



**Universidad Internacional del Ecuador  
Facultad de Ciencias Médicas, de la Salud y de la Vida**

**Escuela de Psicología**

**Trabajo para la titulación de Psicólogo**

**Perfil cognitivo y funcional en una muestra de pacientes con demencia por  
Alzheimer previamente clasificados con presencia o ausencia del gen  
ApoE4 del Hospital Carlos Andrade Marín.**

**Luisa Rivera Ramírez**

**Msc. Paloma Sotomayor Sologuren**

**Quito, Julio de 2016**



## DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Yo, Luisa María Rivera Ramírez declaro bajo juramento que el trabajo aquí descrito es de mi autoría; que no ha sido presentado anteriormente para ningún grado o calificación profesional y, que se ha consultado la bibliografía detallada

Cedo mis derechos de propiedad intelectual a la Universidad Internacional del Ecuador.

-----

Firma

Yo, Paloma Sotomayor Sologuren certifico que conozco al autor del presente trabajo siendo responsable exclusivo tanto en su originalidad, autenticidad, como en su contenido.

-----

Firma

## **ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD**

La Biblioteca de la Universidad Internacional del Ecuador se compromete a:

1. No divulgar, utilizar ni revelar a otros la información confidencial obtenida en el presente trabajo, ya sea intencionalmente o por falta de cuidado en su manejo, en forma personal o bien a través de sus empleados.
2. Manejar la información confidencial de la misma manera en que se maneja la información propia de carácter confidencial, la cual bajo ninguna circunstancia podrá estar por debajo de los estándares aceptables de debida diligencia y prudencia.

**Dirección de Biblioteca**

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a mi tutora, Paloma Sotomayor por toda la ayuda brindada, los conocimientos impartidos sin ningún egoísmo, siempre con la mejor disposición, incentivando el estudio autodidacta y por representar una inspiración para continuar con mis estudios neuropsicológicos.

## **Tabla de Contenido**

<b>Abstract</b> .....	1
<b>Objetivos</b> .....	1
Objetivo General .....	2
Objetivos Específicos .....	2
<b>Introducción</b> .....	2
<b>Método</b> .....	11
Instrumentos neuropsicológicos utilizados:.....	12
MMSE.- Mini Mental State Examination de Folstein .....	12
Neuropsi.....	14
FAB. - Frontal Assessment Battery at Bedside .....	15
GDS.- General Deterioration Scale .....	19
LAWTON.- Actividades instrumentales de la vida diaria de Lawton y Brody..	20
<b>Resultados</b> .....	21
<b>Conclusiones</b> .....	29
<b>Discusión</b> .....	31
<b>Bibliografía</b> .....	33

## **Índice de Tablas**

<b>Tabla 1:</b> Descripción de las áreas de evaluación del test "Mini Mental Examination Test" .....	13
<b>Tabla 2:</b> Baremo Obtenido del Proyecto de Apoyo a la Evaluación Psicológica Clínica de la Universidad Complutense de Madrid .....	13
<b>Tabla 3:</b> Áreas y subtests de evaluación del test neuropsicológico Neuropsi.....	15
<b>Tabla 4:</b> Descripción de las subpruebas del test neuropsicológico "Frontal Assessment Battery at Bedside" obtenido de (Dubois, 2000) .....	17
<b>Tabla 5:</b> Baremo del Frontal Assessment Battery at Bedside.....	17

<b>Tabla 6:</b> Tabla 6. Diferenciación clínica entre demencias corticales y subcorticales.....	25
<b>Tabla 7:</b> Baremo del test de Actividades de la vida diaria de Lawton y Brody .....	21
<b>Tabla 8:</b> Distribución demográfica de la muestra entre tiempo de diagnóstico, escolaridad y edad según sexo.....	22
<b>Tabla 9:</b> Tabla descriptiva de los años de diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer, escolaridad y edad según genotipo.....	22
<b>Tabla 10:</b> Comparación de los promedios de edad de inicio de los síntomas en pacientes con el Alelo $\epsilon 4$ versus otros polimorfismos ( $\epsilon 2$ y $\epsilon 3$ ). .....	23
<b>Tabla 11:</b> Descripción de los resultados obtenidos en los diferentes tests neuropsicológicos en comparación con la presencia y ausencia del gen APOE alelo $\epsilon 4$ . .....	24
<b>Tabla 12:</b> Descripción de los resultados obtenidos en el test MMSE con comparación con la presencia y ausencia del gen APOE4 junto con el análisis estadístico $\chi^2$ .....	25
<b>Tabla 13:</b> Descripción de los resultados obtenidos en el test Neuropsi en comparación con la presencia y ausencia del gen APOE alelo $\epsilon 4$ junto con el análisis estadístico $\chi^2$ .....	26
<b>Tabla 14:</b> Descripción de los resultados obtenidos en el test FAB con comparación con la presencia y ausencia del gen APOE4 junto con el análisis estadístico $\chi^2$ . .....	26
<b>Tabla 15:</b> Descripción de los resultados obtenidos en el test GDS con comparación con la presencia y ausencia del gen APOE4 junto con el análisis estadístico $\chi^2$ .....	27

**Tabla 16:** Descripción de los resultados obtenidos en el test de Lawton con comparación con la presencia y ausencia del gen APOE4 junto con el análisis estadístico chi2..... 28

**Tabla 17:** Comparación de los resultados severos obtenidos en los diferentes tests en comparación con el gen APOE alelo ε4 y otros polimorfismos ε2 y ε3. ... 29

**Índice de Ilustraciones**

**Ilustración 1:** Clasificación NINCS ADRA de enfermedad de Alzheimer, obtenido de \* McKhann G et al. Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer’s Disease. Neurology 1984; 34: 939-944 ..... 10

**Ilustración 2.** Gráfico comparativo del número de pacientes severos en relación al genotipo. .... 29

## **Abstract**

El presente estudio de tipo descriptivo transversal fue realizado con 35 pacientes diagnosticados con Enfermedad de Alzheimer del Servicio de Neurología del Hospital Carlos Andrade Marín en Quito, Ecuador con edades comprendidas entre 66 y 92 años en la búsqueda de encontrar una correlación entre la presencia del gen APOE, alelo Epsilon4 ( $\epsilon 4$ ) y el nivel de deterioro cognitivo y funcional en pacientes con Enfermedad de Alzheimer. Para la valoración del nivel de deterioro cognitivo se aplicaron pruebas neuropsicológicas: Neuropsi, Minimental Status Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery at Bedside (FAB), Actividades de la vida diaria de Lawton y Brody y Global Deterioration Scale (GDS). Los resultados estadísticos fueron analizados mediante el programa SPSS que concluyó que no existe correlación en la presente muestra entre los puntajes obtenidos en las pruebas neuropsicológicas (mismas que miden funciones cognitivas superiores y funcionalidad) y el genotipo de los pacientes con el nivel de deterioro cognitivo y funcional de los mismos.

## **Objetivos**

## **Objetivo General**

- Encontrar una correlación entre la presencia del gen APOE, alelo Epsilon4 ( $\epsilon 4$ ) y el nivel de deterioro cognitivo y funcional en pacientes con Enfermedad de Alzheimer.

## **Objetivos Específicos**

- Encontrar un mayor deterioro cognitivo en pacientes portadores del alelo  $\epsilon 4$  en las pruebas Neuropsi, FAB y MMSE en comparación a los otros polimorfismos ( $\epsilon 2$  y  $\epsilon 3$ ).
- Encontrar un mayor deterioro en cuanto a funcionalidad en las pruebas Lawton y GDS en pacientes portadores del alelo  $\epsilon 4$  versus pacientes portadores de los otros polimorfismos ( $\epsilon 2$  y  $\epsilon 3$ ).

## **Introducción**

La Enfermedad de Alzheimer (EA) fue descubierta en 1907 por Alois Alzheimer, está catalogada en la actualidad como una de las demencias más diagnosticadas afectando a la población a nivel mundial. Aproximadamente 35.6 millones de personas padecen de demencia en el mundo y de éstos, entre el 60 y 70% se deben a la demencia de tipo Alzheimer (OMS,2015). Según la Asociación Americana de Alzheimer (AAA), en 2016 5.4 millones de Americanos padecieron Alzheimer y al menos 5.2 millones de éstos fueron mayores de 65 años, es decir, uno de cada nueve individuos mayores de 65 años padecen la EA (AAA,2016). El Alzheimer y otras demencias afectan al 5% de los adultos mayores, esta cifra va duplicándose cada cuatro años, lo que quiere decir que a los 80 años de edad la demencia afecta al 30% de los individuos incluso llegando a representar el 50% de

los pacientes de 90 años. Se cree que en Ecuador existen de 80 a 100 mil ciudadanos que padecen demencia (Arízaga,E, 2014).

Se estima que la prevalencia de la EA crecerá rápidamente. Para el año 2050 la cifra de pacientes con EA aumentará de 5.4 a 13.8 millones de personas (American Alzheimer's Association, 2016)

La demencia es una de principales causas de discapacidad y dependencia entre los adultos mayores. Se presenta en la mayoría de los casos a partir de los 65 años, sin embargo hay casos de aparición precoz que suelen darse por una alta carga genética. En Ecuador, el neurólogo Eduardo Arízaga comenta que en la etapa inicial de la enfermedad de Alzheimer, el costo de las medicinas oscila entre los \$150 y \$200 por mes, sin embargo cuando el paciente llega a la etapa moderada a grave va a requerir de un gasto aproximado de \$1000 mensuales incluyendo un cuidador permanente. Estos gastos deben venir de la familia pues según la Agenda de Igualdad, el 75% de los adultos mayores de 65 años en adelante no están afiliados a un seguro de salud y tan solo un 23% de los pacientes con al menos 60 años se encuentran afiliados al IESS (Arízaga, 2015). Por otro lado el psiquiatra John Robalino comenta que

Los medicamentos no están incluidos en el cuadro básico del Ministerio de Salud. Esto pese a que la Constitución Ecuatoriana (art. 38) establece, entre otros derechos, que el Estado tomará medidas de protección, cuidado especial y asistencia cuando los adultos mayores sufran enfermedades crónicas o degenerativas (Robalino, 2015).

Los síntomas de la demencia tipo Alzheimer se evidencian principalmente con la pérdida progresiva de memoria episódica en un inicio, sin embargo a la

demencia se la conoce como una *“patología crónica, generalmente de varios meses de evolución o incluso años, que se manifiesta por deterioro en una o más funciones cognitivas, de suficiente magnitud como para causar un efecto en el desempeño de la vida diaria de quien la padece”* (Rodríguez Leyva, 2015). Además el paciente con demencia muestra un deterioro en la memoria reciente, es decir repite varias veces lo mismo, le cuesta tomar decisiones o solucionar problemas, le cuesta aprender cosas nuevas, dificultad al momento de participar en las conversaciones, el manejo de dinero se ve alterado, cambios en la conducta y estado de ánimo, alucinaciones u otras manifestaciones neuropsiquiátricas. (Rodríguez Leyva, 2015).

El Alzheimer es una demencia de tipo cortical cuyo inicio es temporal (corteza entorrinal e hipocampo), sin embargo a medida que progresa la enfermedad se van comprometiendo los lóbulos fronto-temporo-parietales y áreas de asociación por lo que los síntomas inician con la pérdida de memoria y avanzan hasta problemas conductuales, delirios, entre otros (Lopez,2003).

Estudios de neuroimagen demuestran que pacientes con EA, que a su vez presentan depresión, tienen un menor metabolismo en el lóbulo temporal y la circunvolución cingular así como una pérdida neuronal en el núcleo del rafe, locus ceruleus y sustancia negra. Asimismo una disfunción de la corteza frontal tiene relación con agresión, psicosis, agitación, comportamiento agitado y agresivo comprobado por estudios neuropatológicos donde se encontró mayor número de ovillos neurofibrilares en la corteza orbito frontal (Lopez,2003). Serrano-Pozo en 2011 señala un estudio realizado por Braak y Braak donde encuentran una predictibilidad en cuanto a la formación de ovillos neurofibrilares. Éstos comienzan a formarse en la corteza entorrinal (etapa 1) seguido del hipocampo (etapa 2), le

sigue el sistema límbico (etapa 3), amígdala, tálamo y claustró (etapa 4), el proceso sigue hacia las áreas isocorticales siendo las áreas de asociación las más afectadas (etapa 5) y finalmente las áreas sensitivas, motoras y visuales primarias (etapa 6). Así que el hecho de que la EA sea una demencia de tipo cortical de inicio temporo parietal, no quiere decir que no progrese a otros lóbulos evidenciando síntomas corticosubcorticales dependiendo de la topografía.

Dado que el Alzheimer y sus síntomas se desarrollan a nivel cerebral y molecular, es importante tomar en cuenta ciertas estructuras que se ven implicadas para un entendimiento más amplio del tema. Una de éstas son las proteínas. Las proteínas son moléculas biológicas compuestas por aminoácidos establecidos en un orden específico; éstas pueden tener una configuración primaria, secundaria, terciaria o cuaternaria. A veces estas proteínas sufren alteraciones, es decir que cambian de forma o se desorganizan por diversas razones, de ser así entonces pierden sus propiedades y pierden utilidad. Para evitar este proceso maligno las proteínas cuentan con enzimas que colaboran al correcto plegamiento de las mismas, éstas se conocen como “chaperonas moleculares”. Estas moléculas detectan selectivamente las proteínas que han sido desnaturalizadas o desconfiguradas y las pliegan a su forma original (Karp,2011).

La apolipoproteína, codificada por el gen APOE tiene conexión con la enfermedad de Alzheimer ya que se ha encontrado rastros de apolipoproteína en las placas seniles, lo que lleva a pensar que la apolipoproteína podría actuar como chaperona patológica. Charney en 1999 se refiere a que el gen ApoE podría actuar como chaperona patológica pues al enlazarse a la proteína la desconfigura formando las placas seniles. Las placas seniles son acúmulos extracelulares que se

derivan de irregularidades de la proteína tau que provocan alternaciones en el citoesqueleto de la célula, las cuales impiden el transporte normal de proteínas generando la eventual muerte neuronal (Ardila, 2007). A su vez el ApoE tiene relación con el Beta Amiloide, éste es producto del metabolismo de la PPA (proteína precursora del amiloide). El amiloide es una proteína transportadora, que luego de cumplir su función debe ser eliminada. Para este hecho existen enzimas que la metabolizan:  $\gamma$ ,  $\beta$  y  $\mu$  secretasa.

La  $\beta$ -secretasa corta la PPA liberando un fragmento carboxilo terminal más largo, que tras ser procesado por la  $\gamma$ -secretasa, libera el péptido  $\beta$ A. Este péptido tiene una solubilidad limitada y forma autoagregados que constituyen las fibrillas insolubles que se encuentran en las placas seniles. La acción de la  $\beta$ -secretasa y  $\gamma$ -secretasa produce diversos tipos de péptidos. La forma más común, relativamente soluble, tiene 40 aminoácidos ( $\beta$ A 40) mientras que otras formas menores tienen una longitud de 42 o 43 residuos ( $\beta$ A 42-43). Estas últimas son mucho más insolubles que las primeras y forman fibrillas con características cinéticas mucho más rápidas (Menéndez,2002).

El problema radica en los péptidos 40 y 42 que producen acúmulos proteicos, además se ha encontrado que el ApoE4 aumenta la síntesis del beta amiloide, incrementando así la neurotoxicidad (Herrera-Rivero, 2010).

Los polimorfismos de la Apolipoproteína E son: alelo  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3 y  $\epsilon$ 4. El análisis de estas variantes ha demostrado que aquellos pacientes con Alzheimer presentan con mayor frecuencia el alelo  $\epsilon$ 4 y por el contrario menor frecuencia la variante  $\epsilon$ 2 (Charney, D, 1999). A su vez, explica Charney (1999) que aquellos pacientes

homocigotos  $\epsilon 4$  presentan los síntomas a edades más tempranas que aquellos que son heterocigotos; además que aquellos que presentan el alelo  $\epsilon 2$  muestran estadísticamente los síntomas a una edad más tardía así como hasta un 50% de neuroprotección contra la EA (Conejero-Goldberg, 2014). Sin embargo, el hecho de ser portador de un alelo  $\epsilon 4$  no quiere decir que la enfermedad se va a desarrollar, lo que lleva a pensar que existen otros factores genéticos que influyen (Herrera-Rivero, 2010).

Se ha descubierto que aquellos individuos con el gen Apo-E compuesto por alelos  $\epsilon 4$  tienen mayor probabilidad de padecer la Enfermedad de Alzheimer así como un inicio más temprano en relación aquellos que cuentan con otros polimorfismos del mismo gen (Blacker, 1997). En menos del 5% de los casos, la EA inicia antes de los 60-65 años, esto se lo conoce como EAITe (Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano) mientras que la EAITa (Enfermedad de Alzheimer de inicio tardío) inicia en mayores de 60-65 años. En este caso, el gen APOE está asociado al 20-29% de los casos de inicio tardío (Rodríguez Leyva, 2015).

Una sola copia del alelo  $\epsilon 4$  puede llegar a incrementar la posibilidad de desarrollar EA hasta 4 veces más, mientras que tener las dos copias del alelo  $\epsilon 4$  incrementan 15 veces. Aun así existen estudios que demuestran que el tener el genotipo no es motivo suficiente para que se desarrolle la enfermedad puesto que la EA no se debe únicamente a factores genéticos. Según Rodríguez Leyva en 2015, *“El valor predictivo positivo del diagnóstico de EA con la prueba de APOE aumentó sólo de 90 a 94% en una serie de casos con diagnóstico confirmado patológicamente. El valor predictivo negativo de la ausencia de APOE $\epsilon 4$  en pacientes con demencia de tipo no Alzheimer aumentó de 64 a 72%”*.

Un estudio longitudinal realizado por Schiepers en 2010 asoció que el poseer el gen ApoE alelo  $\epsilon 4$  muestra una tasa mayor de deterioro cognitivo en cuanto a razonamiento abstracto y memoria verbal en pacientes con demencia y que aquellos pacientes portadores del alelo  $\epsilon 4$  sin el diagnóstico de demencia mostraron un deterioro cognitivo en las mismas áreas en edades entre 79 y 87 años. Otro estudio concluyó que APOE $\epsilon 4$  predeciría un declive rápido de las funciones cognitivas y funcionales excepto en dos subpruebas que incluyen tareas visoespaciales. El mayor deterioro se observó en pruebas como el “Clinical Diagnostic Rating Scale”, MMSE, GDS y ADAS Cog (Whitehair,2009).

Para el correcto diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer el médico neurólogo o psiquiatra deberá descartar que no se trate de otras patologías como: demencia por multiinfartos, Parkinson, hematoma subdural, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, tumor cerebral, infecciones del sistema nervioso, alteraciones tiroideas, intoxicación por sustancias, trastorno maniaco-depresivo, entre otras que puedan interferir con la atención o la memoria. Deberá guiarse por los parámetros establecidos por NINCDS–ADRDA, mismos que delimitan tres opciones: Alzheimer probable, posible o definitivo (McKhann, 1984). Además, existen exámenes de neuroimagen que ayudan al profesional a detectar cambios estructurales incluso en pacientes que están por desarrollar la enfermedad pero se mantienen asintomáticos. Estos exámenes pueden ser estructurales (Resonancia Magnética estructural) o funcionales (PET scan) (Masdeu,2004).

## **Criterios Diagnósticos NINCDS/ADRDA**

**National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/**

**Alzheimer's Disease and Related Disorders Association**

### **I. Criterios para el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer probable**

- Demencia, diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el miniexamen mental de Folstein, la escala de demencia de Blessed, u otras similares, y confirmada con tests neuropsicológicos
- Deficiencias en dos o más áreas cognitivas
- Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas
- No alteración del nivel de conciencia
- Comienzo entre los 40 y los 90 años, con mayor frecuencia después de los 65,
- Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo observado de la memoria y de las otras funciones cognitivas

### **II. Apoyan el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable"**

- Deterioro progresivo de alguna función cognitiva específica como lenguaje, (afasia) habilidades motoras (apraxia) y trastornos de la percepción (agnosia).
- Alteraciones conductuales y en la realización de las actividades diarias habituales
- Antecedentes familiares de trastorno similar, especialmente si obtuvo confirmación anatomopatológica,
- Pruebas complementarias:
  - Líquido cefalorraquídeo normal, en las determinaciones estándar
  - EEG normal, o con alteraciones inespecíficas como incremento de la actividad de ondas lentas,
- Atrofia cerebral en TAC, objetivándose progresión de la misma en observación seriada

### **III. Aspectos clínicos compatibles con el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable", tras excluir otras causas de demencia**

- Mesetas en la progresión de la enfermedad
- Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, alucinaciones, accesos emocionales, físicos o verbales, alteraciones de la conducta sexual, pérdida de peso.
- Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en los que se hallan en fase avanzada, como hipertonía, mioclonías o alteración de la marcha.
- Convulsiones, en fase avanzada de la enfermedad.
- TAC cerebral normal para la edad del paciente.

#### **IV. Aspectos que convierten el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable" en incierto o improbable**

- Instauración brusca o muy rápida
- Manifestaciones neurológicas focales como hemiparesia, alteración de la sensibilidad o de los campos visuales, o incoordinación en fases tempranas de la evolución
- Convulsiones o alteraciones de la marcha al inicio o en fases muy iniciales de la enfermedad

#### **V. Diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer posible**

- Demencia, con ausencia de otras alteraciones sistémicas, psiquiátricas y neurológicas que puedan causar esa demencia, pero con una instauración, manifestaciones o patrón evolutivo que difieren de lo expuesto para el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable"
- Presencia de una segunda alteración, cerebral o sistémica, que podría producir demencia pero que no es considerada por el clínico como la causa de esta demencia
- En investigación, cuando se produce deterioro gradual e intenso de una única función cognitiva, en ausencia de otra causa identificable.

#### **VI. Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer definitiva**

- Criterios clínicos de "enfermedad de Alzheimer probable", y
- Comprobación histopatológica, obtenida a través de biopsia o autopsia.

*Ilustración 1. Clasificación NINCS ADRA de enfermedad de Alzheimer, obtenido de \* McKhann G et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 1984; 34: 939-944*

Algunos de los tests neuropsicológicos más utilizados para evaluar el deterioro cognitivo son: Minimal Mental Examination Test de Folstein (MMSE), Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS Cog) y Test del dibujo del reloj de Thalman (CDT); para evaluación global se utiliza con frecuencia el Clinical Dementia Rating (CDR) y Global Deterioration Scale (GDS) y para evaluar funcionalidad: Bristol Activities of Daily Living scale (DADLS), Disability Assessment for Dementia (DAD) y Alzheimers disease Functional Assessment and Change Scale (ADFACS) (Burns,2000). Además, es interesante evaluar la presencia de síntomas

neuropsiquiátricos en pacientes con Enfermedad de Alzheimer ya que se ha encontrado que la mayoría presenta “*apatía (75%), irritabilidad (66%), depresión (60%), agitación (55%), ansiedad (54%), actividad motora aberrante (47%), delirios (38%), alteraciones del sueño (36%), desinhibición (29%), alteraciones del apetito (28%), alucinaciones (20%) y euforia (4%)*” (García-Alberca et. al, 2008)

## **Método**

Se desarrolló un estudio descriptivo transversal con una muestra propositiva de 35 pacientes diagnosticados por el neurólogo y neuropsiquiatra del piso de neurología del Hospital Carlos Andrade Marín en Quito, Ecuador mediante: entrevista clínica o anamnesis, aplicación del test Mini Mental de Folstein, estudios de imagen.- tomografía (para descartar otras patologías como tumores, infartos, entre otros) y exámenes de sangre (hormonas tiroideas que podrían influir en un deterioro cognitivo), niveles de vitamina B12 y ácido fólico, pruebas de función hepática (por una posible encefalopatía hepática) y química sanguínea. Una vez realizados todos los exámenes y estos resultaran normales entonces se procedió con el diagnóstico presuntivo de EA probable y dichos pacientes, luego del consentimiento informado de los cuidadores pasaron a formar parte de un estudio genético (Montúfar, 2015). A partir de la población de 60 pacientes, se extrajo una muestra de 35 pacientes dejando de lado a aquellos que cumplían con los criterios de exclusión como: discapacidad física, visual y auditiva, falta de disponibilidad de tiempo y disposición para la evaluación neuropsicológica.

Los datos neuropsicológicos se recogieron mediante sesiones de aplicación de las pruebas, destinando entre una hora y una hora y media por paciente con la

supervisión de los representantes legales o cuidadores quienes proporcionaron información necesaria y llenaron el cuestionario de Lawton y Brody referente a actividades de la vida diaria del paciente y además brindaron información complementaria para el cuestionario GDS. Se complementó con los resultados de la prueba MMSE, misma que fue administrada por el neuropsiquiatra durante la anamnesis inicial.

### **Instrumentos neuropsicológicos utilizados:**

#### **MMSE.- Mini Mental State Examination de Folstein**

Esta breve prueba elaborada en 1975 evalúa el estado mental y de conciencia del paciente, usualmente se usa en personas hospitalizadas, sin embargo brinda información en contextos externos (Folstein,1975).

Ayuda a diagnosticar disfunción cognitiva y su severidad en el tiempo así como en el seguimiento de los cambios que pueda presentar el paciente y su evolución ante el tratamiento. Contribuye a distinguir la dificultad en cuanto a la fluencia verbal, afasia nominal, alexia, apraxia construccional, entre otros. Es importante considerar que el nivel educativo del paciente influirá en los resultados (Kjaer,2011). Kjaer describe las siguientes áreas del test:

<b>Subtest</b>	<b>Descripción</b>
<i>Orientación temporal</i>	El paciente debe responder el año, época del año, mes, día de la semana y fecha.
<i>Orientación espacial</i>	Debe responder en qué país estamos, provincia, ciudad o pueblo, dónde se encuentra al momento y en que piso.
<i>Memoria de fijación</i>	El paciente debe repetir tres palabras: Peseta, caballo y manzana, sin embargo la palabra peseta se puede

	modificar por "dólar" ya que la moneda local no son las pesetas.
<i>Concentración y cálculo</i>	Debe restar de 3 en 3 comenzando por el número 30.
<i>Memoria diferida</i>	El paciente debe recordar las tres palabras mencionadas anteriormente.
<i>Nominación</i>	El paciente debe responder qué es un esfero y reloj mostrados físicamente.
<i>Repetición</i>	El paciente debe repetir una frase simple.
<i>Comprensión</i>	El paciente debe llevar a cabo una orden con varios pasos. Coger un papel con su mano derecha, doblarlo por la mitad ponerlo en la mesa, luego cogerlo con su mano derecha nuevamente, doblarlo y ponerlo en el suelo.
<i>Lectura</i>	El paciente debe leer la frase "cierre los ojos" y llevar a cabo la orden.
<i>Dibujo</i>	El paciente debe copiar un dibujo que consiste de dos pentágonos cruzados.

*Tabla 1. Descripción de las áreas de evaluación del test "Mini Mental Examination Test"*

La prueba consta de 30 puntos, para la corrección se deben sumar los puntos obtenidos y acudir al siguiente baremo:

<b>Interpretación</b>	<b>Puntaje</b>
Normal/Cuestionable	27-30
Daño cognitivo leve	21-26
Daño cognitivo moderado	11-20
Daño cognitivo severo	0-10

*Tabla 2. Baremo Obtenido del Proyecto de Apoyo a la Evaluación Psicológica Clínica de la Universidad Complutense de Madrid*

El MMSE es una prueba efectiva utilizada tanto en el ámbito de la medicina como psicología que ha venido dando buenos resultados a lo largo de los años ya que además es de corta duración sin embargo este test no determina la patología que padezca el paciente, es decir no diagnostica demencia, tumores cerebrales o daños orgánicos sino que alerta sobre un deterioro cognitivo, el MMSE es un instrumento débil para el diagnóstico y no debe ser tomado como única herramienta (Copeland,2001). Esta prueba fue utilizada dentro de la entrevista clínica realizada por el neurólogo y neuropsiquiatra del Hospital Carlos Andrade Marín como tamizaje inicial para clasificar a los pacientes que entrarían en el estudio genético.

### **Neuropsi**

El Neuropsi es una prueba neuropsicológica de aplicación individual, estandarizada en México cuyos autores son Ostrosky, Ardilla y Roselli. La duración de la aplicación va de 25 a 30 minutos y abarca un rango de edad de 16 a 85 años. Puede ser aplicada a personas sin escolaridad o con escasos años de estudio (Querejeta et al 2012). El Neuropsi evalúa las siguientes áreas:

<b>Área</b>	<b>Subtest</b>
<b>Orientación</b>	Orientación
<b>Atención y concentración</b>	Dígitos en regresión
	Detección visual
	20 menos 3
<b>Codificación</b>	Memoria verbal espontánea
	Proceso visoespacial
<b>Lenguaje</b>	Denominación

	Repetición
	Comprensión
	Fluidez Verbal
<b>Lectura</b>	
<b>Escritura</b>	
<b>Funciones Ejecutivas</b>	Memoria Verbal
	Memoria Espontánea
	Por claves
	Reconocimiento

*Tabla 3. Áreas y subtests de evaluación del test neuropsicológico Neuropsi*

Una vez obtenidos los resultados recogidos en la hoja de protocolo se debe acudir al baremo encontrado en el manual del presente test. En éste se darán los posibles resultados: deterioro leve, moderado o severo dependiendo de la edad y los años de escolaridad del paciente.

#### **FAB. - Frontal Assessment Battery at Bedside**

Esta prueba se creó con el fin de tener una evaluación corta que mida la disfunción frontal (Dubois,2000), por lo que su eficacia es capaz de ayudar al profesional de la salud a detectar si el paciente tiene un compromiso grave de las funciones frontales corticosubcorticales, tal como se ve en pacientes con demencia frontosubcortical sin que el resultado implique el diagnóstico de dicha demencia (Rodríguez del Alamo, 2003).

Mide conceptualización, flexibilidad mental, programación motora, sensibilidad a la interferencia, control inhibitorio y autonomía a través de las siguientes sub pruebas:

<b>Sub prueba</b>	<b>Descripción</b>
Semejanzas	El paciente debe determinar semejanzas entre objetos de similares características.
Fluidez Léxica	El paciente deberá decir la mayor cantidad de palabras que comiencen con la letra "A" dejando de lado nombres propios.
Secuencias	El paciente deberá repetir la serie de Luria (serie de movimientos con las manos, asienta su puño sobre la mesa, luego el lado de la mano y finalmente la palma) luego de hacerlo tres veces con el examinador, el paciente deberá hacerlo solo por lo menos tres veces más.
Instrucciones conflictivas	Se le explica al paciente que cada vez que el examinador de dos golpes con su puño en la mesa el paciente deberá dar uno y que cuando el examinador de un solo golpe, el paciente deberá dar dos golpes sobre la mesa. Se realizan algunos intentos para asegurarse que el paciente ha comprendido la instrucción y luego deberá hacerlo solo.
Go no Go	Se le explica al paciente que cuando el examinador golpee una vez con su puño sobre la mesa él deberá golpear una vez y cuando el examinador golpee dos veces, el paciente no deberá golpear ninguna

	vez. La diferencia con la subprueba anterior está en que el paciente debe luchar contra el impulso de golpear ante el estímulo del entrevistador, mismo que se estableció en la consigna previa.
Conducta de prehensión	El paciente deberá extender sus manos en el aire con las palmas hacia arriba, el examinador rozará las palmas con sus manos esperando ver si el paciente toma las manos del examinador, de hacerlo así deberá explicársele que no debe tomar las manos y se repite el ejercicio, si a pesar de pedirle al estudiado que no tome las manos del examinador lo sigue haciendo entonces tendrá una puntuación mínima.

*Tabla 4. Descripción de las subpruebas del test neuropsicológico "Frontal Assessment Battery at Bedside" obtenido de (Dubois, 2000)*

Se puntúa de 0 a 3 por cada subtest, siendo 6 las subpruebas el puntaje total máximo es 18, los resultados se interpretan de la siguiente manera (Rodríguez-del-Álamo, 2003).

<b>Interpretación</b>	<b>Puntaje</b>
Normal	17 - 18
déficit frontosubcortical	14 - 16
demencia frontosubcortical	13 - 0

*Tabla 5. Baremo del Frontal Assessment Battery at Bedside*

Cabe aclarar que existe diferencia entre los síntomas de demencia cortical y subcortical, a continuación un cuadro comparativo entre ambos tipos de demencia:

<b>FUNCIÓN O ALTERACIÓN</b>	<b>DEMENCIAS CORTICALES</b>	<b>DEMENCIAS SUBCORTICALES</b>
<b>ORIENTACIÓN</b>	Muy afectada inicialmente	Afectación tardía
<b>PENSAMIENTO ABSTRACTO</b>	Muy afectado	Afectación tardía
<b>MEMORIA A CORTO PLAZO</b>	Pérdida muy protagonista	Poco afectada
<b>MEMORIA A LARGO PLAZO</b>	Afectación tardía	Poco afectada
<b>LENGUAJE (Afasia)</b>	Afectación relativamente precoz	Normal o casi normal
<b>HABLA (Pronunciación)</b>	Normal o casi normal	Importantes problemas precoces
<b>PRAXIAS</b>	Afectadas	Normales o casi normales
<b>PERCEPCIÓN</b>	Afectada	Poco afectada
<b>CÁLCULO</b>	Alteración precoz	Preservado hasta el final
<b>PERSONALIDAD</b>	Indiferente	Apático
<b>ÁNIMO</b>	Eutímico	Deprimido
<b>BRADICINESIA</b>	Poco y tardía	Muy protagonista
<b>COORDINACIÓN</b>	Normal hasta el final	Alterada
<b>POSTURA</b>	Recta	Encorvada o estirada
<b>MOVIMIENTOS ANORMALES</b>	Posibles mioclonías	Puede haber corea, temblor, tics, distonía
<b>MARCHA</b>	Solo al final	Afectada precozmente
<b>ALTERACIONES DE CONDUCTA</b>	Menos frecuentes	Protagonistas
<b>FUNCIONES FRONTALES</b>	Alteradas regularmente junto a otras funciones	Desproporcionadamente afectadas comparado con otras capacidades
<b>VELOCIDAD EN PROCESOS COGNITIVOS</b>	Normal hasta el final	Disminuida al comienzo

Modificado de Bouchard , RW and Rossor MN: "Typical Clinical Features". en Gauthier S (ed): Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer Disease. Martin Dunitz, London, 2001 y de Cummings, JL. (ed). *Dementia subcortical*. Nueva York: Oxford University press, 19.

*Tabla 6. Diferenciación clínica entre demencias corticales y subcorticales.*

Como podemos observar en la tabla 6, los síntomas de la demencia subcortical tiene un componente más motor, es decir la marcha, postura y coordinación se ven alteradas a diferencia de la demencia cortical donde los síntomas principales son el deterioro mnésico, apraxias, agnosias y funciones

frontales (Bouchard). El Alzheimer es considerado una demencia cortical, presenta muchos de los síntomas mostrados en la tabla, sin embargo se conoce que a medida que la enfermedad progresa se han encontrado ovillos neurofibrilares en zonas subcorticales por lo que comienzan a aparecer ciertos síntomas de las demencias subcorticales (Serrano-Pozo,2011).

### **GDS.- General Deterioration Scale**

El GDS es una escala creada por el Dr. Reisberg en 1982 que determina el estado de deterioro cognitivo en aquellos que padecen demencia. Divide al Alzheimer en siete etapas de habilidad. Se evalúa al paciente en 7 áreas, las etapas 1 a 3 determinan una etapa de pre demencia o deterioro cognitivo leve (DCL) que debe ser tomado en cuenta pues es probable que desarrolle demencia en poco tiempo (Myers,2006). Las etapas 4 a 7 ya se considera demencia y empezando la quinta etapa, se considera que el paciente no puede valerse por sí mismo (Reisberg,1982).

Tal como señala el autor, el puntaje máximo es de 7 puntos, si el paciente puntúa 1/7 entonces no muestra quejas significativas de memoria y el clínico no encontrará en la entrevista signos de dificultades mnésicas. Si obtiene 2/7 se refiere a personas que comienzan a olvidar cosas como nombres, objetos, lugares pero aún el clínico no puede detectar un problema de memoria de importancia. Un paciente con 3/7 muestra un deterioro leve de memoria al momento de la entrevista y además se ha perdido acudiendo a un lugar conocido, va olvidando nombres o palabras, sus familiares o amigos se han dado cuenta de su dificultad de memoria, ha perdido un objeto importante cambiándolo de lugar, presenta ansiedad, evidencia falta de concentración, entre otras dificultades.

Paciente con un resultado de 4/7 muestra claras dificultades mnésicas al momento de la entrevista clínica, dificultad para movilizarse solo, llevar sus finanzas o incluso realizar tareas simples. El paciente suele negar la existencia de un problema a pesar de que terceros se lo hagan ver.

Paciente que puntúe 5/7 ya no es capaz de llevar a cabo actividades de la vida diaria sin asistencia, no es capaz de recordar su dirección domiciliaria, número de teléfono e incluso escoger adecuadamente su ropa.

Un resultado de 6/7 muestra una desorientación en cuanto al entorno, confusión con los eventos que suceden a su alrededor, olvida el nombre del cónyuge, puede perder fuerza en los esfínteres y hasta mostrar cambios de personalidad.

Finalmente un paciente con el puntaje máximo ha perdido sus habilidades verbales, es incontinente y necesita ayuda para alimentarse, ir al baño e incluso existe la pérdida en la agilidad motriz.

Esta prueba la aplica el profesional junto con el cuidador, evalúa aspectos clínicos durante la entrevista y además corrobora datos con la persona que está al cuidado del paciente. Cada puntaje, del 1 al 7, cuenta con una serie de criterios que deben cumplirse, por ello el profesional evalúa qué puntaje es el más cercano a la situación del paciente en base a la cantidad de criterios con los que cumple (Myers 2006).

**LAWTON.- Actividades instrumentales de la vida diaria de Lawton y Brody.**

Esta prueba publicada en 1969 (traducida al español en 1993) fue desarrollada en los Estados Unidos con el fin de evaluar el nivel de independencia

en cuanto a actividades de la vida diaria en pacientes ancianos. (Trigás 2007). Para la presente investigación se aplicó la versión española validada en 2007.

Esta prueba valora varios aspectos que responderá el cuidador. Mide la capacidad del paciente para usar el teléfono, hacer compras, preparar la comida, cuidado de la casa, lavado de la ropa, uso de medios de transporte, responsabilidad respecto a su medicación y manejo de asuntos económicos.

Tiene un total de 8 preguntas, cada una consta de varias opciones de respuesta donde se puntúa 1 ó 0, al final se deben sumar los valores obtenidos y acudir al siguiente baremo:

<b>Interpretación</b>	<b>Puntaje</b>
Dependencia total	0-1
Dependencia severa	2-3
Dependencia moderada	4-5
Dependencia ligera	6-7
Independencia	8

*Tabla 7. Baremo del test de Actividades de la vida diaria de Lawton y Brody*

Es importante considerar el nivel cultural de la persona así como sus hábitos, pues una persona que nunca ha cocinado no puede ser puntuada como dependiente, o una persona analfabeta dependiente en cuanto al manejo de su economía (Graf 2013).

## **Resultados**

Dentro de los resultados no se hallaron correlaciones estadísticamente significativas entre la presencia del gen y un deterioro cognitivo y funcional en pacientes con EA. Sin embargo se encontraron datos interesantes con relación a cada test aplicado.

	Sexo	N	Media	Desviación estándar
<b>Tiempo de diagnóstico</b>	mujer	20	3,7	2,02
	hombre	15	3,4	2,09
<b>Escolaridad</b>	mujer	20	11,3	3,98
	hombre	15	11	5,33
<b>Edad</b>	mujer	20	76	5,78
	hombre	15	80,2	6,74

*Tabla 8. Distribución demográfica de la muestra entre tiempo de diagnóstico, escolaridad y edad según sexo.*

	genε4	N	Media	Desviación estándar
<b>Años de diagnóstico</b>	no	17	3,47	1,91
	si	18	3,72	2,19
<b>escolaridad</b>	no	17	11,53	4,56
	si	18	10,83	4,63
<b>edad</b>	no	17	80,59	7,4
	si	18	75,22	4,21

*Tabla 9. Tabla descriptiva de los años de diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer, escolaridad y edad según genotipo.*

La presente muestra consta de 35 pacientes de los cuales 20 fueron mujeres y 15 varones con edades entre 66 y 92 años ( $\bar{X}$  edad mujeres: 76años y  $\bar{X}$  edad de varones: 80 años) y una media de escolaridad de 11 años para ambos sexos. Dentro de la muestra, 18 pacientes son portadores del alelo ε4 y 17 de los otros polimorfismos.

Aunque los valores no sean estadísticamente significativos, se encontró que la presencia del alelo evidencia una aparición más tardía de la demencia en mujeres

portadoras del alelo  $\epsilon 4$  mientras que en los hombres de la presente muestra una edad más temprana (cabe recalcar que al mencionar edad más temprana no hace referencia a un EA de inicio precoz).

	Promedio de Edad de inicio de la enfermedad en años	Min	Max	Desviación Estándar
Alelo $\epsilon 4$ (mujeres)	73.72	63	82	5.15
Alelo $\epsilon 4$ (varones)	76	70	80	3.93
Polimorfismos $\epsilon 3$ y $\epsilon 2$ (mujeres)	70.55	61	79	5.83
Polimorfismos $\epsilon 3$ y $\epsilon 2$ (varones)	77.09	70	89	6.52
Promedio global $\epsilon 4$	74.33	-	-	-
Promedio global $\epsilon 2$ y $\epsilon 3$	74.15	-	-	-

Tabla 10. Comparación de los promedios de edad de inicio de los síntomas en pacientes con el Alelo  $\epsilon 4$  versus otros polimorfismos ( $\epsilon 2$  y  $\epsilon 3$ ).

No existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al promedio global de edad de inicio de los síntomas entre pacientes portadores del alelo  $\epsilon 4$  (74.33) versus otros polimorfismos (74.15). Sin embargo al analizar la edad de inicio de los síntomas por sexo en la presente muestra, el alelo  $\epsilon 4$  parece influir en un inicio más tardío (tres años) de la enfermedad que aquellas mujeres con alelos  $\epsilon 3$  o  $\epsilon 2$ ; por otro lado en los varones se muestra el resultado inverso, es decir el alelo  $\epsilon 4$  incide en un inicio más temprano de la enfermedad (un año) en comparación con otros polimorfismos.

	gen $\epsilon 4$	N	Media	Desviación estándar
--	------------------	---	-------	---------------------

<b>FAB</b>	no	17	9,18	4,99
	si	17	7,35	4,227
<b>Lawton</b>	no	17	3,76	2,682
	si	18	3,89	2,632
<b>GDS</b>	no	17	4,18	1,185
	si	18	4,33	1,372
<b>MMSE</b>	no	17	18,59	5,466
	si	18	19,06	5,385

*Tabla 11. Descripción de los resultados obtenidos en los diferentes tests neuropsicológicos en comparación con la presencia y ausencia del gen APOE alelo ε4.*

La mayor parte de pacientes de la muestra puntúan positivo en la FAB para un deterioro frontal cortico subcortical de similar gravedad a la observada en pacientes diagnosticados de demencia frontal, sin que dicha puntuación implique que deba otorgarse el diagnóstico ya mencionado. Es importante notar que el diagnóstico de demencia debe realizarse considerando las características del inicio de la enfermedad; así, la EA se caracteriza por una afectación de memoria inicial, mientras que la demencia frontal por un cambio de comportamiento. Es así que aunque la FAB detecte un deterioro frontocorticosubcortical de importancia, esto no implica que se considere otorgar un diagnóstico de déficit frontal en los pacientes que conforman la muestra. A pesar de que los resultados obtenidos no son estadísticamente significativos, es válido mencionar que aquellos pacientes portadores del alelo ε4 puntuaron 1.83 puntos menos que aquellos pacientes con los otros polimorfismos.

Los resultados del Lawton, GDS y MMSE demuestran que no existe diferencia significativa en la media obtenida entre pacientes con y sin el alelo ε4 pudiendo significar que estas pruebas no son sensibles a la presencia o ausencia del gen ε4.

Tabla cruzada MMSE con Genotipo						
		Gen APOE alelo ε4		Total	Pruebas de chi-cuadrado	
		no	si		Chi-cuadrado de Pearson	Significación asintótica (bilateral)
<b>Deterioro Leve</b>	Recuento	8	11	19		
	% del total	22,9%	31,4%	54,3%		
<b>Deterioro Moderado</b>	Recuento	7	5	12		
	% del total	20,0%	14,3%	34,3%		
<b>Deterioro Severo</b>	Recuento	2	2	4		
	% del total	5,7%	5,7%	11,4%		
<b>TOTAL</b>	Recuento	17	18	35		
	% del total	48,6%	51,4%	100,0%		

*Tabla 12. Descripción de los resultados obtenidos en el test MMSE con comparación con la presencia y ausencia del gen APOE4 junto con el análisis estadístico chi2.*

La mayoría de pacientes puntúan dentro del deterioro leve tanto en presencia como ausencia del gen, a su vez en el deterioro severo no se evidencia una diferencia de los puntajes obtenidos en la prueba en comparación con el genotipo. Esto lleva a pensar que en la presente muestra, el alelo ε4 no influye en los resultados del Mini Mental Status Examination y que esta prueba podrá servir como screening general de deterioro más que como diagnóstico demencial. Además, Sheehan en 2012 señala que el MMSE es una prueba cognitiva global, no específica para demencias sino más bien un screening de deterioro cognitivo.

Tabla cruzada Neuropsi con Genotipo					Chi-cuadrado de Pearson	Sig. asintótica (2 caras)
Gen APOE alelo ε4						
		No	Si	Total		
<b>Normal</b>	Recuento	0	2	2	0,199	
	% del total	0,00%	11,10%	5,70%		
<b>Leve</b>	Recuento	5	2	7		

	% del total	29,40%	11,10%	20,00%	
<b>Moderado</b>	Recuento	5	3	8	
	% del total	29,40%	16,70%	22,90%	
<b>Severo</b>	Recuento	7	11	18	
	% del total	41,20%	61,10%	51,40%	
<b>Total</b>		17	18	35	
		100,00%	100,00%	100,00%	

Tabla 13. Descripción de los resultados obtenidos en el test Neuropsi en comparación con la presencia y ausencia del gen APOE alelo  $\epsilon 4$  junto con el análisis estadístico  $\chi^2$ .

A pesar de que los resultados no son estadísticamente significativos, encontramos que en la muestra de aquellos pacientes con un deterioro cognitivo, la mayoría de los estudiados (61,10%) catalogan dentro de un deterioro severo y presentan el gen alelo  $\epsilon 4$ . Por otro lado quienes no tienen el alelo  $\epsilon 4$  muestran mayor incidencia en el deterioro cognitivo leve y moderado (27.8%).

Tabla Cruzada Frontal Assessment Battery at Bedside con Genotipo						
		gen $\epsilon 4$		Total	Pruebas de $\chi^2$	
		no	si		Chi-cuadrado de Pearson	Significación asintótica (bilateral)
<b>Normal</b>	Recuento	1	0	1	Chi-cuadrado de Pearson	0,176
	% del total	2,9%	0,0%	2,9%		
<b>Déficit Corticosubcortical</b>	Recuento	2	0	2		
	% del total	5,7%	0,0%	5,7%		
<b>Demencia corticosubcortical</b>	Recuento	14	18	32		
	% del total	40,0%	51,4%	91,4%		
<b>Total</b>	Recuento	17	18	35		
	% del total	48,6%	51,4%	100,0%		

Tabla 14. Descripción de los resultados obtenidos en el test FAB con comparación con la presencia y ausencia del gen APOE4 junto con el análisis estadístico  $\chi^2$ .

La mayoría de los pacientes de la muestra son compatibles, según los resultados del test que mide funciones frontales.-FAB, con un nivel de deterioro frontal (n= 51.4%) son portadores del alelo ε4. Por otro lado los pacientes con deficit frontocorticosubcortical en su completa mayoría se trata de pacientes sin el alelo ε4 (es decir los otros polimorfismos), aunque este hallazgo no asegura que el poseer el alelo ε4 genere el deterioro frontal.

<b>Tabla cruzada del Global deterioration scale con Genotipo</b>						
		<b>genε4</b>		<b>Total</b>	<b>Pruebas de chi-cuadrado</b>	
		<b>no</b>	<b>si</b>		<b>Chi-cuadrado de Pearson</b>	<b>Significación asintótica (bilateral)</b>
<b>Edad avanzada, normal</b>	Recuento	2	0	2		
	% del total	5,7%	0,0%	5,7%		
<b>Incipiente</b>	Recuento	2	7	9		
	% del total	5,7%	20,0%	25,7%		
<b>Leve</b>	Recuento	6	4	10		
	% del total	17,1%	11,4%	28,6%		
<b>Moderada-grave</b>	Recuento	5	2	7		
	% del total	14,3%	5,7%	20,0%		
<b>Grave</b>	Recuento	2	4	6		
	% del total	5,7%	11,4%	17,1%		
<b>Severa</b>	Recuento	0	1	1		
	% del total	0,0%	2,9%	2,9%		
<b>Total</b>	Recuento	17	18	35		
	% del total	48,6%	51,4%	100,0%		

*Tabla 15. Descripción de los resultados obtenidos en el test GDS con comparación con la presencia y ausencia del gen APOE4 junto con el análisis estadístico chi2.*

A pesar de que la muestra es pequeña y no se encuentra diferencia estadísticamente significativa, podemos observar que dentro de la clasificación de demencia grave y severa, la mayoría de los pacientes cuenta con el alelo ε4, así

como se evidencia que puntuaron en demencia incipiente un mayor número de pacientes portadores del alelo  $\epsilon 4$ .

<b>Tabla cruzada de Actividades de la vida diaria de Lawton y Brody con el Genotipo</b>						
		<b>gen<math>\epsilon 4</math></b>		<b>Total</b>	<b>Pruebas de chi-cuadrado</b>	
		<b>no</b>	<b>si</b>			
<b>Independencia</b>	Recuento	2	1	3	Chi-cuadrado de Pearson	Significación asintótica (bilateral)
	% del total	5,7%	2,9%	8,6%		0,995
<b>Dependencia ligera</b>	Recuento	3	5	8		
	% del total	8,6%	14,3%	22,8%		
<b>Dependencia moderada</b>	Recuento	4	4	8		
	% del total	11,4%	11,4%	22,8%		
<b>Dependencia severa</b>	Recuento	3	3	6		
	% del total	8,6%	8,6%	17,1%		
<b>Dependencia total</b>	Recuento	5	5	10		
	% del total	14,3%	14,3%	28,5%		
<b>Total</b>	Recuento	17	18	35		
	% del total	46,8%	51,4%	100,00%		

*Tabla 16. Descripción de los resultados obtenidos en el test de Lawton con comparación con la presencia y ausencia del gen APOE4 junto con el análisis estadístico chi2.*

Si bien no existe una correlación estadísticamente significativa, en cuanto a dependencia moderada a total, en la presente muestra no se evidencia diferencia entre las medias de puntuación obtenidas en el test con relación al genotipo, sugiriendo que el alelo  $\epsilon 4$  no tiene injerencia sobre el deterioro funcional moderado a total del paciente. Sin embargo se observa una tendencia mayor hacia dependencia ligera en pacientes portadores del alelo  $\epsilon 4$ .

	Alelo $\epsilon 4$ (n)	Alelos $\epsilon 2/\epsilon 3$ (n)	Total
<b>Neuropsi (severo)</b>	11	7	18
<b>Lawton</b>	7	8	15
<b>GDS</b>	5	2	7
<b>Total</b>	23	17	40

Tabla 17. Comparación de los resultados severos obtenidos en los diferentes tests en comparación con el gen APOE alelo  $\epsilon 4$  y otros polimorfismos  $\epsilon 2$  y  $\epsilon 3$ .

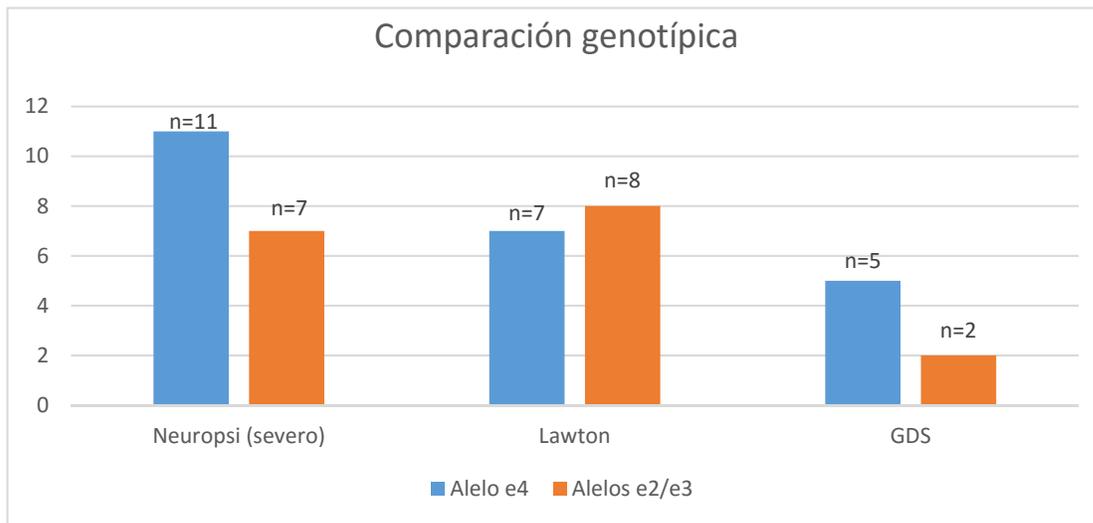


Ilustración 2. Gráfico comparativo del número de pacientes severos en relación al genotipo.

Se observa que dentro de la prueba de deterioro cognitivo (Neuropsi) existe mayor número de pacientes con el alelo  $\epsilon 4$  catalogados dentro de un deterioro severo al igual que la prueba de deterioro global (GDS) a diferencia de la prueba de funcionalidad donde existe mayor número de pacientes con los otros polimorfismos dentro de la misma categoría. Esto sugiere que la presencia del alelo  $\epsilon 4$  tiene mayor influencia dentro del deterioro cognitivo más que el deterioro funcional específicamente.

### Conclusiones

- Dados los resultados obtenidos, se comprueba la hipótesis nula: “No existe diferencia estadísticamente significativa en el deterioro cognitivo y funcional

en pacientes con Alzheimer con la presencia o ausencia del alelo  $\epsilon 4$  presente en el gen APOE” posiblemente debido al reducido tamaño de la muestra. Por ende se rechaza la hipótesis alternativa: “La presencia del gen APOE alelo  $\epsilon 4$  determina un mayor deterioro cognitivo y funcional en pacientes con Alzheimer”.

- Si bien los resultados no son estadísticamente significativos, se encontró que en la Frontal Assessment Battery at Bedside (FAB), los pacientes con el gen ApoE alelo  $\epsilon 4$  tuvieron una puntuación menor, es decir existe un mayor deterioro frontal a diferencia de los otros polimorfismos, sin embargo cabe recalcar que esto no implica que el gen tenga una injerencia sobre el deterioro frontal en sí. En el Neuropsi, el 51.4% (n=18), es decir más de la mitad de la muestra puntuó dentro de deterioro severo, de este porcentaje el 61.1% (n=11) de los pacientes eran portadores del alelo  $\epsilon 4$ . A su vez en las pruebas de Actividades de la Vida Diaria de Lawton y Brody y el Global Deterioration Scale, los portadores del alelo  $\epsilon 4$  puntuaron 0.13 y 0.15 puntos más que los pacientes con otros polimorfismos del gen respectivamente.
- Revisando los puntajes obtenidos en las pruebas cognitivas y funcionales ya mencionados, se concluye en el presente estudio que la mayoría de los pacientes portadores del gen alelo  $\epsilon 4$  presentan una alteración cognitiva (moderada a severa) más evidente en comparación con un deterioro funcional, posiblemente por el nivel cultural promedio bajo de los evaluados. Hubo pacientes que por muchos años mantuvieron la posibilidad de contratar personas asistenciales que realicen las labores de casa o económicos por

ellos, por este motivo no se debe catalogar a aquellos pacientes como disfuncionales pues no siempre tuvieron completa participación sobre las labores de casa o de la vida diaria.

### **Discusión**

- Estudios revelan que la EA se presenta con mayor incidencia en el sexo femenino (Alberca, 2002) a pesar de la reducida muestra utilizada en el presente estudio este dato se corrobora.
- En la presente investigación se aplicaron los tests neuropsicológicos presentados por su frecuencia en la utilidad clínica en trastornos demenciales (Sheehan,2012) a una muestra heterogénea con respecto a los años de enfermedad donde la distribución de la misma no es equitativa, con tests que miden la gravedad de la demencia en relación con el genotipo. Se sugiere que para futuras investigaciones se tome una muestra prospectiva más grande con pacientes que tengan el mismo número de años de evolución de la enfermedad, así se pueden obtener resultados más precisos sobre las diferencias en el deterioro cognitivo de dichos pacientes frente a la presencia o ausencia del gen.
- Para futuras investigaciones se sugiere aplicar pruebas neuropsicológicas más profundas, sensibles y específicas para la demencia de tipo Alzheimer. Por ejemplo se podría utilizar el test de Addenbrookes, Bristol Activities of Daily Living Scale, Clinical Dementia Rating Scale, The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly, Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive, BEHAVE-AD, entre otros (Sheehan,2012).

- El número de pacientes seleccionados se redujo por varios factores: físicos, médicos, culturales, entre otros por lo que se recomienda continuar el presente estudio con una muestra más extensa, homogénea y con estrictos criterios de inclusión y exclusión. Sería ideal contar con más profesionales de salud conformando un equipo multidisciplinar.
- Como cita Sheehan en 2012, el proceso de diagnóstico demencial es complejo, deben evaluarse varios aspectos: cognitivos, funcionales, globales, entre otros. Por esto a modo de recomendación, los médicos encargados del diagnóstico demencial deben seguir a cabalidad los criterios diagnósticos para no confundir el tipo de demencia diagnosticada ya que algunos síntomas suelen repetirse. Las evaluaciones deben tomar su tiempo, ser realizadas con calma y con otros profesionales de no contarse con los instrumentos necesarios (neuropsicólogos, genetistas, patólogos, entre otros profesionales).
- Algunos de los limitantes de la presente investigación fueron el número de pacientes evaluados, la heterogeneidad de los mismos en cuanto a años de escolaridad, edad, evolución de la enfermedad y nivel sociocultural.
- Existen factores de riesgo y de protección contra la demencia. Uno de los factores de protección es la escolaridad, es considerada un factor de protección pues genera mayor metabolismo frontal, *“Un estudio sugiere que los sujetos con mejor nivel educacional mantienen capacidades cognitivas indemnes en tanto que el grupo de sujetos de baja escolaridad desarrolla un deterioro de tipo "homogéneo" con afectación de todos los dominios*

*cognitivos*” (Lorenzo,2003). En este estudio el promedio de años de escolaridad son iguales en ambos sexos (11 años).

- La edad de inicio de los síntomas es difícil de determinar pues el paciente usualmente es llevado a la consulta luego de algún tiempo de aparición de los síntomas, por lo general cuando los problemas mnésicos son muy evidentes y causan disfuncionalidad. En el presente estudio se calcularon los años de diagnóstico en base a la información dada por los cuidadores y el médico responsable. Al contrario de lo que dicen los estudios en relación a la presencia del Apo $\epsilon$ 4 y el inicio precoz de la EA (Blacker 1997), en esta muestra el promedio de edad de inicio de la enfermedad (evaluado por los años de diagnóstico) no se ve afectado por la presencia del alelo  $\epsilon$ 4, es decir no tiene un inicio más precoz pues el inicio de la enfermedad en alelos  $\epsilon$ 4 y  $\epsilon$ 3 y  $\epsilon$ 2 muestran una diferencia mínima de 0.18 años, siendo los pacientes portadores de alelo  $\epsilon$ 4 quienes inician más tarde su proceso demencial, además en la presente muestra todos los pacientes presentaron la Enfermedad a partir de los 60 años en adelante aproximadamente. Cabe recalcar que para el análisis del presente estudio se tomaron en cuenta pacientes homo y hétérocigotos.

### **Bibliografía**

Alberca, E. M.-L. (2002). Enfermedad de Alzheimer y mujer. *Revista de Neurología*, 571-579.

Alcántar Díaz, B. (2011). La enfermedad de Alzheimer y su costo familiar y social.

*La ciencia y el hombre*, Volumen XXIV N°2. Obtenido de La ciencia y el hombre.

Alzhéimer: la enfermedad del olvido recibe poca atención en Ecuador. (26 de julio de 2015). *El Universo*.

ArenazaUrquijo, E., Gonneaud, J., & al., e. (2015). Interaction between years of education and APOE e4 status on frontal and temporal. *Neurology*, 1392–1399.

Blacker, D. e. (1997). ApoE-4 and Age at Onset of Alzheimer's Disease. *Neurology*, vol. 48 no. 1 139-147.

Braak, E. B. (1994). A sequence of cytoskeleton changes related to the formation of neurofibrillary tangles and neuropil threads. *US National Library of Medicine*.

Carbo, D. (09 de 10 de 2013). *Caregiver Relief*. Obtenido de What Is the Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive SubScale (ADAS-Cog)?:  
<http://caregiverrelief.com/>

Charney, S., Nestler, E., & Bunney, B. (1999). Apolipoprotein E as an Age Dependent Risk Factor. En S. Charney, E. Nestler, & B. Bunney, *Neurobiology of Mental Illness* (págs. 655-656). New York: Oxford University Press.

Cid-Ruzafa, J., & Damián-Moreno, J. (1997). VALORACIÓN DE LA DISCAPACIDAD FÍSICA: EL INDICE DE BARTHEL (\*). *Revista Española de Salud Pública*, Vol. 7 1, N.º 2 .

Conejero-Goldberg, C., Gomar, J., & al, e. (2014). APOE2 enhances neuroprotection against Alzheimer's disease through multiple molecular mechanisms. *Molecular Psychiatry*, 1243-1250.

Copeland, J. e. (2002). *Principles and Practice of Geriatric Psychiatry*. Chichester: John Wiley and sons.

*Demencia*. (Marzo de 2015). Obtenido de Organización Mundial de la Salud: <http://www.who.int/>

*Dementia Collaborative Research Centers*. (s.f.). Obtenido de <http://www.dementia-assessment.com.au/>

Dubois, B. e. (2000). The FAB A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, vol. 55 no. 11 1621-1626.

Dubois, B. S. (s.f.). *The FABA frontal assessment battery at bedside*. Obtenido de Research Gate: [www.researchgate.net](http://www.researchgate.net)

Duthey, B. P. (20 de febrero de 2013). *Priority Medicines for Europe and the World*. Recuperado el 25 de marzo de 2015, de Background paper 6.11 Alzheimer Disease and other Dementias: [http://www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/BP6\\_11Alzheimer.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_11Alzheimer.pdf)

*En Ecuador más de 100 mil personas sufren de Alzheimer y otras demencias*. (24 de septiembre de 2014). Obtenido de Asamblea Nacional: <http://www.asambleanacional.gob.ec/>

- Envejecimiento normal y patológico. (2007). En A. R. Ardila, *Neuropsicología clínica* (pág. 246). México: Manual Moderno.
- Ferrer-Navajas, M., & Toribio-Diaz, E. e. (2009). Correlación entre la Frontal Assessment Battery (FAB) y diversas escalas de valoración funcional y cognitiva en los pacientes estudiados en una unidad de neurología de conducta y demencias. *Revista Alzheimer*, 38-42.
- García-Alberca, J. M., & Lara, J. e. (2008). Prevalencia y comorbilidad de síntomas neuropsiquiátricos en la enfermedad de Alzheimer. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 265-270. Obtenido de <http://www.ianec.es/>
- Genin, E., & Hannequin, D. (2011). APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Molecular Psychiatry*, 903-907.
- Graf, C. (2013). The Lawton Instrumental Activities of Daily Living (IADL) Scale. *Try this: Best Practices in Nursing*, Issue Number 23.
- Herrera-Rivero, M. e. (2010). Enfermedad de Alzheimer: inmunidad y diagnóstico. *Revista de Neurología*, 51: 153-64.
- International, A. D. (octubre de 2013). Recuperado el 25 de marzo de 2015, de El coste y prevalencia del Alzheimer y otros tipos de demencia: <https://www.alz.co.uk/sites/default/files/pdfs/dementia-in-the-americas-SPANISH.pdf>
- Karp, G. (2011). Cuatro tipos de moléculas biológicas. En G. Karp, *Biología Celular y Molecular* (págs. 53-63). México: McGraw Hill.

Kjaer, T., & Norgaard, K. (s.f.). *Mental status examination*. Obtenido de MedMerits:  
<http://www.medmerits.com/>

Kolibas E, K. V. (2000). *PubMed.- US National Library of Medicine National Institutes of Health*. Obtenido de ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale)--validation of the Slovak version.:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

López.O, e. (2003). Psychiatric Symptoms Vary with the Severity of Dementia in Probable Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, Vol.15 Issue 3.

Lorenzo, J. F. (2003). Las fronteras entre el envejecimiento cognitivo normal y la enfermedad de Alzheimer. *Revista Médica del Uruguay*, vol.19 no.1.

Madrid, U. C. (s.f.). *Proyecto de Apoyo a la Evaluación Psicología Clínica* . Obtenido de <http://pendientedemigracion.ucm.es/>

Maluenda, F. R. (2005). Descripción de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con demencia vascular severa.

Martins, C. e. (2005). APOE alleles predict the rate of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology*, vol. 65 no. 12 1888-1893.

Masdeu, J. (2004). La neuroimagen en la enfermedad de Alzheimer:. *Revista de NEurología .- Revisiones en Neurociencia* , 38 (12): 1156-1165.

- McKhann, G. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and. *Alzheimers and Dementia*, 1-7.
- McKhann, M., & Drachman, D. e. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group\* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease . *Neurology*, 939-944.
- Menéndez, S. e. (2002). Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. *Revista Cuabana de Investigaciones Biomédicas*, ISSN 1561-3011.
- Mittleman, M. (2006). Improving caregiver well-being delays nursing home placement of patients with Alzheimer disease. *Neurology*, vol. 67 no. 9 1592-1599.
- Montúfar, S. (2015). Evaluación de las frecuencias de los polimorfismos genéticos e2,e3,e4 en el gen APOE y rs641120 (G>A) en el gen SORL1, y su relación con la Enfermedad de Alzheimer de inicio tardío en pacientes ecuatorianos atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito, Ecuador.
- Myers, C. E. (2006). *Memory Disorders Project*. Obtenido de Global Deterioration Scale GDS: <http://www.memorylossonline.com/>
- Querejeta, A., & Farías, Y. e. (2012). Test Neuropsi: Normas según edad y nivel de instrucción para. *Panamerican Journal of Neuropsychology*, Volumen 6. Número 2.

- Reisberg, B. e. (1982). The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Pshychiatry*, 1136-1139.
- Robalino, J. (26 de Julio de 2015). Alzhéimer: la enfermedad del olvido recibe poca atención en Ecuador. *El Universo*.
- Rodríguez del Álamo, A. (2003). FAB: Aplicación preliminar española de la batería neuropsicológica de evaluación de funciones frontales a 11 grupos de pacientes. *Revista de Neurología*, 605-608.
- Rodríguez del Alamo, A. (s.f.). *SOBRECARGA PSICOFISICA EN FAMILIARES CUIDADORES DE ENFERMOS DE ALZHEIMER*. . Obtenido de Psicología Online: <http://www.psicologia-online.com/>
- Rodríguez Leyva, e. (2015). Guías prácticas del manejo en demencias. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 19-26.
- Rodríguez, M. (2007). Elección de las variables independientes discriminantes:. En M. Rodríguez, & R. Morar, *ESTADISTICA INFORMATICA: CASOS Y EJEMPLOS CON EL SPSS* (pág. 151). Alicante: UNIVERSIDAD DE ALICANTE. SERVICIO DE PUBLICACIONES.
- Schiepers, O., Harris, S., & et.al. (2012). APOE E4 status predicts age-related cognitive decline in the ninth decade: longitudinal follow-up of the Lothian Birth Cohort 1921. *Molecular Psychiatry*, 315-324.
- Serrano-Pozo, A. F. (2011). Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease. *US National Library of Medicine*, PMID: PMC3234452.

Sheehan, B. (2012). Assessment Scales in Dementia. *US National Library of Medicine National Institutes of Health*, 349-358.

Trigás, M. (s.f.). *ESCALA DE LAWTON Y BRODY (PHILADELPHIA GERIATRIC CENTER)*. Obtenido de <http://www.meiga.info/>

Unidades estructurales de las proteínas. (2009). En G. Karp, *Biología Celular y Molecular* (págs. 50-64). México: McGraw Hill.

Whitehair, D. S. (2009). Influence of Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 on rates of cognitive and functional decline in mild cognitive impairment. *US National Library of Medicine* , 412-419.