bicicleta [ ] reloj-regla						___/2						
<b>RECUERDO DIFERIDO</b>		Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS		ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente					
		[ ]		[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]						
<b>Optativo</b>		Pista de categoría												
		Pista elección múltiple												
<b>ORIENTACIÓN</b>		[ ]	Día del mes (fecha)	[ ]	Mes	[ ]	Año	[ ]	Día de la semana	[ ]	Lugar	[ ]	Localidad	___/6
		[ ]		[ ]		[ ]		[ ]		[ ]		[ ]		___/6
© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004		www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30		<b>TOTAL</b>		___/30		Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios				

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN  
PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN.**

Nombre del Estudio: Identificación del dominio principalmente afectado en adultos mayores diabéticos mediante la aplicación de Montreal Cognitive Assessment

Acolman, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del año 2020 Número de registro: \_\_\_\_\_

Justificación y objetivo del estudio: Identificar el principal dominio cognitivo en adultos mayores diabéticos

Procedimientos: contestar la prueba MoCA

Posibles riesgos o molestias: Ninguno

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Ninguno

Información sobre resultados y alternativas: Concluido el estudio puede solicitar información de su puntuación en la prueba MoCA así como interpretación de la misma

Privacidad y confidencialidad: Sus datos solo serán conocidos por el investigador principal.

Disponibilidad de tratamiento médico en participantes: no se iniciará tratamiento médico

Beneficios al término del estudio: conocer su estado cognitivo y establecer medidas de estimulación cognitiva

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse con el Investigador responsable: Ana Laura Isidro Pérez con cargo de médico residente en el Hospital Especializado para Enfermos Crónicos Acolman "Dr Gustavo Baz Prada" ubicado en carretera México-Teotihuacán km 34.5 colonia Anáhuac 1ª sección Tepexpan, Acolman, Estado de México.

\_\_\_\_\_  
Nombre del participante en el estudio

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de un testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de un segundo testigo

UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN GERIATRÍA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



IDENTIFICACIÓN DEL DOMINIO COGNITIVO PRINCIPALMENTE AFECTADO EN  
ADULTOS MAYORES DIABÉTICOS MEDIANTE LA APLICACIÓN DE MONTREAL  
COGNITIVE ASSESSMENT

HOSPITAL ESPECIALIZADO PARA ENFERMOS CRÓNICOS ACOLMAN "DR. GUSTAVO  
BAZ PRADA"

TESIS  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE GERIATRÍA

PRESENTA:  
M.C. ANA LAURA ISIDRO PÉREZ

DIRECTOR DE TESIS  
E. EN M.I. JOSÉ CARLOS MORENO MARTÍNEZ

REVISORES:

TOLUCA ESTADO DE MÉXICO 2021

Identificación del Dominio Cognitivo Principalmente Afectado en Adultos Mayores  
Diabéticos Mediante la Aplicación de Montreal Cognitive Assesment (MoCA)



# Índice

Resumen .....	1
Marco Teórico.....	2
Diabetes mellitus tipo 2. Criterios diagnósticos y fisiopatología. ....	2
Receptores de insulina .....	4
Sustratos de Receptor de Insulina .....	6
Transportadores GLUT.....	7
Efectos de la resistencia a la insulina en los vasos sanguíneos cerebrales.....	8
Barrera hematoencefálica .....	9
Efectos de la insulina en el hipocampo .....	10
B amiloide.....	12
Apolipoproteína E4.....	13
Diabetes mellitus y relación con el estado cognitivo .....	14
Abordaje diagnóstico de deterioro cognitivo en pacientes con Diabetes mellitus.....	19
Pruebas de tamizaje.....	23
Planteamiento del problema .....	29
Justificación .....	31
Hipótesis.....	33
Objetivos.....	34
Metodología .....	35
Discusión .....	49
Conclusiones .....	51
Recomendaciones .....	52
Bibliografía.....	53
Anexos.....	58

## **Resumen**

La diabetes mellitus tipo 2 y las demencias son enfermedades prevalentes en la población de adultos mayores. Ambas patologías tienen una repercusión significativa en la funcionalidad, en el riesgo de discapacidad y pérdida de la calidad de vida en esta población. El propósito de este estudio es identificar la existencia de un dominio cognitivo principalmente afectado en adultos mayores diabéticos sin diagnóstico previo de deterioro cognitivo leve o demencia mediante el uso de prueba Montreal Cognitive Assessment que es una prueba de tamizaje accesible, corta y de fácil aplicación, además de identificar la correlación existente entre la edad, la escolaridad y el tiempo de diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2 y el desempeño en la prueba MoCA.

## **Abstract**

Diabetes mellitus type 2 and dementias are prevalent diseases in elderly population. Both pathologies have an important impact in functionality, disability's risk and loss of quality of life in this group of age. The purpose of this study is to identify a cognitive domain which is predominantly affected in diabetic older adults without previous diagnostic of cognitive impairment or dementia using the Montreal Cognitive Assessment. Also, we look for the correlation between the age, schooling level and the time of the diagnostic of Diabetes mellitus type 2 and the MoCA's performance.

## **Marco Teórico**

Las demencias son consideradas de las principales causas de discapacidad en el adulto mayor. Para este grupo de enfermedades, la más prevalente es la enfermedad de tipo Alzheimer.

Se estima que en México la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer es de 7.3% y tiene una incidencia de 27.3 x 1000 personas/año. El grupo poblacional más afectado son las mujeres y quienes cuentan con síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y depresión.

Existen estimaciones en las cuales hacia el año 2050 pudieran existir 3.5 millones de mexicanos con enfermedad tipo Alzheimer y que nuestro país, al tener una alta incidencia de comorbilidades metabólicas como son la obesidad y Diabetes mellitus tipo 2 puede presentarse deterioro cognitivo de tipo vascular o mixto.

En México el primer estudio sobre la prevalencia de deterioro cognitivo y factores asociados en adultos mayores se realizó a partir del Estudio Nacional de Salud y Envejecimiento en México (ENASEM). (3)

### **Diabetes mellitus tipo 2. Criterios diagnósticos y fisiopatología.**

La Asociación Americana de Diabetes ha establecido que en la DM tipo 2 la principal alteración radica en una pérdida progresiva de la secreción adecuada de insulina acompañada de resistencia a la misma. (4) Los criterios diagnósticos propuestos por esta Asociación para el diagnóstico de DM tipo 2 consisten en una medición de glucosa en ayuno mayor o igual a 126 mg/dl, glucosa mayor a 200 mg/dl en una prueba de tolerancia a glucosa con la administración de 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua, medición de hemoglobina A1C mayor a 6.5% o medición de glucosa mayor a 200 mg/dl acompañada de sintomatología de hiperglucemia.

Dentro de la fisiopatología de la DM tipo 2 han sido descritas once vías que contribuyen a la disfunción de las células  $\beta$  y al posterior desarrollo de hiperglucemia. La glucolipototoxicidad es la primera anomalía metabólica que

conduce a la disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas. Al ocurrir un mal funcionamiento en las células  $\beta$  pancreáticas, la secreción de insulina se ve alterada conduciendo al desarrollo de hiperglucemia la cual contribuye a una mayor producción de especies reactivas de oxígeno propiciando un estado de mala adaptación y afectando de manera importante a las células del organismo más susceptibles a la oxidación como son las células endoteliales, cardíacas, retinianas, glomerulares y las neuronas, las cuales, además, son muy sensibles a los efectos del exceso de insulina. (5)

Otra vía destacable para el daño celular es la presencia de hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia se define como la existencia de niveles excesivos de insulina sanguínea o exceso de secreción de insulina en respuesta a la ingesta de alimentos o a una carga de glucosa. Dicho aumento tiene como finalidad el mantener un estado de euglucemia al favorecer la captación de glucosa en el tejido muscular y evitar la producción de este carbohidrato a nivel hepático. (6)

Existe otro término conocido como resistencia a la insulina la cual se define como el estado en el cual se requiere una mayor liberación pancreática de esta hormona para mantener niveles plasmáticos de glucosa dentro de la normalidad. La resistencia a la insulina conduce a hiperinsulinemia y ambas producen efectos deletéreos significativos en el organismo.

La insulina tiene efectos anabólicos bien descritos en diversos órganos del cuerpo. En el caso del sistema nervioso central, la insulina cumple con varias funciones como son la regulación del metabolismo de los lípidos, homeostasis de glucosa, regulación del apetito, sinaptogénesis, neurotrofismo, liberación de neurotransmisores, fijación de memoria, desarrollo y mantenimiento de funciones cognitivas, procesos de inflamación, apoptosis y reproducción, regulación del transporte de glucosa, del metabolismo proteico, control del crecimiento celular y sobrevivencia celular mediante la unión a receptores y activación de sustratos de receptor de insulina que activan diferentes vías de señalización (entre ellas la vía PI3K-AKT y MAPK/ERK). (9) Se ha observado que los niveles de insulina en el sistema nervioso central son catorce veces menores que los niveles plasmáticos.

Para que ocurra una alteración en los niveles de insulina y su acción en el cerebro

debe existir una relación de insulina en el líquido cerebro espinal alterada. Se ha observado que en los casos de hiperinsulinemia, a pesar de existir un valor alto de insulina circulante, el transporte en la barrera hematoencefálica se encuentra reducido. (7)

La resistencia a la insulina en el sistema nervioso central se traduce en una disminución en la capacidad de la hormona para promover plasticidad neuronal funcional y estructural. Esta resistencia se produce por una disminución en la sensibilidad de los receptores a insulina que se acompaña de hipofosforilación de los mismos y de segundos mensajeros además de atenuación en la expresión de sustratos de receptores para insulina (IRS) y del Factor de Crecimiento Similar a la Insulina (IGF-1). (8)

Esta alteración en la actividad de la insulina puede verse influenciada por factores proinflamatorios (presencia de interleucinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ )) que conducen a cambios histológicos como es el desarrollo de astrogliosis en diferentes regiones cerebrales y entre ellas el hipocampo, siendo esta región una de las principales relacionadas con los procesos cognitivos.

Existen algunas zonas a nivel cerebral que pueden sintetizar pequeñas cantidades de insulina permitiendo una mayor autonomía de los efectos de esta hormona en el sistema nervioso central. Dentro de estas zonas descritas se encuentra el hipocampo cuyas neuronas y células madre neuronales pueden sintetizar y secretar insulina generando una mayor autonomía en la obtención de esta hormona y no restringiéndose a su transporte a través de la barrera hematoencefálica. (10)

A continuación, se describirá el papel que desempeña cada uno de estos factores relacionados con la acción de la insulina.

### **Receptores de insulina**

El receptor de insulina es una proteína tetraheteromérica constituida por dos unidades extracelulares conocidas como subunidades  $\alpha$  y dos subunidades transmembranales llamadas subunidades  $\beta$ .

Al ocurrir la unión de la insulina con la subunidad  $\alpha$ , las porciones internas del receptor se autofosforilan activando diversas vías de señalización, entre ellas, la vía del fosfoinositido-3 cinasa- AKT (PI3K-AKT) (mediante la familia Sustrato Receptor de Insulina (IRS)) y la vía MAPK/ERK cinasa.

La fosforilación de la vía PI3K-AKT conduce a la expresión de GLUT-4 a nivel de hipocampo en donde existe una gran densidad de receptores de insulina, favoreciendo una mayor captación de glucosa en esta región logrando satisfacer de esta manera las demandas relacionadas con el aumento en la actividad de esta región cerebral en los procesos de memoria y aprendizaje. Mediante la activación de la vía PI3K se promueve la expresión de receptores de glutamato que son necesarios para favorecer la sinaptogénesis y el mantenimiento de las sinapsis y que, junto con la acción de los receptores de insulina, promueven la multiplicación y crecimiento celular. (9, 10)

La enzima AKT cumple con dos procesos de inhibición en los factores de transcripción FOXO B y en la Glucógeno Sintetasa Cinasa  $3\beta$ . La familia FOXO B esta integrada por factores de transcripción que favorecen la gluconeogénesis e inhiben la expresión de genes necesarios para la glucólisis y lipogénesis (9). Al actuar en estas dos vías se produce una disminución de la fosforilación de la proteína Tau (proteína asociada al citoesqueleto y los axones) la cual es importante en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. (8)

La hiperinsulinemia en el sistema nervioso central conduce a un estado de defosforilación de la proteína Glucógeno Sintetasa Kinasa  $3\beta$  (GSK3 $\beta$ ) produciendo una mayor actividad de esta y favoreciendo la producción de  $\beta$  amiloide (mediante la activación de la presenilina 1 que pertenece al grupo de las  $\gamma$  secretasas), un aumento en la fosforilación de la proteína Tau y, por tanto, mayor generación ovillos neurofibrilares los cuales son marcadores que se han observado dentro de la fisiopatología para el desarrollo de enfermedad de Alzheimer. (11)

La activación de la vía MAPK/ERK se ha relacionado con una disminución en la resistencia a la insulina. Esta vía participa en la protección de células progenitoras endoteliales durante estados de hiperglucemia.

A nivel experimental en modelos animales con Diabetes mellitus y enfermedad de Alzheimer, la activación de MAPK mejora la capacidad de retención en la memoria. (11) Cuando esta vía presenta alteraciones, se favorece un estado de resistencia a la insulina con repercusiones en los vasos sanguíneos cerebrales y en la cognición.

La unión de insulina a los receptores de insulina y de IGF-1 favorece la activación de la cascada GRB-2-SOS-Ras-MAPK que actúa en las modificaciones del citoesqueleto de las neuronas que son necesarios para la reorganización de las espinas dendríticas que participan en las sinapsis necesarias para la generación de memoria. (10)

En situaciones de secreción y niveles normales de insulina y mediante la unión a receptores y sustratos de receptores de insulina (en específico el IRS-2) se favorece la actividad de los receptores NMDA en la Potenciación a largo Plazo al estimular el flujo de calcio necesario para la activación de la sinapsis (13). La potenciación a largo plazo es un proceso necesario para consolidar la memoria y contempla diferentes vías necesarias desde la activación de la neurona y sus receptores para NMDA, AMPA y Kainato y posteriormente la liberación de neurotransmisores como la noradrenalina, dopamina y serotonina que conducirán a estados de reorganización en las espinas dendríticas y la fijación de nueva información.

La activación persistente de los receptores de insulina secundario a un estado de hiperinsulinemia constante conduce a una fosforilación excesiva de los Sustratos de Receptor de Insulina (IRS) generando una disminución en la sensibilidad para la unión de insulina a sus receptores y menor expresión de los mismos con la consecuencia en la disminución en los efectos de sinaptogénesis y remodelación de las espinas dendríticas.

### **Sustratos de Receptor de Insulina**

Los Sustratos de Receptor de Insulina (IRS) pertenecen a una familia de proteínas citoplasmáticas que transmiten señales desde los receptores de insulina y

receptores de IGF-1 favoreciendo un aumento en una determinada respuesta celular.

En el humano se han descrito cuatro subtipos de sustratos de receptor de insulina. Los IRS-1 e IRS-2 son los principales mediadores y reguladores del metabolismo de la glucosa y se expresan en diferentes grupos celulares. El IRS-4 se encuentra principalmente en cerebro, riñón, hígado y timo. (14) Al activarse los IRS-1 e IRS-2 se favorecen vías de señalización que estimulan la movilización de los transportadores GLUT-4 desde el interior de las células hacia la región transmembranal favoreciendo una mayor captación de glucosa en los diferentes grupos celulares.

Los IRS-2 tienen un papel importante en el circuito CA1 del hipocampo ya que se ha demostrado que la disminución de estos sustratos de receptores producen una disfunción de los receptores NMDA después de la potenciación a largo plazo. Esta deficiencia tiene un impacto en la transmisión sináptica dependiente de la activación de NMDA y como consecuencia en la plasticidad neuronal y en la fijación de memoria y otros procesos cognitivos. (13)

### **Transportadores GLUT**

El sistema nervioso central se caracteriza por poseer un cierto grado de independencia en el transporte de glucosa hacia el interior de las neuronas al no requerir de la insulina para lograr la introducción de este carbohidrato y su posterior metabolismo. Sin embargo, existen transportadores de glucosa que son proteínas transmembranales que favorecen el ingreso de esta molécula al interior de las células para convertirla en un sustrato energético.

A nivel de sistema nervioso central los principales transportadores de glucosa son los GLUT-3 y GLUT-1 los cuales se encuentran presentes en axones, dendritas, células de la glia y células endoteliales constituyentes de la barrera hematoencefálica. Los GLUT-2 se expresan principalmente en el hipotálamo cumpliendo con funciones de regulación del apetito. Los GLUT-4 requieren de la participación de la insulina para llevar a cabo su función. Estos transportadores se



han identificado en el miocardio, tejido musculoesquelético y tejido adiposo y dentro del sistema nervioso central en el cerebelo, neocorteza y regiones de hipocampo. En específico, estas zonas se relacionan con procesos de memoria y cognición por lo cual, la presencia de hiperinsulinemia y la repercusión que tiene el exceso de esta hormona en el funcionamiento de los transportadores GLUT-4 puede ser una vía para el desarrollo de disfunción cognitiva. (10,15)

Una alteración en el funcionamiento de los GLUT-4 a nivel de hipocampo produce reacciones bioquímicas que afectan la flexibilidad cognitiva de las neuronas favoreciendo el desarrollo enfermedades como la depresión (a partir de cambios en la recaptura de serotonina y norepinefrina) y alteraciones en las funciones cognitivas. (9)

### **Efectos de la resistencia a la insulina en los vasos sanguíneos cerebrales.**

Otro mecanismo de lesión neuronal relacionado con la Diabetes mellitus es la presencia del daño vascular que condiciona alteraciones en la barrera hematoencefálica lo cual se traduce en aumento de la permeabilidad de esta a diversas sustancias.

La insulina tiene un doble efecto en los vasos sanguíneos dependiendo de la vía que sea activada. Al actuar en la activación de la vía PI3K, favorece la producción de óxido nítrico que genera vasodilatación. Al activar las endotelinas-1, la insulina produce vasoconstricción. Cuando existe una sobreexposición a la insulina por la resistencia a la misma, la vía PI3K se afecta disminuyendo la producción de óxido nítrico con la consecuencia de disfunción en la vasodilatación y la activación de factores proinflamatorios y producción de especies reactivas de oxígeno que desencadenarán en el desarrollo de enfermedades de pequeños vasos y de leucoaraiosis (cambios radiológicos observados en la sustancia blanca periventricular).

Se ha demostrado que en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 ocurre un aumento de arterioesclerosis con desarrollo de lesiones isquémicas en la sustancia blanca, así como del riesgo de infartos lacunares, enfermedad

tromboembólica, eventos vasculares cerebrales de tipo hemorrágico y presencia de infartos aneurismáticos subaracnoideos (6). Estas alteraciones en la circulación cerebral se traducen en deficiencias en el estado cognitivo de quienes las padecen.

También existe evidencia de que la hiperglucemia crónica favorece una disminución en el flujo cerebral produciendo mayores efectos en la sustancia blanca y contribuyendo a su degeneración traduciéndose en un daño subcortical (16) observando diferencias en el desempeño cognitivo de las personas y traduciéndose en cambios específicos en las diferentes áreas que conforman la integridad cognitiva.

### **Barrera hematoencefálica**

La barrera hematoencefálica está conformada por células endoteliales provenientes de los capilares. Estas células se unen mediante un conjunto de proteínas que forman uniones estrechas. También han sido descritas uniones adherentes que le otorgan otras propiedades a la barrera hematoencefálica. En su conjunto, las uniones estrechas impiden el paso de macromoléculas y, al activar canales iónicos, mantienen un gradiente electroquímico que le otorga a la barrera hematoencefálica propiedades de un circuito de alta resistencia y baja conductancia.

Las células endoteliales de los capilares se encuentran en estrecha relación con los astrocitos, pericitos y microglía. Estas células pueden liberar citocinas y agentes vasoactivos que modifican a las uniones estrechas produciendo un cambio en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Se ha observado que una dieta hipercalórica reduce la expresión de las uniones estrechas aumentando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. (10) De la misma manera, los estados de hiperglucemia que producen daño endotelial pueden generar cambios en las funciones de esta barrera.

Esta descrito que la disfunción en la barrera hematoencefálica puede contribuir al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de

Parkinson y enfermedad tipo Alzheimer. En esta última, los principales hallazgos observados con relación a la disfunción de la barrera hematoencefálica son la disminución del transporte de glucosa, disminución de expresión de GLUT-1, alteración en la relación celular de la barrera hematoencefálica y alteración en la lámina basal. (17)

### **Efectos de la insulina en el hipocampo**

El hipocampo es la región del cerebro en donde se codifica, consolida y recupera la memoria. Es el sitio implicado en la formación de la memoria semántica y episódica, en la consolidación de la memoria durante el sueño, la discriminación de patrones y la orientación temporoespacial. También se encarga de la regulación al estrés y estados de miedo y ansiedad.

El hipocampo está conformado por diferentes vías que incluyen las fibras del cuerno de Ammon (CA1 a CA4), el giro dentado y el subículo. Cada una de estas se encarga de diferentes procesos cognitivos. Por ejemplo: el giro dentado se activa en la diferenciación de patrones, mientras que el circuito CA3 se encarga de completar patrones y por tanto permite evocar recuerdos a partir de la representación fragmentada de los mismos. Este mismo circuito es el principal relacionado con el aprendizaje espacial tanto secuencial como rápido. En el circuito CA1 se lleva a cabo la evocación tardía, la consolidación de la memoria, la evocación autobiográfica, el reconocimiento y la consolidación espacial. (18)

El hipocampo es una región del cerebro que conserva la capacidad de neuroplasticidad la cual se define como la habilidad que tienen las neuronas para responder a estímulos intrínsecos y extrínsecos y que se traduce en una reorganización de las estructuras, de sus conexiones y funciones mediante la formación de nuevas sinapsis, aumento de las espinas dendríticas e incluso la neurogénesis.

La insulina y el IGF-1 funcionan como factores tróficos que actúan sobre los neuroblastos quiescentes y favorecen la neurogénesis mediante la proliferación, diferenciación y sobrevivencia de las células.

La insulina favorece una mayor liberación de neurotransmisores a nivel presináptico. Al mismo tiempo, mediante la activación de la vía Rac-1, produce un reacomodo del citoesqueleto conduciendo a una mayor densidad de espinas dendríticas.

Al afectar las sinapsis, la insulina promueve una mayor plasticidad cerebral a partir de la modulación de la Potenciación y Depresión de las sinapsis a largo plazo. A nivel posináptico, la insulina realiza sus acciones a través de la activación de la vía PI3-K que favorece la expresión de receptores de NMDA (rNMDA) y receptores AMPA (rAMPA) los cuales son muy importantes en la potenciación a largo plazo en las neuronas CA1 del hipocampo favoreciendo la consolidación de la información y la generación de recuerdos.

La alteración en la sensibilidad a la insulina se traduce en zonas de hipometabolismo en el hipocampo y en una menor capacidad para memorizar. (19). Además, una constante exposición a insulina secundaria a hiperinsulinemia puede ocasionar una depleción prematura de la reserva de neuroblastos así como una menor expresión de receptores de insulina o disminución en la sensibilidad de activación de las cascadas de señalización relacionadas con la expresión de estos receptores contribuyendo a una disminución en la población de neuronas y en los procesos en los que intervienen estas células. (10)

La hiperinsulinemia conduce a disminución en la neuroplasticidad del hipocampo que se traduce en disminución en la densidad de espinas sinápticas, disminución en la transmisión sináptica y aumento del estrés oxidativo. De manera clínica, estos cambios se traducen en deterioros cognitivos. (13)

Otra forma de daño en el hipocampo relacionada con el exceso de insulina se asocia a la vía mediante la cual se degrada la insulina. Para que ocurra esta degradación, se activa la enzima degradadora de insulina.

La enzima degradadora de insulina es una metaloendopeptidasa que se adhiere a diversas moléculas, como la insulina, la proteína  $\beta$  amiloide, la amilina, glucagón y calcitonina. La deficiencia de esta enzima puede conducir a hiperinsulinemia. Al existir una competencia entre el  $\beta$  amiloide y la insulina por esta enzima se desarrolla un mayor depósito de  $\beta$  amiloide en diferentes zonas cerebrales. (9, 19)

La expresión de la enzima degradadora de insulina es regulada por la insulina y hasta hace algunos años se consideraba que su participación sólo era observable en estudios *in vitro*. Sin embargo, existe evidencia de que las alteraciones en esta enzima pueden observarse en los seres humanos con resistencia a la insulina y Diabetes mellitus.

## **B amiloide**

El  $\beta$  amiloide es un péptido que comparte similitud con la insulina y esta compuesto por 38 a 43 aminoácidos. Se produce a partir de la Proteína Precursora de Amiloide la cual es una proteína transmembranal que tiene diversas localizaciones y funciones. A nivel del sistema nervioso central, se encuentra presente en las sinapsis, favoreciéndolas y reparándolas. Además, participa en el transporte anterógrado en las neuronas e interviene en el transporte de hierro. En el sistema nervioso central, la variante de Proteína Precursora de Amiloide que predomina es la isoforma 695 (APP695).

La Proteína Precursora de Amiloide es degradada mediante un conjunto de enzimas llamadas secretasas a partir de lo cual se generarán moléculas de diferentes tamaños. Si la Proteína Precursora de Amiloide es degradada por las  $\alpha$  secretasas sigue la vía no amiloidogénica la cual es activada por acción colinérgica. Si es degradada por las  $\beta$  secretasas se activa la vía amiloidogénica.

Los productos que se generan a partir de la escisión de la proteína precursora de amiloide son nuevamente procesados por el complejo de las  $\gamma$  secretasas produciendo fragmentos de 43, 45, 46, 48, 49 y 51 aminoácidos que posteriormente son transformados en los productos finales  $A\beta_{40}$  y  $A\beta_{42}$ .

Mediante la vía amiloidogénica y la participación de las  $\gamma$  secretasas, se libera un dominio intracelular de la Proteína Precursora de Amiloide que es capaz de trasladarse al interior del núcleo celular actuando como regulador en la expresión de genes incluyendo aquellos que favorecen la apoptosis.

El complejo de las  $\gamma$  secretasas esta integrado por las proteínas presenilina, nicastrina, potenciadora de presenilina 2 y proteína faringe anterior defectuosa 1.

(22)

Una vez escindida la Proteína Precursora de Amiloide, los monómeros de amiloide resultantes pueden conformarse en oligómeros, protofibrillas y fibrillas amiloides las cuales se pliegan para formar placas amiloides que cumplen un papel importante en la producción de neurotoxicidad.

También se ha observado que los oligómeros de  $\beta$  amiloide tienen afinidad por diversos receptores incluidos receptores de lípidos, proteoglicanos, receptor metabotrópico de glutamato, receptor de NMDA y receptores de insulina activando vías que favorecerán el desarrollo de especies reactivas de oxígeno y estados proinflamatorios. (22)

En el caso de la unión de los oligómeros de  $\beta$  amiloide a receptores de insulina se produce un efecto antagónico al de la insulina al realizar la activación de la Glucógeno Sintetasa Cinasa 3 (GSK 3) que favorece la fosforilación de la proteína Tau y posteriormente la formación de ovillos neurofibrilares. (11, 23)

La vía de PI3K también puede activarse por la acción de  $\beta$  amiloide, pero al contrario de una activación relacionada con la unión de insulina a los receptores que a su vez activan los sustratos de receptor tipo 1 y 2, se realiza una fosforilación en la porción serina de los IRS-1 generando mayor resistencia a la insulina con los consecuentes efectos intracelulares que conlleva la resistencia a esta hormona y la activación de vías que se relacionan con procesos como sinaptogénesis y mantenimiento de sobrevivencia neuronal.

### **Apolipoproteína E4**

La apolipoproteína E es un regulador importante en el metabolismo de los lípidos. En el cerebro, la APO E es producida por los astrocitos, el plexo coroides y las neuronas. En el caso de estas últimas, la producción de la apolipoproteína se relaciona con situaciones de estrés. Los niveles de APOE son diez veces menores en el líquido cerebro espinal comparados con los niveles plasmáticos. La APOE cuenta con tres polimorfismos que son codificados por los alelos E2, E3 y E4. (6, 24) Existe un gradiente de difusión preferencial a través del sistema nervioso

central para las isoformas apoE 2, apoE3 y apoE4 respectivamente. Se ha observado que el alelo ε4 del gen de la apolipoproteína E se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad tipo Alzheimer aunque sólo un 35 a 50% de los pacientes con Enfermedad tipo Alzheimer tienen al menos una copia de este alelo. La apolipoproteína E4 (APO E4) interactúa con receptores de insulina disminuyendo el transporte de estos desde los endosomas hacia la membrana ocasionando una menor expresión de receptores y alterando la señalización de la insulina. Esto contribuye a una inadecuada interacción entre la insulina y su receptor lo cual se traduce en alteraciones en la vía de señalización interna de la insulina generando disfunción mitocondrial y defectos en la vía de la glucólisis (6,23)

En la barrera hematoencefálica, las apolipoproteínas pueden afectar el transporte de sustratos como sucede con el caso del β amiloide. La isoforma apoE4 se asocia con un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, reducción en el número de vasos sanguíneos cerebrales, adelgazamiento de la pared vascular y disminución del flujo cerebral. Está descrito que los portadores de apoE4 tienen un menor flujo cerebrovascular comparado con los no portadores de este alelo.

### **Diabetes mellitus y relación con el estado cognitivo**

Los estudios con la aplicación de insulina a nivel cerebral han demostrado la importancia de esta hormona a nivel cognitivo describiéndose diversas vías a partir de las cuales la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina repercute en los procesos cognitivos.

Las funciones cognitivas pueden definirse como los procesos mentales que conducen a la adquisición de conocimiento y que permite lograr un desempeño en la vida diaria. Estas están enfocadas principalmente a la resolución de problemas, toma de decisiones, comprensión y uso del lenguaje, mantener la atención y otras que permitan llevar a cabo las actividades requeridas para una interacción con el medio y participación en el mismo. (25) Los cambios en el estado cognitivo de los pacientes con Diabetes mellitus son, en general, sutiles e insidiosos. La evidencia

científica demuestra que las personas con Diabetes mellitus tipo 2 tienen un peor desempeño en los dominios de velocidad de procesamiento, memoria, atención y funciones ejecutivas.

El estudio Rotterdam, realizado en la década de 1990 fue un parteaguas para investigar la asociación entre Diabetes mellitus y demencia. Con una cohorte de 6370 sujetos y un seguimiento durante seis años los resultados mostraron que el 2% de la cohorte desarrolló demencia. De estos pacientes, los tipos de demencia diagnosticados fueron enfermedad tipo Alzheimer y demencia vascular. Se observó también que el riesgo para padecer demencia fue el doble en las personas con DM tipo 2 comparado con quienes no la padecían. La principal relación fisiopatológica atribuida fueron las alteraciones micro y macrovasculares que predisponían al desarrollo de microinfartos y posteriormente a la lesión de áreas cerebrales de mayor tamaño. (26)

En el estudio Utrecht Diabetic Encephalopathy, el cual tuvo un seguimiento durante cuatro años, se evidenció que los sujetos con DM tipo 2 tenían un peor desempeño en la velocidad de procesamiento de la información, atención y funciones ejecutivas. De manera similar, el estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) reflejó que el deterioro en estos dominios se asoció con el tiempo de duración de la diabetes. Es decir, ocurría mayor deterioro en las personas con historia de Diabetes mellitus de larga evolución.

En otros estudios se han medido otros factores relacionados con el deterioro cognitivo en pacientes con Diabetes mellitus. Entre estos factores se encuentran el mal control glucémico y la presencia de complicaciones microvasculares tales como retinopatía y neuropatía. (27) La presencia de hipertensión y dislipidemia se han relacionado con disminución en la función cognitiva en pacientes con DM. (28) El estudio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)-Memory in Diabetes (MIND) demostró que un control glucémico estricto y uno no tan intensivo de cifras tensionales en hipertensión arterial se reflejaba en una mayor preservación del volumen cerebral aunque no se relacionó con cambios en el estado cognitivo. (29)

Algunos estudios han presentado resultados respecto a la presencia de



hipertensión arterial sistémica y el tipo de dominio cognitivo afectado encontrando que existe un deterioro generalizado en las funciones cognitivas excepto en la memoria. Cuando se evaluaron ambas enfermedades de manera conjunta (Diabetes mellitus e hipertensión arterial) y su repercusión en la esfera cognitiva se encontró que no existía diferencia significativa con respecto a las personas sin hipertensión concluyendo que los dominios cognitivos que se encuentran predominantemente afectados en los pacientes diabéticos son las funciones ejecutivas, la velocidad de procesamiento de la información y la memoria. (30)

Mediante la valoración de resonancias magnéticas se ha podido observar que en los pacientes con DM tipo 2 existe una disminución en el volumen de la materia gris total (región temporomedial, anterior del cíngulo y frontal), materia blanca (región frontal y temporal) y en la región del hipocampo. Los cambios en la materia blanca se relacionan con la disminución en la velocidad de procesamiento. (27) También se ha observado que los pacientes con DM presentan un aumento en el volumen ventricular. (29)

Otras fuentes demuestran que la presencia de retinopatía se correlacionó con hiperintensidades focales de pequeño tamaño en la sustancia blanca de los ganglios basales lo cual se traduce en una predisposición a deterioro cognitivo. (30) También se ha observado que existe una disminución leve en el volumen cerebral que se conjunta con la disminución del volumen cerebral que ocurre con el envejecimiento. Los cambios más significativos observados en la resonancia magnética de pacientes con DM tipo 2 son zonas de infartos lacunares e hiperintensidades en la sustancia blanca. (28)

Se contempla que los cambios en las funciones cognitivas se desarrollen desde etapas tempranas, incluso antes del diagnóstico definitivo de DM o incluso en etapas de hiperglucemia que no cumplen con los criterios para considerar diagnóstico definitivo de DM. (6) La asociación entre DM tipo 2 y deterioro cognitivo es mayor cuando la DM tipo 2 inicia en la edad adulta. También se ha observado que el deterioro cognitivo se relaciona con una mayor duración o tiempo de diagnóstico de DM.

A partir del proyecto The Chicago Health and Aging Project en donde se evaluó el

estado cognitivo (midiendo las funciones ejecutivas con la aplicación de pruebas para velocidad perceptual, la valoración de la memoria episódica y la aplicación de una prueba de tamizaje global del estado cognitivo Examen Minimental de Folstein) de adultos mayores de 65 años con DM de larga evolución y otros de reciente de diagnóstico se evidenció que el tiempo de evolución de la Diabetes mellitus se relacionaba con la presencia de deterioro cognitivo. Es decir: a mayor tiempo de diagnóstico de DM, mayor prevalencia de deterioro cognitivo. (31)

En este mismo sentido otros estudios demostraron que la presencia de DM tipo 2 de inicio en la edad adulta y no necesariamente en la etapa de adulto mayor tiene mayor repercusión en el desarrollo de deterioro cognitivo, confirmando lo observado respecto a que una historia de Diabetes mellitus de larga evolución tiene un mayor impacto en el estado cognitivo de las personas. (29)

En 2019 se realizó un metaanálisis que el cual se incluyeron ciento cuarenta y cuatro estudios en donde se observó con un grado de evidencia moderado a bajo la relación que existe entre Diabetes y Demencia. Sin embargo, en los subanálisis se encontró con un grado moderado de evidencia un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo en la población diabética y que este grupo presentó hasta un 49% mayor riesgo para desarrollarlo que las personas no diabéticas. También se evidenció con un nivel moderado que el riesgo de progresión de deterioro cognitivo a demencia fue el doble para las personas con DM. En el caso del diagnóstico de glucosa alterada en ayuno y el riesgo de deterioro cognitivo, se mostró con un grado de evidencia moderado a alto que la prediabetes es un factor de alto riesgo para desarrollar alteraciones cognitivas. (32)

En nuestro país se realizó un análisis por parte del Grupo de Investigación de Demencia 10/66 entre la asociación de DM tipo 2 con la incidencia de deterioro cognitivo leve y demencia en población rural y urbana. El estudio consideró a adultos mayores de 65 años con una muestra total de 1194 sujetos en donde se concluyó que los adultos mayores con Diabetes mellitus tipo 2 tuvieron un riesgo entre 1.3 a 2.2 de desarrollar deterioro cognitivo y demencia, controlando otras variables como hipertensión arterial sistémica, dislipidemia y depresión. (33) Este estudio es representativo porque contempló a población mexicana urbana y rural.

Respecto a las características de la población evaluada es importante resaltar que en el rubro de escolaridad la mayoría cursaba con primaria incompleta recordando que el grado de escolaridad puede influir en la reserva cognitiva y que en algunos estudios un grado de escolaridad bajo se correlaciona con una mayor prevalencia de deterioro cognitivo. Al mismo tiempo, a partir del análisis de los datos en los que se evidencia que las personas con DM cursan con un peor estado cognitivo basal es razonable pensar que esta enfermedad metabólica también afecta la reserva cognitiva de la población. (29).

Otros factores de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo y demencia son la desventaja social y multimorbilidad que se conjuntan con un acceso limitado a servicios de salud capacitados para realizar diagnósticos tempranos de disfunción cognitiva así como la atención y control inadecuado de hipertensión arterial, depresión y la falta de promoción para realizar actividad física y dar tratamiento al tabaquismo. (3)

Es oportuno establecer que los cambios cognitivos observados en la población diabética se encuentran dentro de un amplio espectro que puede moverse entre la reducción cognitiva, el deterioro cognitivo leve y la demencia. Se ha acuñado el término “reducción cognitiva asociada a Diabetes” para referirse a los cambios sutiles a nivel cognitivo referidos por el paciente y que corresponden a puntuaciones dentro del percentil 35 al 45 del desempeño cognitivo promedio. (8) Estos cambios no tienen repercusión en la funcionalidad del paciente. Pueden afectar uno o más dominios cognitivos y se observa el cambio desde etapas muy tempranas del desarrollo de la disglucemia con una progresión 50% más acelerada que los cambios vistos en el neuroenvejecimiento normal. (28)

El deterioro cognitivo leve se ha considerado como un estado intermedio entre la integridad cognitiva y la demencia y se define como un deterioro en la memoria sin repercusión en la funcionalidad de la persona. Para su diagnóstico se deben cumplir con criterios específicos determinados por diversas asociaciones que estudian este trastorno. Se debe cumplir con una disminución de al menos 2.5 desviaciones estándar en pruebas cognitivas ajustadas para edad y educación.

Las demencias se caracterizan por la pérdida progresiva de memoria, lenguaje

(afasia), agnosia (incapacidad de reconocer lo aprendido con anterioridad), apraxia (incapacidad para realizar lo previamente aprendido), junto con alteraciones en la planeación, organización secuenciación y abstracción (alteraciones ejecutivas) y que tienen una repercusión en la funcionalidad de los pacientes. Para realizar el diagnóstico oportuno también existen criterios establecidos por diferentes grupos de estudio. (3)

Respecto al desarrollo de deterioro cognitivo leve y demencia existen algunos estudios en los que se ha observado que el deterioro cognitivo leve es de predominio amnésico comparado con el no amnésico. Una vez que se establece el deterioro cognitivo, el pronóstico es peor para los pacientes con Diabetes mellitus. También se ha visto que en los pacientes con deterioro cognitivo leve y DM existe una mayor progresión a demencia. El tipo de demencia que más se presenta es la demencia de tipo vascular.

Existe evidencia de que la DM tipo 2 e incluso estados de glucosa alterada en ayuno condicionan una progresión más rápida del deterioro cognitivo. En un estudio con pacientes con glucosa alterada en ayuno y con Diabetes mellitus evaluados durante nueve años, se mostró que existió una disminución en la puntuación del Examen Mini Mental de tres puntos respecto a la valoración inicial lo que representa que los sujetos que fueron evaluados durante ese periodo de tiempo desarrollaron o cumplieron con criterios para ser diagnosticados con deterioro cognitivo. (34)

### **Abordaje diagnóstico de deterioro cognitivo en pacientes con Diabetes mellitus**

En 2010 el Comité Coordinador Interagencia de Diabetes mellitus del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos propuso identificar el deterioro cognitivo como una prioridad en el abordaje integral de los pacientes diabéticos. (35)

El deterioro cognitivo puede investigarse mediante pruebas neuropsicológicas. Los dominios cognitivos que se exploran con estas pruebas son:

- Atención y concentración que significa tener la capacidad de enfocarse en un

estímulo específico, así como el mantener ese enfoque durante un lapso de tiempo.

- Memoria: es el proceso a partir del cual se conserva la información, se almacena y posteriormente puede ser evocada. La memoria se divide en etapas las cuales se han clasificado en una fase de retención o registro y otra fase llamada de recuperación.

La memoria puede clasificarse dependiendo de la temporalidad en memoria a corto y largo plazo. A su vez, puede relacionarse con experiencias vividas en un determinado periodo a lo cual se le conoce como memoria episódica o cuando se trata de obtener información acerca de objetos y sus relaciones se denomina memoria semántica

- Lenguaje: el cual se define como la capacidad de producir, comprender y denominar una idea o pensamiento.
- Habilidades visuoespaciales: implican la relación que existe entre la percepción y comprensión espacial con una respuesta motora. Son habilidades en las cuales se aprecian las relaciones espaciales entre objetos.
- Funciones ejecutivas: son los procesos y habilidades relacionadas con la solución de problemas. También contemplan la capacidad de planear, dar una secuencia y organizar información.(17)

La evaluación neuropsicológica en el adulto mayor permite identificar probables alteraciones cognitivas, diferenciarlas de procesos de enfermedad, identificar enfermedades desde etapas tempranas y estadificar la gravedad y progresión de las mismas además de establecer estrategias de estimulación, compensación y manejo de estas alteraciones.

Este tipo de evaluaciones pueden realizarse en tres fases:

En una exploración básica que consiste en la realización de pruebas cortas y de fácil aplicación que permiten discriminar entre normalidad y patología. Correspondería al uso de pruebas de tamizaje.

La exploración neuropsicológica se divide en una exploración general en la que se aplican pruebas estándar seleccionadas para cada paciente a partir de las alteraciones encontradas en la exploración básica y una exploración específica en

la cual se puede establecer una causa de las alteraciones encontradas. De manera paralela a la evaluación cognitiva se deben identificar los síntomas conductuales que pueden acompañar al deterioro cognitivo.

Por último, la exploración ideográfica se realiza a partir de la selección de pruebas específicas que permitan ubicar funcionalmente el trastorno neuropsicológico subyacente.

Con la valoración neuropsicológica se pueden establecer perfiles cognitivos que reflejen una determinada patología. Por ejemplo: el patrón clásico del envejecimiento consiste en la disminución en la velocidad psicomotora, en la habilidad constructiva y en la organización de secuencias temporoespaciales.

El perfil cortical se caracteriza por amnesia acompañada de alteraciones en el lenguaje, en el conocimiento semántico, razonamiento abstracto, capacidades visuoconstructivas y alteraciones ejecutivas.

El patrón subcortical se caracteriza por alteraciones leves a moderadas en la memoria, atención, resolución de problemas, alteraciones visuoperceptivas, visuoconstructivas y aritméticas.

En el caso de la demencia tipo Alzheimer el patrón se caracteriza por alteraciones en la memoria verbal, pérdida rápida de la información retenida y alteraciones en la nominación. En el caso de la demencia vascular dependerá del sitio de lesión arterial afectada. El deterioro cognitivo vascular subcortical se caracteriza por alteraciones en las funciones ejecutivas (planeación, secuenciación), en la velocidad de procesamiento mental, problemas de evocación de la memoria que se ve beneficiada con la aplicación de claves, fallas en la concentración y en la producción del lenguaje. Esta alteración en la memoria semántica y en la fluencia verbal se ha reportado en diversos estudios.

En ambos tipos de demencia (tipo Alzheimer y demencia vascular) se ha observado alteración en la memoria episódica. Sin embargo, hay una mayor afectación en los sujetos que padecen demencia tipo Alzheimer que quienes padecen otros tipos de demencias. (49)

Algunos estudios han tratado de identificar un perfil cognitivo característico de las personas con Diabetes mellitus tipo 2. En estas investigaciones, se han incluido a

sujetos con otras enfermedades que otorgan un riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad). Al realizar los ajustes correspondientes para limitar el impacto de cada enfermedad para el desempeño en las pruebas de evaluación neuropsicológica, se ha observado que los sujetos con pluripatología que aumenta el riesgo cardiovascular presentan un peor desempeño en las pruebas aplicadas. En específico, en las pruebas para velocidad de procesamiento, atención y funciones ejecutivas y memoria episódica. Sin embargo, se ha encontrado que en sujetos diabéticos comparados con grupos control, las funciones visuoespaciales, atención auditiva y visual, el lenguaje y la memoria semántica se afectan en menor proporción. (50)

En las pruebas neuropsicológicas, se ha visto que los adultos mayores de 60 años sin

enfermedades subyacentes presentan un bajo rendimiento en las pruebas de memoria, fluencia verbal y velocidad de procesamiento manteniéndose prácticamente sin alteraciones la orientación espacial y el lenguaje. (36)

La mayoría de los estudios realizados para identificar los dominios cognitivos afectados en los pacientes diabéticos se han basado en pruebas neuropsicológicas especializadas como la prueba de aprendizaje verbal auditiva de Rey, la prueba de la figura compleja Rey-Osterrieth, la prueba Digit Span para la valoración de atención y concentración, la prueba WAIS-Digit Symbol Substitution Test para evaluar la velocidad de procesamiento y en el caso de las funciones ejecutivas la prueba TMT parte B. (37, 38)

La aplicación de estas pruebas requiere de personal capacitado y el tiempo requerido para su evaluación usualmente es largo por lo cual no son pruebas que se sugieran en una consulta de primer contacto. En 2017, la American Diabetes Association propuso que la evaluación cognitiva de pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 debe realizarse de manera anual a partir de los 65 años mediante el uso de pruebas de tamizaje como el examen Mini Mental, la prueba Montreal Cognitive Assessment (MoCA) y el Mini-Cog siendo estas dos últimas pruebas que permiten valorar las funciones ejecutivas. (35)

El Instituto Nacional de Geriátría junto con algunas asociaciones civiles impulsaron

una propuesta conocida como Plan de Acción Alzheimer y Otras demencias en el cual se establecieron estrategias que contemplan la prevención y promoción de la salud mental, el diagnóstico y tratamiento oportunos de las personas afectadas por estas enfermedades, incremento en la investigación acerca de estos trastornos, la promoción del respeto a los derechos humanos de las personas afectadas por demencia y de sus cuidadores y el establecimiento de cuidados a largo plazo en las etapas terminales de estas enfermedades. (3)

De esta manera, el realizar las pruebas de tamizaje se convierte en la forma participar en las estrategias propuestas para el manejo y detección de personas con demencia.

### **Pruebas de tamizaje**

El Examen Minimental fue creado en la década de 1970 (1975). La prueba se encuentra dividida en dos secciones (39) en las cuales se evalúan once dominios constituidos por orientación, registro, atención, cálculo, evocación, nominación, repetición, comprensión verbal y escrita, escritura y construcción. Los puntos de corte que más se han utilizado son 23-24 puntos a partir de los cuales la prueba se considera anormal y sugerente de cambios cognitivos. Es una prueba que puede aplicarse en quince minutos. Sin embargo, tiene efectos de piso (es impreciso en los rangos más bajos) y techo (no presenta un buen desempeño en personas con deterioro cognitivo muy leve o con alta escolaridad. Además, tiene variaciones socioculturales para las cuales se han propuesto ajustar conforme la escolaridad de la persona evaluada y a partir de ella los puntos de corte propuestos son: 21 puntos para la educación básica, 23 puntos para educación preparatoria y 24 puntos para educación equiparable a licenciatura. Tiene una sensibilidad de 81.3% y especificidad de 89.1% para detectar demencia y una sensibilidad de 59.7% y especificidad de 80.2% para identificar deterioro cognitivo leve. (40)

La prueba Montreal Cognitive Assessment, creada en 2005 por Nasreddine y colaboradores, es una herramienta de tamizaje que tiene como objetivo diferenciar



entre el envejecimiento cognitivo normal y el deterioro cognitivo leve. Evalúa los dominios ejecutivo/visuoespacial, nominación, memoria episódica, atención, lenguaje, abstracción y orientación. Los autores propusieron como punto de corte para la detección de deterioro cognitivo una puntuación menor a 26 de un total de 30 puntos. El tiempo promedio de aplicación descrito es de 10 minutos. Las desventajas de este punto de corte es que no está adaptado a la escolaridad de los pacientes obteniendo mayor número de falsos positivos, incluso después de aumentar un punto a la puntuación total obtenida en la evaluación a aquellos sujetos con escolaridad menor a 12 años. (41) Esta prueba tiene una sensibilidad del 100% y especificidad del 87% para detectar demencia y una sensibilidad y especificidad de 90 y 87% respectivamente para encontrar deterioro cognitivo leve. Cuenta con traducciones a diferentes idiomas y adaptaciones a escolaridades bajas.

En 2015, se realizó un estudio para validar la versión 7.0 en español en población mexicana con una sensibilidad del 98% y especificidad del 93% para identificar demencia con un punto de corte igual o menor a 24 y con una sensibilidad y especificidad de 80 y 75% respectivamente para detectar deterioro cognitivo leve con un punto de corte menor a 26. La limitación descrita en la validación de este estudio consiste en que la población estudiada es de tipo urbana y con un determinado grado de escolaridad.

Respecto al ajuste con la escolaridad de la versión en español, se identificó que los pruebas en las que existían más errores fueron el dibujo del cubo y del reloj, cálculo, atención seriada, fluencia verbal y abstracción. A pesar de la escolaridad, estudios demuestran que el mantener un punto de corte de 24 para demencia y 26 para deterioro cognitivo leve conserva una sensibilidad y especificidad del 80%. (44)

Las pruebas de tamizaje examen Mini Mental de Folstein (MMSE por sus siglas en inglés) y Montreal Cognitive Assessment (MoCA) son pruebas sensibles para la detección de demencia. Sin embargo, no son pruebas específicas para la población diabética. Al momento, no existen pruebas de tamizaje creadas especialmente para esta población. A pesar de esta advertencia, la Asociación

Americana de Diabetes las considera adecuadas para realizar pruebas de tamizaje en pacientes diabéticos.

Se han realizado estudios para identificar la sensibilidad y especificidad de cada una de estas pruebas encontrando que MoCA tiene una mayor sensibilidad y especificidad que MMSE para detectar deterioro cognitivo. Además de que la primera permite la evaluación de funciones ejecutivas y la fluencia verbal, dominios cognitivos que se ven afectados en alteraciones de etiología vascular y que son importantes en la evaluación de pacientes diabéticos conociendo la fisiopatología del deterioro cognitivo en esta población.

La mayoría de los estudios realizados en sujetos con Diabetes mellitus se han basado en la aplicación del MMSE. En algunos de estos estudios que han sido casos y controles mostraron que la población diabética tenía un peor desempeño en esta prueba comparada con los sujetos no diabéticos.

También se han comparado resultados entre la aplicación de MMSE y MoCA observando que existía un menor desempeño en los sujetos diabéticos con la prueba MoCA en comparación con los controles.

En específico, en uno de los estudios en donde se aplicó la prueba MoCA se observó que los sujetos con Diabetes mellitus tipo 2 tuvieron un peor desempeño en las funciones visuoespaciales, ejecutivas, de atención y lenguaje. (42, 43)

En un estudio realizado en China a partir de una muestra obtenida de “The China Longitudinal Aging Study” con la evaluación de 1526 sujetos con y sin deterioro cognitivo y con y sin Diabetes mellitus tipo 2, con una escolaridad promedio de 4 a ocho años, se aplicaron diversas pruebas neuropsicológicas, incluyendo el Examen Mini Mental de Folstein y Montreal Cognitive Assessment. En este estudio los resultados promedio para el Examen Mini Mental de personas con Diabetes mellitus tipo 2 sin deterioro cognitivo fue de  $24.19 \pm 3.38$  y de  $22.13 \pm 5.39$  en aquellos con deterioro cognitivo. En el caso del Montreal Cognitive Assessment el promedio de puntaje en sujetos sin deterioro cognitivo fue de  $18.59 \pm 6.05$  y en quienes contaban con el diagnóstico de deterioro cognitivo de manera previa fueron de  $15.59 \pm 6.33$  puntos. (52)

## **Efectos del deterioro cognitivo relacionado con Diabetes mellitus en la vida diaria.**

Las funciones ejecutivas son importantes para mantener el autocuidado y la independencia de las personas y su deterioro se evidencia en alteraciones en las actividades instrumentadas de la vida diaria y en el desarrollo de discapacidad. (38)

La presencia de deterioro cognitivo leve y demencia se asocia con un peor control glucémico y mal manejo farmacológico autoadministrado en los pacientes con DM tipo 2. También se ha observado una mayor incidencia en hospitalizaciones relacionadas con hipoglucemia y aumento en la ocurrencia de eventos cardiovasculares y muerte (28). Las alteraciones en las funciones ejecutivas condicionan un peor apego al tratamiento dietético y farmacológico ya sea por olvidar la aplicación de las dosis de medicamentos, como por un mayor riesgo en sobredosificación. También se ha observado cierta incapacidad para recordar o comprender las instrucciones establecidas por el médico, incapacidad para identificar síntomas o dar tratamiento a hipoglucemia y dificultad para seguir nuevas rutinas propuestas por el personal de salud las cuales son importantes para establecer los cambios en los hábitos higiénico-dietéticos necesarios para un mejor control glucémico. (35)

Un metaanálisis de doce estudios en donde se midió el estado cognitivo mediante pruebas específicas así como la aplicación de Examen Mini Mental en pacientes adultos mayores diabéticos demostró que la alteración en las funciones ejecutivas repercute en las habilidades para el ajuste de las dosis de insulina, en la habilidad para aprender a aplicar la insulina así como en el ajuste de las dosis a partir de los resultados de las glucometrías. También se observan efectos en el apego al tratamiento, disminución en el autocuidado, en la dificultad para comprender la enfermedad y los tratamientos, disminución en la monitorización de los niveles glucémicos e inexactitud en los registros de estos controles.

Al final, un mal control glucémico se traduce en un aumento en el riesgo cardiovascular, convirtiéndose en un círculo vicioso que contribuye a mayor

deterioro cognitivo. El mal control glucémico se relaciona con mayor demanda de asistencia médica (hospitalizaciones) o de cuidados por terceras personas (incluyendo institucionalización) contribuyendo a discapacidad.

En ese sentido, la presencia de deterioro cognitivo y Diabetes mellitus se relaciona con pérdida de las capacidades para realizar actividades instrumentadas de la vida diaria. (45, 46)

También se ha observado que la coexistencia entre Diabetes mellitus y deterioro cognitivo en adultos mayores se relaciona con aumento en el riesgo de caídas al asociar las alteraciones en las funciones ejecutivas con una inadecuada autoadministración de medicamentos que conduce a desarrollo de hipoglucemia así como con alteraciones en la marcha manifestadas como disminución en la velocidad de la misma. Las alteraciones en la velocidad de la marcha y la presencia concomitante del síndrome de sarcopenia que también tiene una incidencia importante en pacientes con Diabetes mellitus se traducen en una menor fuerza muscular. (47)

El deterioro cognitivo y Diabetes mellitus se relacionan con mayor incidencia de depresión. (45) El origen de esta alteración puede explicarse por los cambios en la señalización neuronal que afectaría los niveles de dopamina y serotonina cerebral. La presencia de depresión es un factor de riesgo para un mal apego al tratamiento farmacológico para DM. También está descrito que la presencia de depresión puede traducirse en una disminución en las puntuaciones de las evaluaciones cognitivas y que posterior a un adecuado tratamiento de la depresión se puede observar una mejoría en el desempeño cognitivo.

La DM tipo 2 y el deterioro cognitivo asociado son factores para el desarrollo de síndrome de fragilidad. Se ha acuñado el término “fragilidad cognitiva” el cual describe la presencia simultánea de deterioro cognitivo y síndrome de fragilidad. La fragilidad cognitiva tiene un impacto negativo en el autocuidado de las personas con Diabetes mellitus. (51)

Todos estos cambios se traducen en un pobre pronóstico para la función de los pacientes diabéticos con deterioro cognitivo por lo cual es importante establecer medidas preventivas y de control de la DM tipo 2 así como un seguimiento

apropiado para identificar las diferentes complicaciones macro y microvasculares que pueden presentar estos pacientes.

## Planteamiento del problema

Existe evidencia científica de que la Diabetes mellitus tipo 2 contribuye a cambios neurodegenerativos e incluso es un factor de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo y, en específico, de enfermedad tipo Alzheimer y de demencia vascular. (9, 12, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 33, 34, 37, 38).

Ambas enfermedades tienen un gran impacto en la salud pública mundial y nacional así como en la funcionalidad del paciente que las padece propiciando un mayor riesgo de desarrollar pérdida de la funcionalidad. (1,2, 43, 44, 45)

La DM puede comprometer la funcionalidad desde diferentes niveles: al provocar privación visual por la presencia de retinopatía, alteraciones en la marcha relacionadas a neuropatía diabética; autonomía y capacidad de resolución de problemas así como de la realización de actividades básicas e instrumentadas de la vida diaria a partir del desarrollo de deterioro cognitivo, convirtiéndose este último en una de los puntos a evaluar propuestos por asociaciones internacionales de Diabetes para realizar un buen abordaje y tratamiento de las personas que la padecen. (32)

Considerando que la DM tipo 2 puede ocasionar alteraciones en las funciones cognitivas interviniendo en diferentes vías (hiperinsulinemia (10), alteración en la función y expresión de receptores de insulina y de IGF-1 (6, 7, 10, 15,23), disfunción en la expresión de transportadores GLUT (6, 7, 18, 20), alteración en los Sustratos de Receptor de Insulina (IRS) (8,14), disfunción endotelial que afecta la integridad de la barrera hematoencefálica (15, 16, 33), activación de vías inflamatorias y producción de especies reactivas de oxígeno así como productos de glucosilación avanzada y la formación de  $\beta$  amiloide (7, 10, 12)) que producen cambios neuroanatómicos específicos en regiones clave del cerebro encargadas de los procesos de cognición, fijación de memoria y actividades visuoespaciales (28); y que de esta manera se puede identificar un perfil neurocognitivo específico para los pacientes con la coexistencia de Diabetes mellitus y deterioro cognitivo toma gran importancia el realizar la valoración cognitiva de esta población desde un primer contacto mediante la aplicación de pruebas neurocognitivas de

tamizaje que, por su facilidad en la aplicación y en el tiempo de realización, permitan identificar los cambios en el estado cognitivo de estos pacientes. (34)

La prueba seleccionada deberá contar con una adecuada sensibilidad y especificidad, ser válida en la población que busca estudiarse, ser accesible, de bajo costo y explorar de manera general el mayor número de dominios cognitivos posibles. (34, 41, 43)

Tomando en cuenta estas características y conforme a lo expuesto en los trabajos de validación de las pruebas, se observa que el examen Montreal Cognitive Assessment cumple con los criterios mencionados y se encuentra validado en la población mexicana en su versión en español (MoCA versión 7.0). (43)

A partir de la aplicación de esta prueba se puede identificar de manera confiable la presencia de deterioro cognitivo y demencia al aplicar los puntos de corte establecidos durante su validación para ambas patologías (26 para deterioro cognitivo y 24 para demencia) (43).

Reconociendo como limitación de esta versión el que pudiera no representar a la población con una escolaridad baja o nula reflejándose en un mayor número de falsos positivos, sigue siendo una prueba confiable y apta para el tamizaje de deterioro cognitivo al contemplar la evaluación de dominios cognitivos relacionados tales como las funciones ejecutivas y visuoespaciales que pueden verse afectadas en la población diabética (36, 37, 41, 43).

Una vez estadificado el estado cognitivo de los pacientes diabéticos se puede delinear un perfil neurocognitivo específico que podría ser el inicio de un seguimiento interdisciplinario con la aplicación de pruebas neuropsicológicas dirigidas que permitan identificar con precisión las áreas afectas con la finalidad de establecer un plan terapéutico que incluya rehabilitación neurocognitiva con la intención de recuperar o compensar las fallas existentes. (35)

Por lo anterior, en el presente trabajo se busca identificar **¿cuál es el dominio cognitivo principalmente afectado en pacientes adultos mayores diabéticos mediante la aplicación de la prueba Montreal Cognitive Assessment?**

## Justificación

A partir de los datos obtenidos de la Organización Mundial de la Salud del 2018 para el número de pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 a nivel mundial y para nuestro país en donde incluso se contemplan los datos de mortalidad (1) así como los datos obtenidos por instancias nacionales como el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) y el informe Trimestral de Vigilancia Epidemiológica de Diabetes mellitus tipo 2 en donde se demuestra que es una enfermedad con una alta incidencia y prevalencia en población de adultos mayores (2) se concluye que un problema de salud pública que repercute en la calidad de vida de las personas que la padecen y se relaciona de manera causal con el desarrollo de múltiples complicaciones macro y microvasculares entre las que se encuentra el deterioro cognitivo siendo reportados en un metaanálisis que el riesgo relativo para desarrollar demencia vascular o tipo Alzheimer es 73% mayor en las personas con DM tipo 2 que en aquellas personas que no la padecen. (27).

En el estudio "Diabetes Control and Complications Trial y el Epidemiology of Diabetes Interventions Complications (EDIC) se demostró que los pacientes con DM tanto 1 como 2 con peor control metabólico presentaron deterioro moderado en las funciones cognitivas de velocidad y eficiencia psicomotora. (26)

A su vez, el deterioro cognitivo mayor o demencia, tiene una repercusión importante en la independencia de las personas, siendo una de las principales causas de discapacidad en el adulto mayor. Para este grupo de enfermedades, la más prevalente es la enfermedad de tipo Alzheimer.

Se estima que en México la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer es de 7.3% y tiene una incidencia de 27.3 x 1000 personas/año. El grupo poblacional más afectado son las mujeres y quienes cuentan con síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y depresión.

Teniendo ambas enfermedades tan importante carga en la salud pública y en la calidad de vida de las personas, se han hecho varios estudios a nivel internacional para conocer la relación que existe entre la Diabetes mellitus tipo 2 y la presencia



de deterioro cognitivo.

Incluso, se han realizado estimaciones respecto al impacto económico que tienen ambas enfermedades tanto a nivel económico como en los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD). (3)

Xue, *et. al.* realizaron una revisión sistemática de ciento cuarenta y cuatro estudios y un metaanálisis a partir del cual concluyeron que la DM así como la intolerancia a la glucosa en ayuno se asocian con un mayor riesgo de desarrollar demencia, con un nivel de evidencia moderado-alto.

Zhang, en su estudio de encontró que existe un aumento de 50% de riesgo de padecer enfermedad tipo Alzheimer en pacientes con DM tipo 2 y estos hallazgos se explican por los cambios fisiopatológicos que ocurren en la vasculatura cerebral en presencia de la resistencia a la insulina. (48)

Al contemplar la repercusión en la funcionalidad y la relación con el desarrollo de otros síndromes geriátricos de la población diabética con deterioro cognitivo se considera importante poder delinear un perfil cognitivo iniciando con una valoración básica con pruebas neuropsicológicas validadas para la población mexicana y esto se puede realizar a partir de la identificación de los dominios cognitivos afectados en estos sujetos. (40, 43, 44, 45, 46)

## **Hipótesis**

- Hipótesis nula: en los adultos mayores diabéticos no existe un dominio cognitivo principalmente afectado
- Hipótesis alterna: en los adultos mayores diabéticos se observará una mayor afectación de algún dominio cognitivo

## **Objetivo general**

- Identificar el dominio cognitivo principalmente afectado en pacientes diabéticos adultos mayores

## **Objetivos específicos**

- Describir las características sociodemográficas de los sujetos estudiados
- Evaluar la relación entre escolaridad y puntaje en la prueba MoCA
- Evaluar la relación entre edad y puntaje en la prueba MoCA
- Relacionar el tiempo de diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2 con la puntuación de MoCA.

## Metodología

El presente estudio es de diseño observacional, prospectivo, transversal, cualitativo con interpretación de variables con medidas de tendencia central. Se realizó un muestreo no probabilístico a conveniencia con los criterios de inclusión: Adultos mayores de 60 años y hasta 95 años, pacientes ambulatorios, con Diabetes mellitus tipo 2 de más de 2 años de diagnóstico, sin toxicomanías, con Hipertensión arterial, dislipidemia, síndrome depresivo y que aceptaran la valoración. Los criterios de exclusión consistieron en Adultos menores de 60 o mayores de 95 años con menos de dos años de diagnóstico de Diabetes mellitus, diagnóstico previo de deterioro cognitivo o tratamiento específico para el mismo, privación visual y auditiva severa y que no aceptaran la valoración. Se consideraron como criterios de exclusión el no haber concluido la prueba.

A los sujetos que cumplieron con criterios de inclusión se aplicó la prueba Montreal Cognitive Assessment versión 7.0 en español validado en 2015 para la población mexicana aplicando los puntos de corte de menor a 26 para detección de deterioro cognitivo y 24 puntos para detección de demencia y agregando un punto para las personas con escolaridad menor a 12 años.

Las pruebas fueron aplicadas a los pacientes ambulatorios previa autorización por consentimiento informado que acudieron a consulta externa de geriatría del Hospital Especializado para Enfermos Crónicos Acolman "Dr. Gustavo Baz Prada" entre el 01 de marzo y hasta 01 octubre de 2020

Para el análisis de los resultados se utilizó estadística descriptiva para los datos sociodemográficos y para la comparación de variables se realizó estadística inferencial con pruebas no paramétricas para comparación de grupos relacionados (prueba de Friedman) y correlación de variables mediante prueba de Pearson para las variables que cumplieron con criterios de normalidad y prueba de Spearman para las variables sin distribución normal. Para identificar si las variables contaban con una distribución normal se aplicó la prueba Shapiro Wilk para poblaciones menores a 50 sujetos.

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Nivel de medición</b>
<b>Deterioro cognitivo</b>	Disminución de Cognitivas	Puntuación <26 en Montreal Cognitive Assessment	Cuantitativa ordinal	25: deterioro cognitivo leve >26: normal
<b>Demencia</b>	Disminución de Funcional	Puntuación < 24 en Montreal Cognitive Assessment	Cuantitativa ordinal	5-13: demencia 14-24: demencia
<b>Edad</b>	Tiempo de vida de una persona desde su Nacimiento	Número de años de vida cronológica establecidos por fecha de nacimiento	Cuantitativa ordinal	60-64 años 65-69 años 70-74 años 75-79 años 80-84 años 85-89 años 90-95 años
<b>Sexo</b>	Condición orgánica masculina o femenina	Femenino o masculino	Cualitativa nominal	1. Masculino 2. Femenino
<b>Escolaridad</b>	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente	Número de años de estudio reportados por el sujeto	Cuantitativa ordinal	Primaria: 0-6 años Intermedia 7-12 años Superior > 12 años
<b>Tiempo de evolución de Diabetes mellitus</b>	Número de años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2	Número de años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2	Cuantitativa continua	2-12 años 13-23 años 24-34 años 35-45 años

<b>Actividades visuoespaciales y ejecutivas</b>	Relación que existe entre la percepción y comprensión espacial con una	Puntuación total igual a cinco en MoCA	cualitativa ordinal	Íntegra: 5 Alterada <5
	respuesta motora. Capacidad de solucionar problemas			
<b>Identificación</b>	Capacidad de reconocimiento de personas o cosas.	Puntuación total igual a tres en MoCA	Cualitativa ordinal	Íntegra: 3 Alterada <3
<b>Atención</b>	Capacidad de enfocarse en un estímulo Específico	Puntuación total igual a seis puntos	Cualitativa ordinal	Íntegra: 6 alterada <6
<b>Lenguaje</b>	Capacidad de producir, comprender y denominar una idea o pensamiento.	Puntuación total 3	Cualitativa ordinal	Íntegra 3 Alterada <3
<b>Abstracción</b>	Separar por medio de una operación intelectual un rasgo o una cualidad de algo para analizarlos.	Puntuación total 2	Cualitativa ordinal	Íntegra: 2 alterada <2
<b>Recuerdo diferido</b>	Proceso de hacer consciente un hecho o acontecimiento almacenado en la memoria.	Puntuación total 5	Cualitativa ordinal	Íntegra: 5 Alterada <5
<b>Orientación</b>	Capacidad de identificar el entorno, la localización, el tiempo y las personas.	Puntuación total 6	Cualitativa ordinal	Íntegra: 6 alterada <6

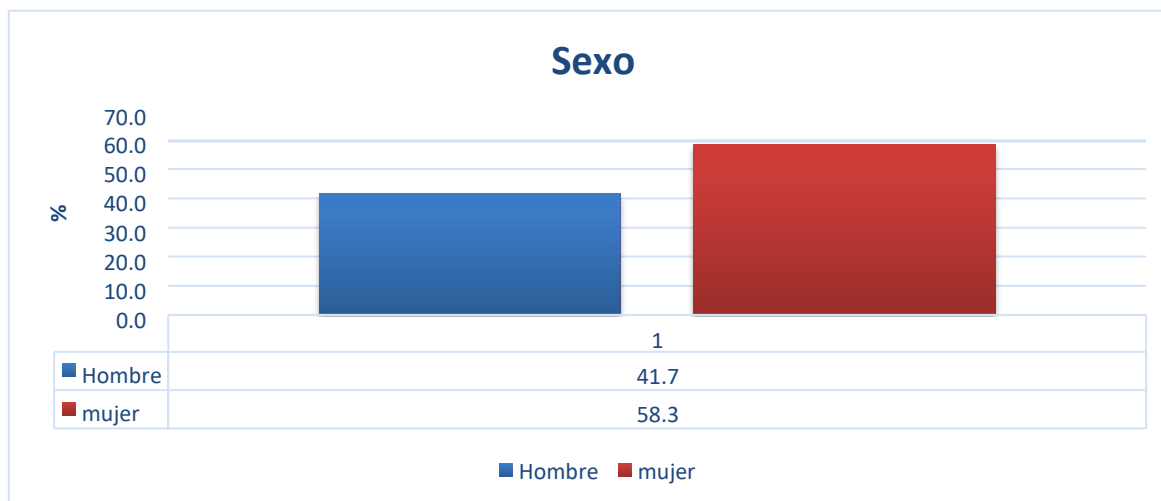
## **Implicaciones éticas**

El protocolo se realizó posterior a la revisión y aprobación del comité de Ética e Investigación del Hospital Especializado para Enfermos Crónicos Acolman “Dr. Gustavo Baz Prada” Se obtuvieron consentimientos informados de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión explicándoles los riesgos y beneficios de contestar el cuestionario buscando proteger su confidencialidad así como explicando al final de la evaluación los resultados obtenidos. Se buscó en todo momento apegarse a lo establecido en la Declaración de Helsinki y conforme a lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud para investigación con riesgo mínimo

## Resultados

Se analizó una muestra de 36 sujetos quienes cumplieron con los criterios de inclusión descritos previamente.

Respecto al género, se observó un mayor número de participantes del género femenino, con un 58.3% comparado con 41.7% que corresponde al género masculino.



La edad mínima fue de 61 años y la máxima de 93 años, con un promedio de 76.97 años.

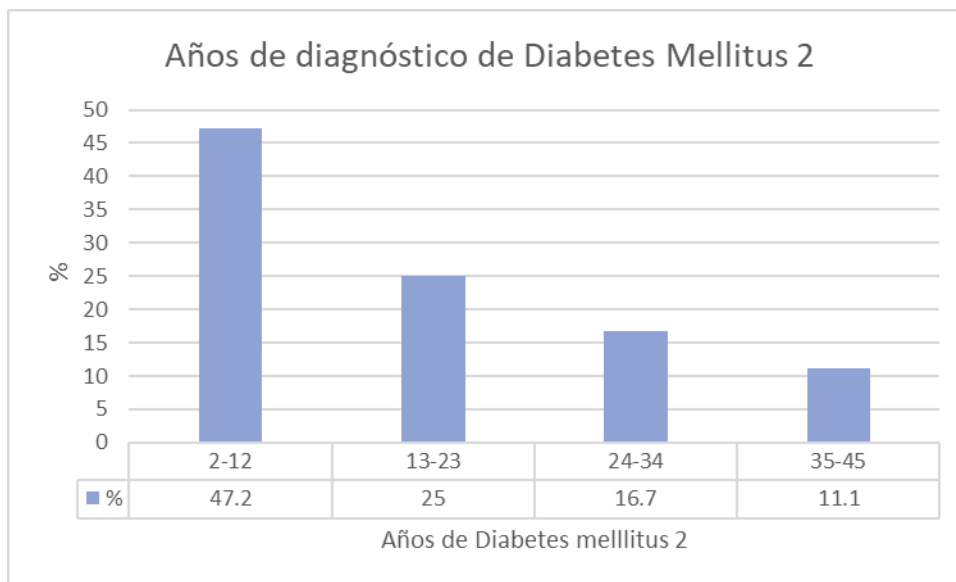
La escolaridad mínima fue de 0 años ingresando al protocolo a aquellos sujetos que supieran leer y escribir. El número máximo de estudios fue de 16 años que corresponde a estudios superiores. El promedio de escolaridad fue de 4.75 años equivalente a educación básica.

### Estadística descriptiva

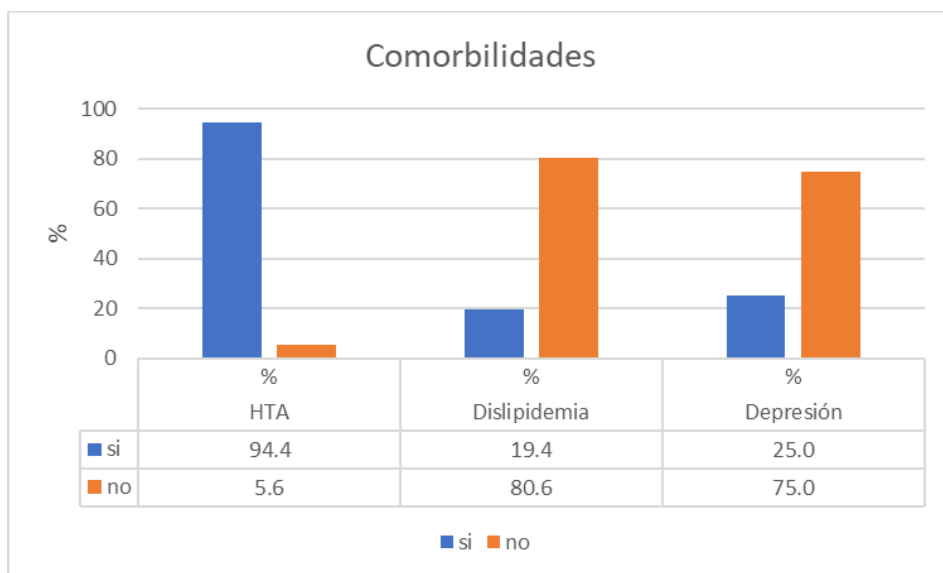
	N	mínimo	máximo	Media	DE	Varianza
Edad	36	61	93	76.97	7.381	54.485
Escolaridad	36	0	16	4.75	4.259	18.136
Diagnóstico Diabetes	36	2	44	16.47	12.693	161.113
N válido (por lista)	36					

Respecto a los años de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 el tiempo mínimo de diagnóstico fue de dos años y el máximo de 44, con un promedio de 16.47 años de evolución de la enfermedad y con el mayor porcentaje de incidencia entre los 2 a 12 años.



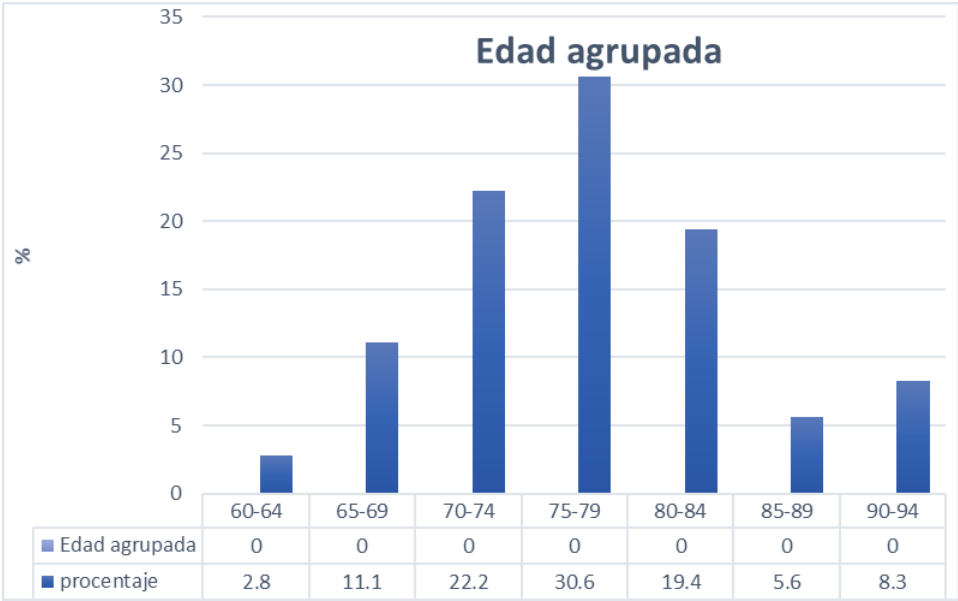


Se consideraron otros factores de riesgo vascular para el desarrollo de deterioro cognitivo el contar con diagnóstico de hipertensión arterial (con un porcentaje de 94.4%) y dislipidemia (19.6%). Además, se contemplaron a los sujetos que cuentan con el diagnóstico de depresión que correspondieron a un 25% de los sujetos evaluados.



Se realizó la medición del tiempo en completar la prueba de tamizaje observando un promedio de 13.78 minutos con un mínimo de 7 minutos para completar la prueba y un máximo de 30 minutos.

Para el análisis de las variables, se agruparon a los sujetos en intervalos de edad observando que el mayor porcentaje de sujetos se encuentra entre los 75 a 79 años.

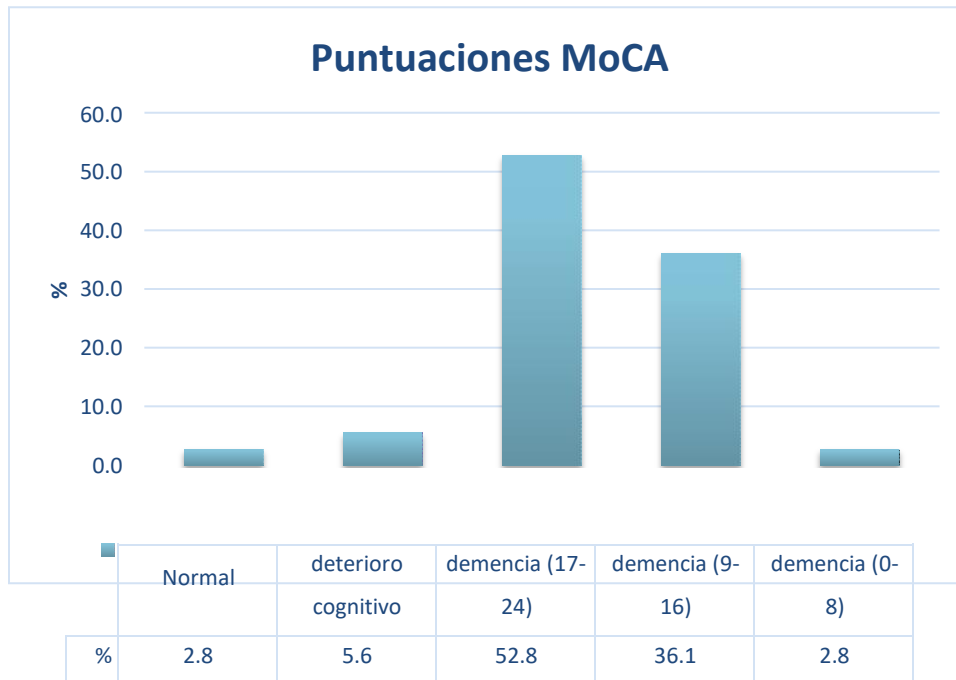


Para la escolaridad se realizó la siguiente clasificación: primaria (0-6 años), media (7-11 años) y superior (mayor o igual a 12 años). Se observó que el 83% de la población estudiada cuenta con educación primaria.



Respecto a la puntuación de la prueba Montreal Cognitive Assessment la puntuación promedio de la prueba fue de 17.74  $\pm$ 5.3 puntos. El 97.3% de la población estudiada tuvo menos de 25 puntos, compatible con sospecha de deterioro cognitivo.

Se aplicaron los puntos de corte para deterioro cognitivo y demencia sugeridos en la bibliografía, con la finalidad de cuantificar el porcentaje de deterioro cognitivo y demencia en la población estudiada encontrando que el 5.6% del total de los sujetos obtuvieron una puntuación de 25, clasificándolos como deterioro cognitivo. El 91.7% obtuvo una puntuación menor a 24 puntos compatible con demencia. El rango con mayor porcentaje de puntuación menor a 24 se encontró entre los 17 y 24 aciertos, con un 52.8% de sujetos distribuidos en este grupo.



Se realizaron pruebas de normalidad con prueba de Shapiro-Wilk para muestras menores a 50 sujetos a cada una de las variables observando que la edad y escolaridad cumplen con distribución normal a diferencia de la escolaridad y el tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus.

### Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Edad	.111	36	.200*	.980	36	.734
Escolaridad	.218	36	.000	.849	36	.000
DxDM	.167	36	.012	.908	36	.006
MoCA	.104	36	.200*	.960	36	.219

\*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

Posterior a este análisis se buscó la correlación entre edad y la puntuación obtenida en la prueba de MoCA encontrando una correlación mediante prueba de Pearson de -0.421, con un nivel de significancia estadística  $p$  de 0.01, interpretándose como débil correlación entre mayor edad y menor puntuación en la prueba Montreal Cognitive Assessment.

### Correlación Edad/MoCA

		Edad	MoCA
Edad	Correlación de Pearson	1	-.421*
	Sig. (bilateral)		.011
	N	36	36
MoCA	Correlación de Pearson	-.421*	1
	Sig. (bilateral)	.011	
	N	36	36

\*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

Al realizar la correlación entre escolaridad y puntuación de MoCA, se aplicó la prueba de Spearman para variables que no siguen una distribución normal y no se encontró una correlación entre la puntuación de la prueba y la escolaridad.

Correlación Escolaridad/Moca				
			Escolaridad (agrupado)	MoCA agrupado
Rho de Spearman	Escolaridad	Coefficiente de correlación	1	-0.128
		Sig. (bilateral)	.	0.456
		N	36	36
	MoCA agrupado	Coefficiente de correlación	-0.128	1
		Sig. (bilateral)	0.456	.
		N	36	36

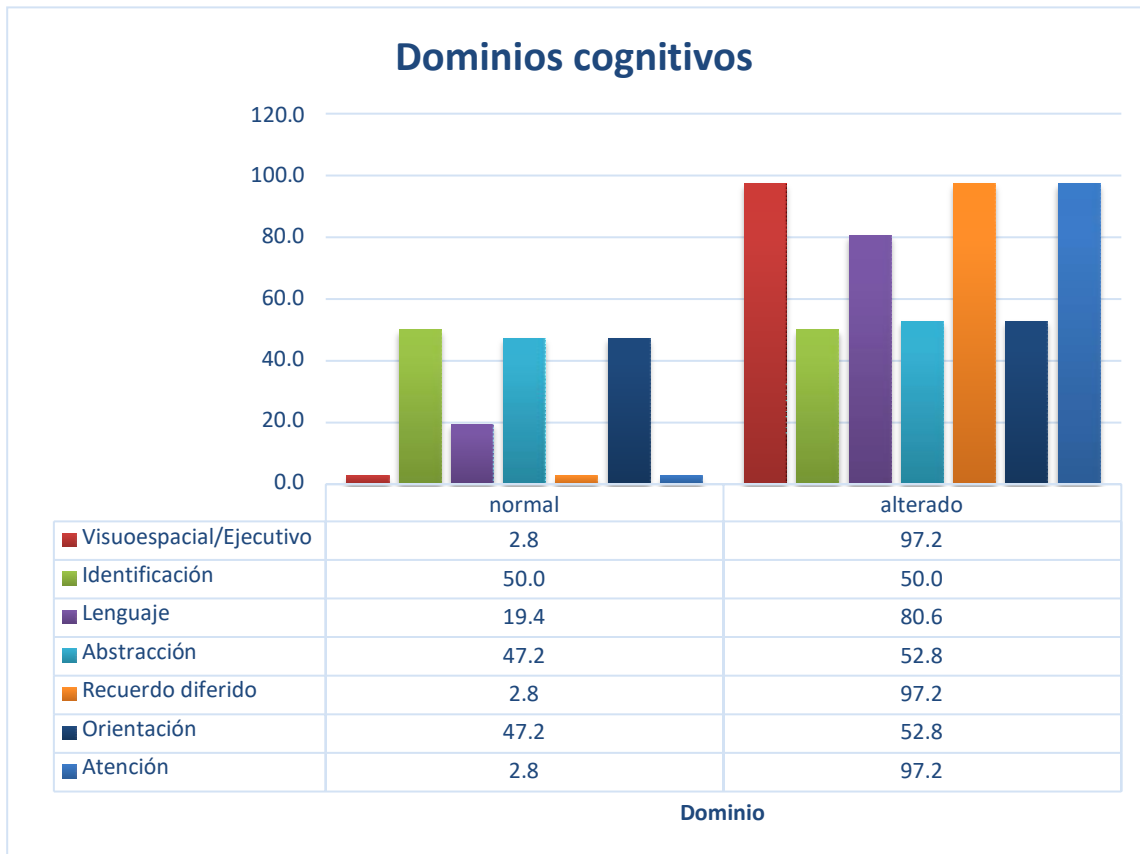
En el caso de la relación entre tiempo de diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2 y la puntuación de MoCA se observó una correlación débil de 0.346 entre los años de diagnóstico de Diabetes mellitus y los resultados de la prueba de MoCA con un nivel de significancia estadística de  $p$  0.039 interpretando que las mayores puntuaciones de MoCA se obtuvieron en las personas con menor tiempo de diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2.

**Correlación Diagnóstico de Diabetes/MoCA**

			MoCA agrupado	Diagnóstico Diabetes
Rho de Spearman	MoCA agrupado	Coefficiente de correlación	1.000	.346*
		Sig. (bilateral)	.	.039
		N	36	36
	Diagnóstico Diabetes	Coefficiente de correlación	.346*	1.000
		Sig. (bilateral)	.039	.
		N	36	36

\*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

Respecto al análisis de los resultados de los dominios cognitivos que evalúa el Montreal Cognitive Assessment, se identificó que los siete dominios evaluados se observaron afectados. Al momento de realizar el porcentaje de cada una de las subpruebas se encontró que los dominios visoespacial, atención y recuerdo diferido se encuentran afectados en el mismo porcentaje (97.2%) y el dominio cognitivo con menor porcentaje de afectación fue la identificación (50% con respuesta normal).



Se obtuvo la media para cada uno de los dominios cognitivos encontrando que el promedio más bajo del total de puntaje para cada uno de las subpruebas fue para el recuerdo diferido con una media de 0.92 de un total de 5, y el promedio más alto se encontró en la orientación con un puntaje de 5.14 de un total de 6 respuestas correctas posibles.

#### Estadística descriptiva Dominios Cognitivos

	N	Media	DE	Mín	Max
Visuoespacial	36	2.47	1.230	0	5
Identificación	36	2.25	.906	0	3
Atención	36	3.08	1.442	0	6
Lenguaje	36	1.42	1.105	0	3
Abstracción	36	1.36	.683	0	2
Recuerdo Diferido	36	.92	1.339	0	5
Orientación	36	5.14	1.073	2	6

Se realizó prueba de normalidad para las puntuaciones obtenidas en los diferentes dominios cognitivos encontrando que sólo la atención cumple con una distribución normal a partir de la prueba de Shapiro Wilk, con un 0.074 de significancia.

**Prueba normalidad dominios cognitivos**

			Estadístico	Error estándar
Visuoespacial	Media		2.47	.205
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2.06	
		Límite superior	2.89	
	Media recortada al 5%		2.47	
	Mediana		3.00	
	Varianza		1.513	
	Desviación estándar		1.230	
	Mínimo		0	
	Máximo		5	
	Rango		5	
Identificación	Media		2.25	.151
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	1.94	
		Límite superior	2.56	
	Media recortada al 5%		2.33	
	Mediana		2.50	
	Varianza		.821	
	Desviación estándar		.906	
	Mínimo		0	
	Máximo		3	
	Rango		3	
Atención	Media		3.08	.240
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2.60	
		Límite superior	3.57	
	Media recortada al 5%		3.12	
	Mediana		3.00	
	Varianza		2.079	
	Desviación estándar		1.442	
	Mínimo		0	
	Máximo		6	
	Rango		6	
Lenguaje	Media		1.42	.184
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	1.04	
		Límite superior	1.79	
	Media recortada al 5%		1.41	
	Mediana		1.50	
	Varianza		1.221	
	Desviación estándar		1.105	
	Mínimo		0	
	Máximo		3	
	Rango		3	
Abstracción	Media		1.36	.114
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	1.13	
		Límite superior	1.59	
	Media recortada al 5%		1.40	
	Mediana		1.00	
	Varianza		.466	
	Desviación estándar		.683	
	Mínimo		0	
	Máximo		2	
	Rango		2	
Recuerdo Diferido	Media		.92	.223
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	.46	
		Límite superior	1.37	
	Media recortada al 5%		.77	
	Mediana		.00	
	Varianza		1.793	
	Desviación estándar		1.339	
	Mínimo		0	
	Máximo		5	
	Rango		5	
Orientación	Media		5.14	.179
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	4.78	
		Límite superior	5.50	
	Media recortada al 5%		5.24	
	Mediana		5.00	
	Varianza		1.152	
	Desviación estándar		1.073	
	Mínimo		2	
	Máximo		6	
	Rango		4	

### Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Visuoespacial	.194	36	.001	.919	36	.012
Identificación	.296	36	.000	.778	36	.000
Atención	.182	36	.004	.945	36	.074
Lenguaje	.201	36	.001	.860	36	.000
Abstracción	.298	36	.000	.764	36	.000
Recuerdo Diferido	.309	36	.000	.724	36	.000
Orientación	.261	36	.000	.772	36	.000

a. Corrección de significación de Lilliefors

A partir de este análisis, se aplica la prueba de Friedman para variables no paramétricas encontrando que el recuerdo diferido es el dominio cognitivo con una menor puntuación (rango de 2.14, con una  $p$  de 0.000).

### Rango

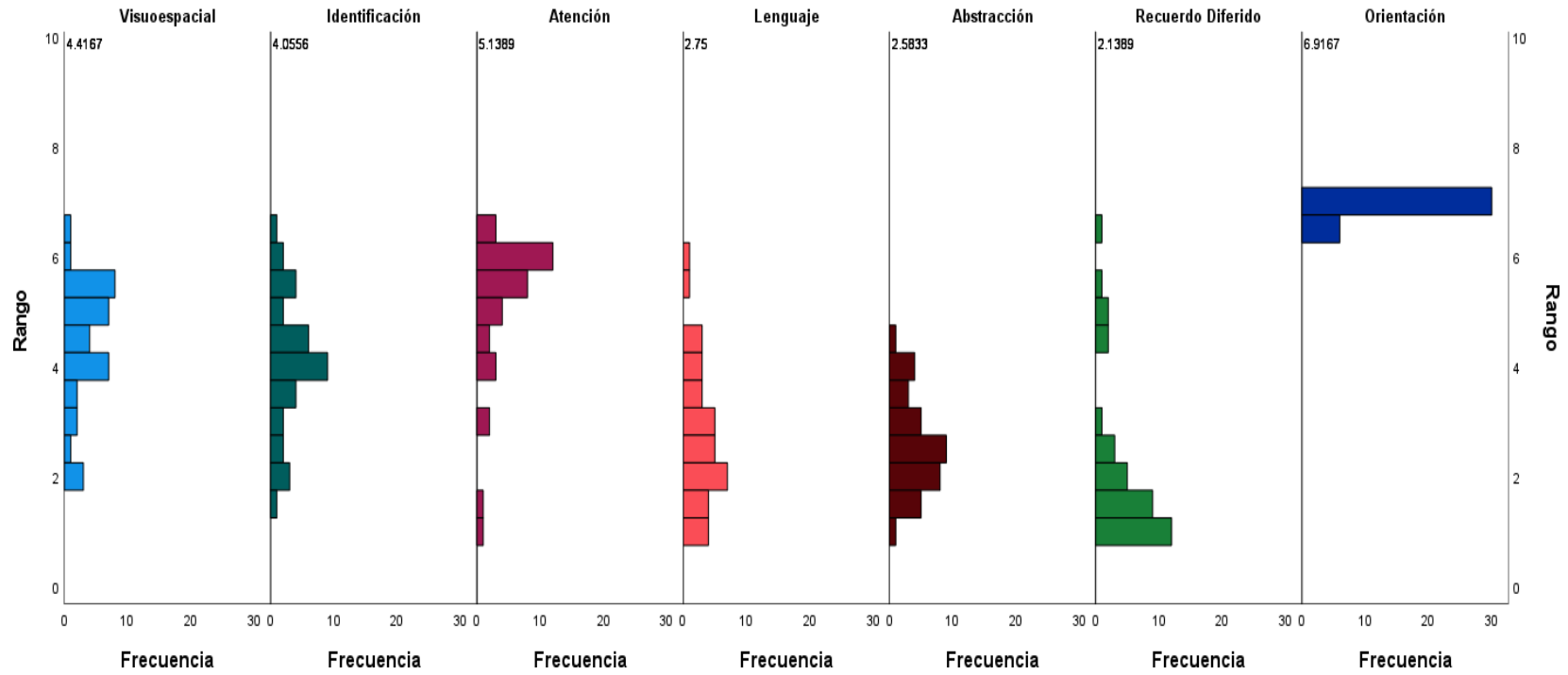
	Rango promedio
Visuoespacial	4.42
Orientación	6.92
Recuerdo Diferido	2.14
Abstracción	2.58
Lenguaje	2.75
Atención	5.14
Identificación	4.06

### Resumen de la prueba de Friedman para muestras relacionadas para análisis de la varianza de dos factores por rangos

N total	36
Estadístico de prueba	141.649
Grado de libertad	6
Sig. asintótica (prueba bilateral)	.000



Prueba de Friedman para muestras relacionadas para análisis de la varianza de dos factores por rango



Resumen de la prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Prueba	Sig. <sup>a,b</sup>	Decisión
1	Las distribuciones de Visuoespacial, Identificación, Atención, Lenguaje, Abstracción, Recuerdo Diferido y Orientación son iguales.	Prueba de Friedman para muestras relacionadas para análisis de la varianza de dos factores por rangos	.000	Rechace la hipótesis nula.

a. El nivel de significación es de .050.

b. b. Se muestra significancia asintótica

## Discusión

En este estudio, se observaron resultados similares a lo revisado en la bibliografía respecto al promedio de edad del grupo evaluado con diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2. (52). La escolaridad obtenida en este grupo fue similar a la reportada en la literatura, con un promedio de 4 años. (33) En este sentido, es importante recordar que la prueba de tamizaje utilizada en este estudio ha sido validada para población mexicana y que dentro de sus debilidades es que fue aplicada a sujetos con una escolaridad mayor a la observada en este grupo. Sin embargo, al momento de comparar los puntajes con otras cohortes con escolaridad similar, se observaron que los puntajes encontrados en este estudio fueron similares. Llama la atención que en la cohorte de “The China Longitudinal Aging Study” (52) la evaluación se realizó en sujetos sin diagnóstico de deterioro cognitivo y que a pesar de la ausencia de ese diagnóstico, los puntajes fueron menores que el punto de corte propuesto por el grupo que desarrolló el Montreal Cognitive Assessment para identificar deterioro cognitivo y demencia lo cual puede explicarse por la alta sensibilidad que tiene esta prueba para la identificación de deterioro cognitivo leve y demencia.

En lo que respecta a la muestra analizada, más del 90% de los sujetos cursa con cambios en el estado cognitivo que por puntaje podrían catalogarse como demencia. Sin embargo, no se observó repercusión en la funcionalidad de los sujetos para realizar las actividades básicas de la vida diaria la cual sería un criterio para diferenciar entre deterioro cognitivo leve y demencia.

En el caso del sexo con mayor prevalencia de Diabetes mellitus tipo 2 y deterioro cognitivo correspondió al femenino, lo cual coincide con la estadística reportada en las fuentes revisadas. (2, 3)

Al analizar los dominios cognitivos se observaron resultados similares a lo descrito en la bibliografía al encontrar que los principales dominios cognitivos afectados fueron las funciones visuoespaciales y ejecutivas, la atención y el recuerdo diferido. (30, 51)

Los resultados sugieren un patrón amnésico de dominio múltiple. Al encontrarse

afectado el recuerdo diferido se puede orientar a un mayor riesgo para desarrollo de enfermedad de tipo Alzheimer. Sin embargo, dadas las alteraciones en la parte visuoespacial y ejecutiva, estos cambios se asocian con mayor frecuencia a demencia de tipo vascular. Al considerar la fisiopatología para el desarrollo de cambios cognitivos relacionados con Diabetes mellitus tipo 2 es aceptable considerar que tanto la acumulación de  $\beta$  amiloide como el daño microvascular confieren a esta población el tipo de perfil cognitivo identificado en la literatura previa y en este estudio.

Respecto al análisis de la correlación entre tiempo de diagnóstico de Diabetes y presencia de deterioro cognitivo se obtuvieron resultados similares a los descritos en la bibliografía (29,31) evidenciándose en este estudio una correlación débil pero significativa.

Como debilidades del estudio se tienen en cuenta el número de participantes que integraron la muestra, lo cual impide que los resultados sean generalizables a la población. El tamaño de la muestra fue modificado al realizarse restricciones para la atención de la consulta externa como medida de prevención en época de la actual pandemia.

También es importante considerar que la prueba de tamizaje utilizada tiene como limitante el estar validada para población urbana, a diferencia de la población evaluada. La literatura refiere que la prueba Montreal Cognitive Assessment puede detectar mayor número de falsos positivos asociada a la baja escolaridad. Existe una prueba adaptada para población con menos de tres años de escolaridad. En este caso, se decidió utilizar la prueba Montreal Cognitive Assessment en su versión 7.0 en español, al encontrarse validada en población mexicana. Se considera que los resultados son aplicables dado que la escolaridad observada en la muestra fue mayor a tres años en promedio.

Como fortalezas del estudio se considera que evalúa a población de tipo rural con escolaridad primaria por lo cual se pueden realizar nuevos estudios para identificar si los puntos de corte propuestos para detección de deterioro cognitivo y demencia aplican a este tipo de población.

## **Conclusiones**

A partir de este estudio se concluye que existe un dominio cognitivo principalmente afectado en adultos mayores con Diabetes mellitus tipo 2. Se concluye que existe una relación no causal débil entre la edad y el tiempo de diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2 para obtener menores puntajes en la prueba Montreal Cognitive Assessment. Así mismo, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la relación entre escolaridad y resultados en la prueba MoCA.

## **Recomendaciones**

A partir de los resultados de este estudio, se sugiere aplicar las pruebas de tamizaje de manera rutinaria sugeridas por las asociaciones internacionales para la evaluación del estado cognitivo de las personas con Diabetes mellitus tipo 2 que acudan a seguimiento de enfermedades crónico degenerativas a nuestro hospital con la finalidad de detectar de manera oportuna cambios importantes a nivel cognitivo que repercutan en la funcionalidad y calidad de vida de las personas que padecen esta enfermedad.

El tiempo estimado en la realización de la prueba es de 10 a 15 minutos y para llevarla a cabo es necesario contar con formatos impresos.

Al identificar cambios en el estado cognitivo de las personas se sugiere establecer un plan de manejo enfocado a dar atención a las áreas afectadas e iniciar ejercicios de estimulación y rehabilitación cognitiva.

Se puede evaluar la utilidad de la prueba MoCA en la versión 0.7 validada para población mexicana en población con baja escolaridad y compararlo con la versión MoCA básico para establecer la prueba ideal para la población que acude con mayor frecuencia a atención a nuestro hospital.

## Bibliografía

1. World Health Organization- Diabetes Country Profiles.
2. 2) *SINAVE/DGE/Salud/Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Diabetes Mellitus Tipo 2 Hospitalaria, 2019.*
3. Gutiérrez-Robledo L. Demencias, una visión panorámica. 1st ed. México: Editorial Universitaria Potosina; 2014.
4. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care.* 2019;43(Supplement 1):S14-S31.
5. Schwartz S, Epstein S, Corkey B, Grant S, Gavin III J, Aguilar R et al. A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and its Complications. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2017;28(9):645-655.
6. Arnold S, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach S, Koenig A, Wang H, Ahima R et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nature Reviews Neurology.* 2018;14(3):168-181.
7. Rhea E, Raber J, Banks W. ApoE and cerebral insulin: Trafficking, receptors, and resistance. *Neurobiology of Disease.* 2020;137:104755.
8. Biessels G, Reagan L. Hippocampal insulin resistance and cognitive dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience.* 2015;16(11):660-671.
9. Kianpour Rad S, Arya A, Karimian H, Madhavan P, Rizwan F, Koshy S et al. Mechanism involved in insulin resistance via accumulation of  $\beta$ -amyloid and neurofibrillary tangles: link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Drug Design, Development and Therapy.* 2018;Volume 12:3999-4021.
10. Spinelli M, Fusco S, Grassi C. Brain Insulin Resistance and Hippocampal Plasticity: Mechanisms and Biomarkers of Cognitive Decline. *Frontiers in Neuroscience.* 2019;13.
11. Hegde V, Dhurandhar N, Reddy P. Hyperinsulinemia or Insulin Resistance: What Impacts the Progression of Alzheimer's Disease?. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2019;72(s1):S71-S79.
12. Maiese K. Cognitive impairment with diabetes mellitus and metabolic disease: innovative insights with the mechanistic target of rapamycin and circadian clock

- gene pathways. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2020;13(1):23-34.
13. Grillo C, Pirolì G, Lawrence R, Wrihten S, Green A, Wilson S et al. Hippocampal Insulin Resistance Impairs Spatial Learning and Synaptic Plasticity. *Diabetes*. 2015;64(11):3927-3936.
  14. Shaw L. The insulin receptor substrate (IRS) proteins. *Cell Cycle*. 2011;10(11):1750-1756.
  15. Mullins R, Diehl T, Chia C, Kapogiannis D. Insulin Resistance as a Link between Amyloid-Beta and Tau Pathologies in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017;9
  16. Jansen J, van Bussel F, van de Haar H, van Osch M, Hofman P, van Boxtel M et al. Cerebral blood flow, blood supply, and cognition in Type 2 Diabetes Mellitus. *Scientific Reports*. 2016;6(1).
  17. Abbott N, Patabendige A, Dolman D, Yusof S, Begley D. Structure and function of the blood–brain barrier. *Neurobiology of Disease*. 2010;37(1):13-25
  18. Bartsch T, Wulff P. The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability. *Neuroscience*. 2015;309:1-16.
  19. Pardeshi R, Bolshette N, Gadhav K, Ahire A, Ahmed S, Cassano T et al. Insulin signaling: An opportunistic target to minimize the risk of Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;83:159-171.
  20. Farris W, Mansourian S, Chang Y, Lindsley L, Eckman E, Frosch M et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid -protein, and the -amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(7):4162-4167.
  21. Benedict C, Grillo C. Insulin Resistance as a Therapeutic Target in the Treatment of Alzheimer's Disease: A State- of-the-Art Review. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12.
  22. Chen G, Xu T, Yan Y, Zhou Y, Jiang Y, Melcher K et al. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2017;38(9):1205-1235.
  23. Folch J, Ettcheto M, Busquets O, Sánchez-López E, Castro-Torres R, Verdaguer E et al. The Implication of the Brain Insulin Receptor in Late Onset

- Alzheimer's Disease Dementia. *Pharmaceuticals*. 2018;11(1):11.
24. Griffith C, Eid T, Rose G, Patrylo P. Evidence for altered insulin receptor signaling in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2018;136:202-215.
  25. Ahmed Shaikh F, Bhuvan K, Thet Htar T, Gupta M, Kumari Y. Cognitive Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Type 2 Diabetes - From Pathophysiology to Modern Management [Working Title]*. 2019;.
  26. Ott A, Stolk R, van Harskamp F, Pols H, Hofman A, Breteler M. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 1999;53(9):1937- 1937.
  27. Moheet A, Mangia S, Seaquist E. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1353(1):60-71.
  28. Biessels G, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(10):591-604.
  29. Callisaya M, Beare R, Moran C, Phan T, Wang W, Srikanth V. Type 2 diabetes mellitus, brain atrophy and cognitive decline in older people: a longitudinal study. *Diabetologia*. 2018;62(3):448-458.
  30. Van Harten B, Oosterman J, Muslimovic D, van Loon B, Scheltens P, Weinstein H. Cognitive impairment and MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Age and Ageing*. 2007;36(2):164-170.
  31. Rajan K, Arvanitakis Z, Lynch E, McAninch E, Wilson R, Weuve J et al. Cognitive decline following incident and preexisting diabetes mellitus in a population sample. *Neurology*. 2016;87(16):1681-1687.
  32. Xue, M., Xu, W., Ou, Y., Cao, X., Tan, M., Tan, L. and Yu, J., 2019. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Research Reviews*, 55, p.100944.
  33. Salinas-Contreras R, Hiriart-Urdanivia M, Acosta-Castillo I, Sosa-Ortiz A, Grupo de investigación en Demencia 10/66. Diabetes mellitus y su asociación con demencia y deterioro cognitivo leve en adultos mayores mexicanos de



- población urbana y rural. Archivos de Neurociencias. 2013;18(Supl 1):1-7.
34. Marseglia A, Fratiglioni L, Kalpouzos G, Wang R, Bäckman L, Xu W. Prediabetes and diabetes accelerate cognitive decline and predict microvascular lesions: A population-based cohort study. *Alzheimer's & Dementia*. 2018;15(1):25-33.
  35. Munshi M. Cognitive Dysfunction in Older Adults With Diabetes: What a Clinician Needs to Know. *Diabetes Care*. 2017;40(4):461-467.
  36. Mimenza Alvarado A. *Neurología geriátrica*. 1st ed. México: Corinter; 2012.
  37. Palta P, Schneider A, Biessels G, Touradji P, Hill-Briggs F. Magnitude of Cognitive Dysfunction in Adults with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Six Cognitive Domains and the Most Frequently Reported Neuropsychological Tests Within Domains. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2014;20(3):278-291.
  38. Palta P, Carlson M, Crum R, Colantuoni E, Sharrett A, Yasar S et al. Diabetes and Cognitive Decline in Older Adults: The Ginkgo Evaluation of Memory Study. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2017;73(1):123-130.
  39. Folstein M, Folstein S, McHugh P. "Mini-mental state". *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12(3):189-198.
  40. Mitchell A. The Mini-Mental State Examination (MMSE): Update on Its Diagnostic Accuracy and Clinical Utility for Cognitive Disorders. *Cognitive Screening Instruments*. 2017;:37-48.
  41. Carson N, Leach L, Murphy K. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2017;33(2):379-388.
  42. Dong Y, Kua Z, Khoo E, Koo E, Merchant R. The Utility of Brief Cognitive Tests for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2016;17(10):889-895.
  43. Wang Y, Xu X, Feng C, Li Y, Ge X, Zong G et al. Patients with type 2 diabetes exhibit cognitive impairment with changes of metabolite concentration in the left hippocampus. *Metabolic Brain Disease*. 2015;30(4):1027-1034.
  44. Aguilar-Navarro S, Mimenza-Alvarado A, Palacios- García A, Samudio-Cruz A,

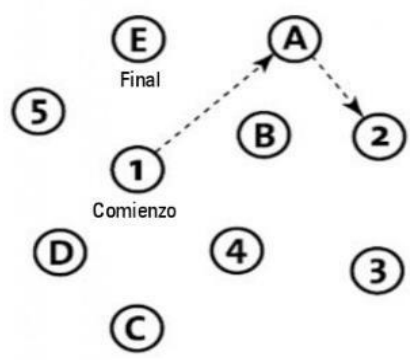
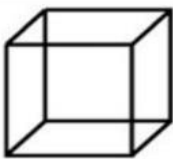
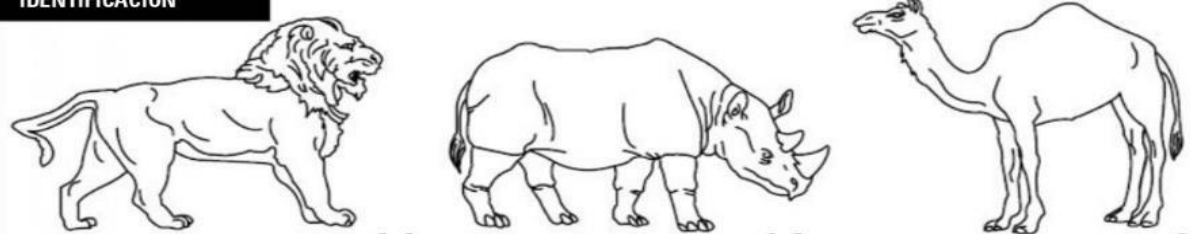
- Gutiérrez-Gutiérrez L, Ávila- Funes J. Validity and reliability of the Spanish Version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for the detection of cognitive impairment in Mexico. *Revista Colombiana de Psiquiatría (English ed)*. 2018;47(4):237- 243.
45. Sinclair, Tomlin A. The influence of cognition on self- management of type 2 diabetes in older people. *Psychology Research and Behavior Management*. 2016;:7.
46. Santos T, Lovell J, Shiell K, Johnson M, Ibrahim J. The impact of cognitive impairment in dementia on self-care domains in diabetes: A systematic search and narrative review. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2018;34(6):e3013.
47. Blackwood J. Cognitive Function and Falls in Older Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Geriatric Physical Therapy*. 2019;42(4):E91-E96.
48. Zhang Q, Wu Y, Han T, Liu E. Changes in Cognitive Function and Risk Factors for Cognitive Impairment of the Elderly in China: 2005–2014. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(16):2847.
49. Graham N, Emery T, Hodges J. Distinctive cognitive profiles in Alzheimer’s disease and subcortical vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:61- 67.
50. van den Berg E, Dekker J, Nijpels G, Kessels R, Kappelle L, de Haan E et al. Cognitive Functioning in Elderly Persons with Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome: the Hoorn Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2008;26(3):261-269.
51. Sinclair A, Abdelhafiz A. Cognitive Dysfunction in Older Adults with Type 2 Diabetes. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2020;36(3):407-417.
52. Li W, Sun L, Li G, Xiao S. Prevalence, Influence Factors and Cognitive Characteristics of Mild Cognitive Impairment in Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2019;11.

# Anexos

## MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) (EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

NOMBRE:  
Nivel de estudios:  
Sexo:

Fecha de nacimiento:  
FECHA:

<b>VISUOESPACIAL / EJECUTIVA</b>							 Copiar el cubo	<b>Dibujar un reloj (Once y diez)</b> (3 puntos)	Puntos	
[ ]		[ ]					[ ]	[ ]	[ ]	___/5
<b>IDENTIFICACIÓN</b>							[ ]	[ ]	[ ]	___/3
<b>MEMORIA</b>	Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdese las 5 minutos más tarde.	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO			Sin puntos	
		1er intento								
		2º intento								
<b>ATENCIÓN</b>	Lea la serie de números (1 número/seg.)	El paciente debe repetirla. [ ] 2 1 8 5 4							___/2	
		El paciente debe repetirla a la inversa. [ ] 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.							___/1	
		[ ] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB								
		Restar de 7 en 7 empezando desde 100. [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65							___/3	
		4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos.								
<b>LENGUAJE</b>	Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. [ ] Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. [ ]								___/2	
		Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min. [ ] _____ (N ≥ 11 palabras)							___/1	
<b>ABSTRACCIÓN</b>	Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta [ ] tren-bicicleta [ ] reloj-regla								___/2	
<b>RECUERDO DIFERIDO</b>	Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente		___/5	
		[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]				
<b>Optativo</b>	Pista de categoría									
		Pista elección múltiple								
<b>ORIENTACIÓN</b>	[ ] Día del mes (fecha)	[ ] Mes	[ ] Año	[ ] Día de la semana	[ ] Lugar	[ ] Localidad			___/6	
© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004 <a href="http://www.mocatest.org">www.mocatest.org</a>		Normal ≥ 26 / 30					<b>TOTAL</b>		___/30	
							Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios			

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN  
PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN.**

Nombre del Estudio: Identificación del dominio principalmente afectado en adultos mayores diabéticos mediante la aplicación de Montreal Cognitive Assessment

Acolman, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del año 2020 Número de registro: \_\_\_\_\_

Justificación y objetivo del estudio: Identificar el principal dominio cognitivo en adultos mayores diabéticos

Procedimientos: contestar la prueba MoCA

Posibles riesgos o molestias: Ninguno

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Ninguno

Información sobre resultados y alternativas: Concluido el estudio puede solicitar información de su puntuación en la prueba MoCA así como interpretación de la misma

Privacidad y confidencialidad: Sus datos solo serán conocidos por el investigador principal.

Disponibilidad de tratamiento médico en participantes: no se iniciará tratamiento médico

Beneficios al término del estudio: conocer su estado cognitivo y establecer medidas de estimulación cognitiva

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse con el Investigador responsable: Ana Laura Isidro Pérez con cargo de médico residente en el Hospital Especializado para Enfermos Crónicos Acolman "Dr Gustavo Baz Prada" ubicado en carretera México-Teotihuacán km 34.5 colonia Anáhuac 1ª sección Tepexpan, Acolman, Estado de México.

\_\_\_\_\_  
Nombre del participante en el estudio

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de un testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de un segundo testigo

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN GERIATRÍA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**IDENTIFICACIÓN DEL DOMINIO COGNITIVO PRINCIPALMENTE AFECTADO EN  
ADULTOS MAYORES DIABÉTICOS MEDIANTE LA APLICACIÓN DE MONTREAL  
COGNITIVE ASSESSMENT "MoCA"**

HOSPITAL ESPECIALIZADO PARA ENFERMOS CRÓNICOS ACOLMAN "DR.GUSTAVO  
BAZ PRADA"

**TESIS**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE ESPECIALISTA EN

GERIATRÍA

PRESENTA:

M.C. ANA LAURA ISIDRO PÉREZ

DIRECTOR DE TESIS

E. EN M.I. JOSÉ CARLOS MORENO MARTÍNEZ

REVISORES:

E. EN GER. ÁLVARO CORTÉS VÁZQUEZ

E. EN M.I. JESÚS DUARTE MOTE

E. EN GER. JUAN CARLOS ESPEJEL LEDEZMA

E. EN M.I. HUGO MENDIETA ZERÓN

**TOLUCA ESTADO DE MÉXICO 2021**

## AGRADECIMIENTOS

**“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa”.**

*Mahatma Gandhi*

Gracias a Dios por la vida, la salud, la familia, el proyecto y la guía.

Gracias a mis padres por su impulso y respaldo.

Gracias a Marcela, tera, por ser el hombro y la oreja en los momentos de transición y oscuridad.

Gracias a Fa, mi hermano, por sus ocurrencias y apoyo constante.

Gracias a mis maestros: Dr. Martínez, Dr. Cortés, Dr. Moreno por sus enseñanzas y paciencia. Y de manera especial a Dra. Armendariz por su orientación en este trabajo.

Gracias a Carlos por su buen humor. Gracias a Mali por su sensatez. Gracias a Sha por acompañar.

Gracias a mis r's de luz (los de arriba: Margarita, Miriam, Humberto, Andrés y Mariana; y los que hicieron MoCA's: Emma, Elizabeth, Adriana, Andrea, Sandra, Fabiola. Los que me exigían: Abi, Lu, Mari y tío Joe. Gracias a todos, pues).

Y no pueden faltar los importantes de esta decisión: tía Elvira, tía Lucha, Rafis, padrinos, Ruperta, Celia, Julia, Celes, Chucho, Lupita, Flori... y tantos más que me han permitido aprender y crecer.