

UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

RED BIBLIOTECARIA MATÍAS

DERECHOS DE PUBLICACIÓN

DEL REGLAMENTO DE GRADUACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

Capítulo VI, Art. 46

“Los documentos finales de investigación serán propiedad de la Universidad para fines de divulgación”

PUBLICADO BAJO LA LICENCIA CREATIVE COMMONS

Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Unported.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



“No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original.”

Para cualquier otro uso se debe solicitar el permiso a la Universidad

UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
“DR. LUIS EDMUNDO VÁSQUEZ”
ESCUELA DE MEDICINA



UNIVERSIDAD DR. JOSÉ
MATÍAS DELGADO
SAN SALVADOR, EL SALVADOR C. A.

**DETERIORO COGNITIVO Y SU ASOCIACIÓN CON LOS NIVELES DE PRODUCTOS
FINALES DE GLICACIÓN AVANZADA MEDIDOS POR FOTOLUMINISCENCIA IN
VIVO NO INVASIVA.**

**Tesis presentada para optar al título de
DOCTOR EN MEDICINA**

Por:

Laura María Martínez Flores

Asesora:

Dra. Susana Lissette Peña Martínez

ANTIGUO CUSCATLÁN, LA LIBERTAD, 8 DE MARZO 2017.



UNIVERSIDAD DR. JOSÉ
MATÍAS DELGADO
SAN SALVADOR, EL SALVADOR C. A.

AUTORIDADES

Dr. David Escobar Galindo
RECTOR

Dr. José Enrique Sorto Campbell
VICERRECTOR Y VICERRECTOR ACADÉMICO

Dr. José Nicolás Astacio Soria
**DECANO DE LA FACULTAD DE DE CIENCIAS DE LA SALUD
“DR. LUIS EDMUNDO VÁSQUEZ”**

TRIBUNAL CALIFICADOR

Dr. Edgar Alfredo Hernández Escobar
Presidente

Dr. William Andrés Hoyos Arango
Primer vocal

Dra. Margarita del Rosario Henríquez Molina
Segundo vocal

Dra. Susana Lissette Peña Martínez
Asesora

ANTIGUO CUSCATLÁN, LA LIBERTAD, 8 DE MARZO 2017

ACTA DE EVALUACION DE TESIS POR EL JURADO

En la ESCUELA DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO, a las 10 horas con 10 minutos del día 8 del mes de marzo de 2017 reunidos los suscritos miembros del jurado examinador de la Tesis de Grado titulada:

TEMA:

Deterioro cognitivo y su asociación con los niveles de productos finales de glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva

Presentada por la egresada:

1.	LAURA MARÍA MARTÍNEZ FLORES	
2.		0
3.		0

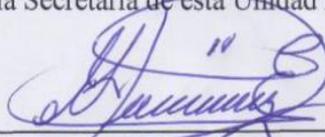
Para optar al Grado de:

DOCTORADO EN MEDICINA

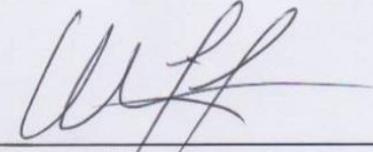
HACE CONSTAR QUE: Habiendo revisado y evaluado en forma individual su contenido escrito, de conformidad al Art. 41, 42 y 43 del Reglamento de Graduación ACORDARON DECLARARLA:

APROBADA SIN OBSERVACIONES
 APROBADA CON OBSERVACIONES
 REPROBADA

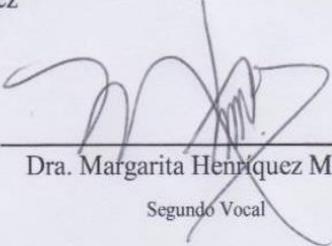
No habiendo más que hacer constar, damos por terminada la presente acta que firmamos, entregando el original a la Secretaría de esta Unidad Académica.


Dr. Edgar Alfredo Hernández

Presidente


Dr. William Hoyos Arango

Primer Vocal


Dra. Margarita Henríquez Molina
Segundo Vocal



AGRADECIMIENTOS

Doy gracias a Dios y a la santísima virgen María por haberme permitido y acompañado en todo momento en la realización de este trabajo de investigación que culmina todo el esfuerzo de 8 años de estudio.

A mi padre Oscar Anibal Martínez por su amor y su entrega incondicional en toda mi carrera y ser mi compañero de viajes.

A mi madre Laura Flores de Martínez por ser mi inspiración para encontrar mi vocación en el área de la medicina y por motivarme a no dejarme vencer en momentos difíciles.

A mi hermano Enrique Anibal Martínez Flores que me inspiro a seguir adelante y fue ejemplo de tenacidad y convicción.

A mis abuelos paternos Santos Anibal Martínez QEPD y Manuela Arévalo por su amor y comprensión.

A mi abuelo materno el Dr. Enrique Flores Díaz por ser mi ejemplo a seguir y siempre aconsejarme brillantemente.

A mi abuela materna Ana Lilian de Flores que siempre estuvo y sigue estando a mi lado en todo momento que la he necesitado, con su insuperable capacidad de solucionar cualquier situación que se presentó.

A mis profesores y en particular especiales agradecimientos al Dr. William Hoyos, que tanto me ha apoyado durante mi formación profesional y que sin su orientación este trabajo de investigación no hubiese sido posible.

RESUMEN

El trabajo de investigación: “Deterioro cognitivo y su asociación con los niveles de productos finales de glicación avanzada (AGE´S) medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva”, tiene como propósito Identificar la asociación del grado de deterioro cognitivo y/o el subtipo de demencia con los niveles de AGE´S medidos por fotoluminiscencia in vivo que refleja la autofluorescencia de estos productos en piel , lo cual se realizó en pacientes de la consulta externa de neurología del Hospital Nacional San Rafael cumpliendo con los lineamientos éticos establecidos. Se tomaron en cuenta a casos enfermos con quejas subjetivas de memoria que cumplieran los criterios de inclusión/exclusión, a los que se les paso el instrumento de recolección de variables y 6 escalas neuropsicológicas previo consentimiento informado; así mismo a los controles “sanos” sin antecedentes patológicos que cumplieran los criterios de inclusión/exclusión asignados se les paso una escala neuropsicológica (MoCA test o MMSE test) para descartar deterioro cognitivo, posteriormente a ambos grupos se les realizo una medición de AGE´s única, en el pulgar de cualquier mano por medio de fotoluminiscencia no invasiva. La recolección de datos se realizó de Octubre a Noviembre del 2016 y los datos fueron analizados a través del programa informático Microsoft Excel que posteriormente se exportaron al software Graph Pad Prism 6.0.

Se encontró que los casos con deterioro cognitivo presentaban mayor cantidad de AGE´S que controles sanos, por lo que se recomiendan investigaciones con mayor población y de tipo cohorte.

Palabras claves: Deterioro cognitivo, productos finales de glicación avanzada.

INDICE

CAPITULO I.GENERALIDADES	9
I.I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
I.II JUSTIFICACIÓN	10
I.III OBJETIVOS	11
Objetivo general	11
Objetivo específico	11
I.IV HIPÓTESIS	12
Hipótesis de trabajo	12
Hipótesis nula	12
CAPITULO II. MARCO TEÓRICO	13
II.I INTRODUCCIÓN	13
II.II DETERIORO COGNITIVO	13
Definición	13
Abordaje diagnóstico	14
Pruebas neuropsicológicas	15
Diagnóstico diferencial	16
Tratamiento del deterioro cognitivo	18
II.III DEMENCIA	21
Definición	21
Abordaje diagnóstico	21
Subtipos de demencia	21
Enfermedad de Alzheimer	22
Demencia con cuerpos de Lewy	22
Degeneración lobular frontotemporal (DLFT)	22
Demencia por priones	23
Demencia vascular	23
II.IV PRODUCTOS FINALES DE LA GLICACIÓN AVANZADA	23
Fuentes endógenas de productos de glicación avanzada	25
Fuentes exógenas de productos finales glicación avanzada	27

Relación AGE´s con deterioro cognitivo	27
II.V AUTOFLUORESCENCIA EN PIEL	28
CAPITULO III. METODOLOGÍA	30
III.I TIPO DE ESTUDIO	30
III.II POBLACIÓN	30
III.III MUESTRA	30
III.IV DEFINICIÓN DE CASO	31
Criterios de inclusión	31
Criterios de exclusión	31
III.V DEFINICIÓN DE CONTROL	31
Criterios de inclusión	31
Criterios de exclusión	32
III.VI MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	32
III.VII CRONOGRAMA	32
III.VIII PRESUPUESTO	33
III.IX DEFINICIÓN DE VARIABLES	34
III.X RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS	46
III.XI CONSIDERACIONES ÉTICAS	46
CAPITULO IV. RESULTADOS	47
IV.I ANÁLISIS DE RESULTADOS	47
Caracterización de variables clínicas	47
Caracterización de pruebas psicométricas	57
IV.II DISCUSIÓN	66
IV.III CONCLUSIONES	70
IV.IV RECOMENDACIONES	71
IV.V LIMITACIONES	72
ANEXOS	73
ANEXO 1. Escala de Montreal Cognitive Assesment (MoCA)	74
ANEXO 2. Escala de Mini Mental State Examination de Folstein	75
ANEXO 3. Escala de Lawton y Brody (IADL)	76
ANEXO 4. Escala de Hamilton de depresión	77

ANEXO 5. Escala de Hamilton de ansiedad	79
ANEXO 6. Escala de deterioro global (GDS)	80
ANEXO 7. Criterios diagnósticos de demencia	82
ANEXO 8. Criterios diagnósticos de Enfermedad de Alzheimer	82
ANEXO 9. Criterios diagnósticos de Cuerpos de Lewy	83
ANEXO 10. Criterios diagnósticos Demencia Vascular	84
ANEXO 11. Instrumento de recolección de variables	86
ANEXO 12. Consentimiento informado	88
BIBLIOGRAFÍAS	91

CAPÍTULO I. GENERALIDADES

I.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El deterioro cognitivo (DC) ha sido caracterizado como un síndrome clínico generalmente progresivo que se caracteriza por el deterioro de funciones mentales en distintas dimensiones neuropsicológicas y que afectan el hábito cotidiano, en un individuo que las había adquirido previamente. (1)

El DC constituye un impacto a nivel mundial al afectar de forma negativa en la vida cotidiana, aspectos culturales y socioeconómicos, tanto en la población de adultos mayores, sus cuidadores y los médicos de atención primaria.

Según Ferri CP 2005, a nivel mundial un alto porcentaje de la población iniciara a los 50 años con deterioro cognitivo y se duplicará cada 20 años hasta llegar a 81.1 millones en el año 2040. (2) Se ha sugerido que la enfermedad de Alzheimer (EA) inicia como un leve deterioro cognitivo y se estima que un porcentaje significativo de estos casos no se identifican en etapas iniciales. (3)

Al momento se conoce que hay alrededor de 80 tipos de demencia (3), siendo el factor común en la etiología de estas patologías un estado pro inflamatorio progresivo; según múltiples estudios en los últimos años se podría relacionar con la ingesta de alimentos que al ser ingeridos y metabolizarse contribuyen a depósitos de productos finales de glicación avanzada, que con la senectud y consecuente aumento acumulativo y progresivo de sus unidades, desencadenan un deterioro cognitivo, entre otras patologías como lo es diabetes mellitus (de las enfermedades más estudiadas). (4)

Los AGE's (productos finales de glicación avanzada) son compuestos obtenidos de la reducción de glucosa y su unión no enzimática con los grupos amino de proteínas formando en sus primeras horas las conocidas bases inestables de Schiff o productos Amadori (tempranos) y que después de semanas o meses presenta la reacción de Maillard, esto confiere a esta unión un estado irreversible, en donde las reacciones de hidratación, oxidación, entre alguna otras dan origen a proteínas entrecruzadas o distorsionadas con funciones variadas. (5)

Estos productos finales poseen propiedades fluorescentes, se acumulan dentro y fuera de células e interfieren con la función proteica. Así mismo se ha estudiado que mayores concentraciones de AGE's se relacionan con enfermedades neurodegenerativas y

vasculares. Los AGE's derivados del gliceraldehído se han identificado como fuentes principales de neurotoxicidad en deterioro cognitivo ya que aumentan la proteína precursora amiloidea que por medio de las β y la γ -secretasa, producen el péptido β amiloide que se acumula en células neuronales y amiloideas. (4)

Existen estudios de autofluorescencia en piel que demuestran que la vida media del colágeno en piel es de 15 años, por lo que una acumulación de AGE's, como lo es la pentosidina, en colágeno glicosilado es detectados por fluorescencia in vivo, a una magnitud de 440 nm; y ya que los AGE's se acumulan con el envejecimiento, su depósito debería ser detectable especialmente en los adultos mayores al medirse con espectrofluorescencia in vivo. (6)

El presente estudio demostrara la asociación de AGE's medidos en unidades arbitrarias por fotoluminiscencia in vivo en personas adultas a las que se les diagnosticara el grado de deterioro cognitivo y/o subtipo de demencia mediante el empleo de escalas neurológicas y su probable etiología por neuroimagen y perfil metabólico, para descartar comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión, nefropatía, vasculopatía crónica diagnosticada, como causa por ejemplo, de demencia vascular.

Se pretende dar respuesta a las interrogantes: ¿existe una relación entre los niveles de AGE's medidos por fotoluminiscencia in vivo y el grado de deterioro cognitivo?

¿Existe una relación entre los niveles de AGE's medidos por fotoluminiscencia in vivo y el subtipo de demencia?

I.II JUSTIFICACIÓN

Actualmente en El Salvador se es difícil la oportuna diferenciación entre un deterioro cognitivo y según su evolución el desarrollo de una demencia degenerativa, como la asociada a la EA, al carecer de una estandarización de protocolo diagnóstico de alteraciones cognitivas en los centros de salud.

Hay otras causas reversibles en la etiología de una demencia, como lo son el uso de algunos fármacos o enfermedades crónicas, que muchas veces pueden pasar desapercibidas y afectar la reversibilidad de la demencia, por lo que son aspectos a tomar

en cuenta en el diagnóstico diferencial de personas que refieran alteraciones como pérdida de memoria y/o conductuales como cambios repentinos de hábitos, agresividad, trastornos de percepción o delirios entre otros. (7)

En las últimas décadas, se ha dado a conocer la influencia de hábitos alimenticios en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, como la EA, realizándose estudios en países tanto desarrollados como en vías de desarrollo, sobre productos finales de la glicación avanzada y sus niveles cuantificados por ELISA o espectrofluorescencia de biopsias en pacientes que presenten deterioro cognitivo. (8) Más sin embargo no se han realizado estudios que relacionen la fotoluminiscencia in vivo sin necesidad de biopsia en sujetos diagnosticados durante el estudio. La mayoría de estudios sobre AGE's se enfocan en los daños vasculares y complicaciones asociadas a diabetes mellitus (DM), sin embargo se conoce el involucramiento de biomarcadores de AGE's y receptores de productos finales de glicación avanzada (RAGE's) en la formación de superóxidos y otros productos del estrés oxidativo que contribuyen al estado pro inflamatorio que se encuentra en casos de enfermedades neurodegenerativas, que podrían ser prevenibles de intervenirse tempranamente. (8)

Se propone determinar la relación del deterioro cognitivo y los AGE's, a través de su medición por fotoluminiscencia no invasiva en muestras de piel de personas adultas a quienes se les diagnostique un grado de deterioro cognitivo variable, así como la relación de niveles de AGE's y subtipo de demencia, independiente de su dieta.

I.III OBJETIVOS

Objetivo general:

Identificar la asociación del grado de deterioro cognitivo y/o el subtipo de demencia y los niveles de productos finales de glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo.

Objetivos específicos:

1. Caracterizar demográfica y clínicamente al paciente con deterioro cognitivo y/o demencia consultante al servicio de neurología.
2. Clasificar el deterioro cognitivo de los pacientes de consulta externa de Neurología del HNSR.
3. Categorizar los diferentes subtipos de demencia de los pacientes de consulta externa de Neurología del HNSR.
4. Comparar los niveles de AGE´s cuantificados según el grado de deterioro cognitivo.
5. Comparar los niveles de AGE´s cuantificados según el subtipo de demencia.

I.IV HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo:

H1

Existe una relación directa entre niveles de productos finales de glicación avanzados medidos por fotoluminiscencia no invasiva in vivo y el grado de deterioro cognitivo.

H2

Existe una relación directa entre niveles de productos finales de glicación avanzados medidos por fotoluminiscencia no invasiva in vivo y el subtipo de demencia.

Hipótesis nula:

H0

No existe una relación directa entre niveles de productos finales de glicación avanzados medidos por fotoluminiscencia no invasiva in vivo y el grado de deterioro cognitivo.

H0

No existe una relación directa entre niveles de productos finales de glicación avanzados medidos por fotoluminiscencia no invasiva in vivo y el subtipo de demencia.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.

II.I INTRODUCCIÓN

A finales del siglo XX se ha notado la prevalencia e incidencia de la demencia en la población occidental, encontrándose un aumento de 4.6 millones de casos cada año y un caso detectado cada 7 segundos según Joshi S, 2006. (1)

Al no haber un diagnóstico específico ni adecuado, tanto del deterioro cognitivo como de una demencia, alrededor del 50 % de pacientes no se identifica por médicos en la consulta inicial, y al 60% de los pacientes a los que se les diagnostica demencia indiferenciada o neurodegenerativa, tanto la familia como los cuidadores no identificaron problemas de memoria. (1) Por esta misma razón, es que en los últimos años se ha investigado la etiología de deterioro cognitivo y sus subtipos de demencia, siendo la EA de las más estudiadas por su prevalente impacto epidemiológico.

Diversos estudios han mostrado como en ratones de laboratorio la glicación y sus productos finales avanzados exacerban la toxicidad neuronal de las células amiloideas beta y como placas seniles involucradas en la etiología de EA, al estar enriquecidas de AGE's, tienen 3 veces más AGE's que en controles de adultos mayores sanos. (9) Por esto mismo se marca la importancia de que aumenten las investigaciones en países tanto desarrollados como subdesarrollados, sobre el impacto que AGE's tanto endógenos como exógenos puedan tener en la etiología de un deterioro cognitivo y los subtipos de demencia.

II.II DETERIORO COGNITIVO

Definición

Según Emil Kraepelin, la *demencia praecox* no únicamente se fundamentaba en la presencia de un deterioro intelectual puntual, sino en un deterioro progresivo en estos pacientes y en sus notables dificultades de adaptación a largo plazo. Actualmente, se define el deterioro cognitivo como la pérdida de habilidades intelectuales previamente adquiridas, que incluyen: construcción visuoespacial, coordinación motora, abstracción, memoria, atención, lenguaje, cálculo y otras. (10)

Abordaje diagnóstico

Dada la variabilidad de las poblaciones utilizadas, rangos de edades y pruebas neuropsicológicas utilizadas para los diversos estudios que presumen definir a un deterioro cognitivo, es de esperar que para algunos autores el DC es simplemente el inicio de un deterioro que concluirá en demencia. (1) Otros estiman que solamente un 12 % de las personas con DC terminarán en demencia. (1)

Actualmente, se ha sugerido que algunos individuos con DC podrían presentar dificultades en sus actividades diarias y probablemente serán quienes progresaran a un tipo de demencia. Esto se puede verificar con la inclusión de una prueba objetiva de actividad funcional que incrementara la precisión diagnóstica(11).

La tomografía axial computarizada (TAC) se indicara cuando se sospeche o establezca el diagnóstico de demencia o en aquellos que utilicen anticoagulantes; así mismo será de carácter obligatorio en los casos de una edad inferior a 65 años, incontinencia urinaria precoz, cuando presenta neoplasias o trauma craneal reciente, y cuando el deterioro cognitivo sea de rápida evolución (1 ó 2 meses). (12)

Para el abordaje diagnóstico de un caso de DC y/o los diferentes subtipos de demencia, es imprescindible una anamnesis completa, así como una exploración física general y neurológica del paciente siempre acompañado de pruebas complementarias y neuropsicológicas para descartar patologías secundarias que pudiesen ser reversibles. No hay un consenso universal sobre las pruebas complementarias que se deberían realizar. Las guías de práctica clínica (GPC) y conferencias de consenso sugieren: hemograma completo, TSH, ionograma, glicemia y niveles séricos de B12. (13) El déficit de folatos no es común y se recomienda determinar niveles sólo en casos de celiaquía. La neuroimagen es más útil en los estadios iniciales de la demencia, y es un complemento a otras herramientas de diagnóstico. Los dos objetivos del estudio de neuroimagen estructural son diferenciar entre los diferentes subtipos de demencias y descartar causas secundarias de demencia. (13)

Otras pruebas al alcance de centros especializados y que pueden ser útiles ante sospechas diagnóstica son la tomografía de emisión de fotones simples (SPECT), y el electroencefalograma (EEG) reservado para cuadros complicados y pacientes dementes

jóvenes (a estos se les realizara así mismo la punción lumbar) y la resonancia nuclear magnética (RNM). (14)

En lo últimos años ha ganado auge la utilización de biomarcadores para detección de cambios sugestivos de EA (como lo son los depósitos de la proteína beta amiloidea) y así especificar cada vez aún más la etiología del deterioro cognitivo.

Los neurofilamentos pesados y ligeros, que están aumentados en la EA, son posibles biomarcadores en el líquido céfaloraquídeo (LCR) en demencia vascular (DV) y demencia de lóbulo frontotemporal (DFTL). (13)

Según las guías de European Federation of Neurological Societies (EFNS) y de la Sociedad Española de Neurología (SEN) se recomienda realizar al menos una prueba de neuroimagen durante la evaluación de un cuadro demencial. (13)

Pruebas neuropsicológicas

Estas pruebas han sido diseñadas para que profesionales de la salud con distintos grados de experiencia tengan la facilidad para administrar e interpretarlas para determinar si el paciente necesita o no, más pruebas de la función cognitiva. (13) Una adecuada prueba neuropsicológica debe ser sensible a cambios cognitivos en etapas iniciales de un envejecimiento patológico y ser rápidas. (13)

Dentro de las pruebas neuropsicológicas que se emplearan en el presente estudio se encuentran:

1. La Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA) consiste de 30 puntos en una página; considerando normal una puntuación de 26 o más. Es un instrumento de escaneo rápido administrado en 10 minutos para evaluar alteraciones cognitivas leves, en diferentes dominios cognitivos. (15) **Anexo 1**
2. El Minimal State Examination (MMSE), es el test de tamizaje cognitivo más frecuentemente utilizado, que excluye trastornos emocionales o de conducta difíciles de diagnosticar, y que es actualmente conocido por administrarse en 5 a 10 minutos. (16) Con un puntaje de 24 o menos hay sospecha patológica, 12 a

24 puntos deterioro cognitivo y de 9 a 12 se considera un cuadro demencial. (16)

Anexo 2

3. Lawton and Brody IADL (Instrumental Activities of Daily Living) Scale: El conocimiento sobre las habilidades de una persona para realizar sus actividades del diario vivir (IADL por sus siglas en inglés), es una evaluación esencial para el diagnóstico y evolución del paciente a quien se le sospeche una demencia. Por medio de esta prueba, se indagan diferentes aspectos de la vida cotidiana que influyen en la dependencia de una persona con deterioro cognitivo. La puntuación es de 0 a 8 para otorgar el grado de dependencia. (17) **Anexo 3**
4. Escala de Hamilton de depresión: Mide la gravedad o intensidad de la depresión. La versión original de 1960 tiene 21 ítems, hay otra versión por el mismo autor de 17 ítems que es la predilecta por conveniencia. Su aplicación a pacientes con patologías físicas, se dificulta por la prevalencia aumentada de los síntomas de ansiedad y síntomas somáticos. La puntuación global según la Asociación Psiquiátrica Americana refiere que de 0 a 7 puntos no hay depresión, de 8 a 13 puntos es ligera o menor, de 14 a 18 puntos es moderada, de 19 a 22 es grave y mayor a 23 se considera grave. (18) **Anexo 4**
5. Escala de Hamilton de ansiedad: En 1959, Max R Hamilton, desarrollo la primera versión de la escala de ansiedad que evalúa aspectos conductuales, psíquicos y físicos, y consta de 14 ítems que se consideran manifestaciones inespecíficas de la ansiedad. Los puntos de corte recomendados son de 0 a 5 no ansiedad, 6 a 14 ansiedad leve y más de 15 ansiedad moderada a grave. (19) **Anexo 5**
6. Reisberg's Global Deterioration Scale (GDS): el deterioro cognitivo asociado consistente con el diagnóstico de demencia primaria degenerativa es un síndrome clínico caracterizado por su progresión. Esta escala se ha validado según medidas neuroanatómicas, neuropsicológicas y de comportamiento en pacientes con demencia primaria degenerativa. (20) **Anexo 6**

Diagnóstico diferencial

En pacientes con polifarmacia hay un 42% de prevalencia de deterioro cognitivo y que pudiesen afectar transitoriamente la función cognitiva, pero que en pacientes con

demencia la agravan. Hasta 10% de los diagnósticos de demencia en el adulto mayor se relacionan con reacciones adversas de antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina, la benzodiacepinas como el diazepam, antihipertensivos como los betabloqueadores, entre otros. (21) Además se ha notado una puntuación más baja en el MMSE al asociarse con butilhioscina, oxibutinina, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, antihistamínicos como la difenhidramina e hidroxizina según Hutchinson L, 2010. (21)

La demencia se considera un diagnóstico por exclusión, siendo la EA la causa de demencia más frecuente en el mundo (50 a 75%). (1) Se considera progresiva y con supervivencia de 10 años. Clínicamente es lentamente progresiva con agitación psicomotora, posible agresividad y labilidad emocional, acompañado de deterioro de la memoria a corto plazo, conductas desinhibidas e inadecuadas socialmente, que podrían presentar delirium. (21)

La demencia vascular se considera la segunda causa y se presenta con factores de riesgo tales como diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), tabaquismo e hipercolesterolemia. Tanto la DM, como la HTA se relacionan con la producción de lesiones lacunares y microinfartos que conducen al deterioro cognitivo y posteriormente a un cuadro demencial. (1)

La pseudodemencia depresiva puede ser difícil de diferenciar de una demencia, con la característica que la primera presenta un inicio corto y los síntomas afectivos se identifican más tempranamente, además de presentar leves alteraciones de memoria a largo plazo o lagunas mentales. Esta usualmente revierte en gran magnitud al tratamiento antidepresivo. (22)

El delirium es de carácter súbito, con estado de conciencia alterado, déficit en concentración y atención, alucinaciones con intervalos de lucidez. En su mayoría es originado por desequilibrio hidroelectrolítico, otras alteraciones metabólicas, infecciones, hipoperfusión cerebral y fármacos. Es frecuente su presencia en una demencia por lo que refuerza la necesidad de un adecuado diagnóstico.

La depresión al cursar con síntomas de aislamiento, anhedonia y dificultades de memoria a corto plazo por distracción, suelen imitar la sintomatología del deterioro cognitivo o

asimismo pudiese acompañar una demencia, pudiendo ser reversible al detectarse con una adecuada anamnesis y pruebas psicométricas tales como la escala de depresión de Hamilton. Un estado de depresión asociado a deterioro cognitivo deberá ser evaluado en aproximadamente 4 a 6 semanas después de la administración de medicamentos antidepresivos para valorar efecto(23).

Tratamiento del deterioro cognitivo

El tratamiento no farmacológico en el deterioro cognitivo consiste en la modificación de los estímulos ambientales que pudiesen estar causando un trastorno adaptativo en el paciente, así como trastornos sensoriales que se pudiesen revertir al diagnosticar sordera o ceguera, entre otros. En el caso del adulto mayor modificaciones estructurales domiciliarias que se adapten a sus capacidades funcionales pueden reflejar paralelamente una mejoría en el deterioro cognitivo. Realizar ejercicios de leve a moderada intensidad que se ajusten a las habilidades físicas de cada adulto mayor, pueden contribuir a generar independencia e integración, así como atrasar el progreso de una demencia. No se debe olvidar indagar sobre el cuidador y su percepción física y emocional, ya que su estado puede influir en el deterioro cognitivo de su paciente, tanto directamente como indirectamente. Es por esto que se le recomienda búsqueda de grupos de apoyo o actividades extracurriculares.

Se estima que el beneficio de la dieta mediterránea para enlentecer el progreso de deterioro cognitivo a una demencia, se deba al efecto neuroprotector del aceite de oliva, el antioxidante de las frutas y verduras, y los ácidos grasos omega-3 del pescado azul, sin embargo está pendiente realizar estudios de seguimiento que validen tal impacto.(24)

En las últimas décadas se ha notado un enlentecimiento de la sintomatología del deterioro cognitivo con los siguientes fármacos:

1. Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) y antagonistas no competitivos del receptor NMDA del glutamato (memantina). (25) Su mecanismo de acción consiste en inhibir la acción de la enzima acetilcolinesterasa, que metaboliza la acetilcolina en las sinapsis neuronales. La Revisión Cochrane sobre el uso de IACE para el tratamiento del DC concluye que existe una muy escasa evidencia de que los IACE puedan disminuir la progresión a demencia o mejorar los

resultados de tests cognitivos en el deterioro leve y no se recomiendan para el tratamiento del DC. (25)

La memantina es un antagonista no competitivo del receptor glutamatérgico NMDA (N-metil-Daspartato). (26) El exceso de glutamato puede ser un tóxico neuronal y, por tanto, su bloqueo resultaría protector al evitar esta neurotoxicidad. Se indica para el tratamiento de EA, así como para el tratamiento del DC en el tratamiento combinado de memantina, con galantamina y con piracetam(26).

2. Noótrofos y neuroprotectores. El piracetam, derivado cíclico del ácido γ -aminobutírico, es un fármaco con un posible uso potencial en el DC amnésico, puesto que puede favorecer, aunque sea de forma leve, la memoria a corto plazo. Según la revisión Cochrane se observan mejorías, aunque poco específicas, en la impresión clínica global de los pacientes; pero estas mejorías no pueden ser claramente atribuibles al fármaco y, por tanto no recomienda su uso habitual para el tratamiento del deterioro cognitivo. (25)
3. Los vasodilatadores, de los cuales destaca la dihidroergotoxina que actúa sobre el sistema adrenérgico, es aplicado en los déficit de memoria asociados al deterioro cognitivo vascular en los adultos mayores. (25)
4. En los estudios con simvastatina y pravastatina no se demostró reducción de la incidencia de demencia a largo plazo. Por lo que no se recomienda el uso de estatinas con el objetivo de mejorar o prevenir el DC. (25)
5. Vitaminas y antioxidantes. La vitamina E se considera un antioxidante importante para prevenir la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados que se encuentran en las lipoproteínas plasmáticas y en los fosfolípidos de membrana. (25)
6. La fosfatidilserina es un fosfolípido estructural de las membranas de células neuronales (el más importante). Constituye el 2-20% del total de los fosfolípidos en el plasma de los humanos adultos y en las membranas intracelulares. La mielina es rica en fosfatidilserina, y el contenido de este fosfolípido aumenta el doble en la sustancia gris cerebral desde el nacimiento hasta la vejez. El 20-30% de la fosfatidilserina de la sustancia gris se encuentra en forma de 1-estearoil-2-docosahexaenoico-glicerol-3-fosfoserina, y el contenido de fosfatidilserina en el

ácido docosahexaenoico (DHA) cerebral es de gran importancia. Se ha demostrado que, en la corteza cerebral, una reducción en el contenido del DHA de la fosfatidilserina se asocia con una progresión del DC hacia la enfermedad de Alzheimer. Se ha demostrado también que durante el envejecimiento se producen en las membranas neuronales un descenso en el contenido de fosfatidilserina y un aumento en la proporción de colesterol, que dan lugar a cambios neuroquímicos que contribuyen a incrementar la viscosidad de las membranas celulares y reducir sus actividades enzimáticas. Los estudios más recientes y las respuestas más esperanzadoras se están obteniendo en diferentes ensayos que combinan la fosfatidilserina con los ácidos grasos omega-3, con G. biloba y con algunos antioxidantes cerebrales. (25)

7. Los ácidos grasos omega-3 son ácidos grasos poliinsaturados, y entre ellos podemos destacar el ácido α -linolénico, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el DHA. El mayor interés se centra en el DHA, que se encuentra en las microalgas heterotróficas fotosintéticas que sirven de alimento a los pescados azules. El DHA es el principal ácido graso poliinsaturado de cadena larga presente en el cerebro, su concentración es muy elevada en las zonas cerebrales más ricas en sinapsis y proliferación neuronal, y constituye un 30-40% del total de este tipo de ácidos grasos en la sustancia gris cerebral. (25) Se ha comprobado que las concentraciones de DHA disminuyen durante el envejecimiento; esta disminución es más prominente en los pacientes con deterioro cognitivo. Se ha observado, por ejemplo, que los pacientes con EA, comparados con otras personas sanas de la misma edad, presentaban una disminución de DHA del 60-70%, tanto en suero como en el cerebro. (25) Las Revisiones Cochrane presentan escasos resultados y mayor necesidad de estudios prospectivos, reconociendo que la suma acumulativa de varios pequeños efectos protectores de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 puede suponer un efecto protector significativo frente al riesgo de demencia y deterioro cognitivo relacionado con la edad. (25)

II.III DEMENCIA

Definición

Es un síndrome clínico que se caracteriza por un déficit adquirido en más de un área cognitiva, que representa una pérdida en cuanto a las habilidades previamente obtenidas. (13) La demencia frecuentemente cursa con síntomas psicológicos y conductuales (SCPD). (13)

Abordaje diagnóstico

El diagnóstico es principalmente clínico y es basado en criterios del DSM IV o de la CIE-10 como se observa en el **anexo 7** y suele surgir a partir de una sospecha de deterioro cognitivo, por el paciente, por parte de familiar, o del equipo de atención primaria. (13) Con la anamnesis y examen físico es imprescindible realizar un adecuado diagnóstico verificando el cumplimiento de los criterios clínicos. No olvidar indagar la escolaridad del paciente, contexto socio familiar, antecedentes familiares y factor de riesgo cardiovascular. Luego se evaluarán síntomas de deterioro cognitivo, el inicio y curso progresivo. Al verificar la pérdida de la capacidad funcional del paciente para desempeñar actividades básicas diarias se podrá diferenciar de un deterioro cognitivo, ya que es uno de los principales criterios para el diagnóstico de demencia. (13)

Los tests cognitivos pueden evaluar la funcionalidad de un individuo de forma global o por dominios, lo que apunta a la nosología de la demencia y están diseñadas para ser administradas de una forma rápida por un personal no necesariamente experimentado. En cuanto a la batería de estudios para diagnosticar demencias, no hay un consenso universal y se sugiere por las GPC glicemia, un hemograma completo, TSH, un ionograma, y niveles séricos de B12. (13) La P-tau es más específica para la diferenciación de EA y otras demencias. (13)

Subtipos de demencia.

Múltiples factores contribuyen al desarrollo de la demencia; desordenes neurodegenerativos como la EA, DLFT y demencia de cuerpos de Lewy resultan en

pérdida progresiva e irreversible de neuronas y función cerebral, para la cual aún no hay cura. (27)

A continuación se detallaran las enfermedades degenerativas en la que la demencia es el síndrome principal:

La enfermedad de Alzheimer comprende casi el 60 % de todos los casos de demencia. Los ovillos neurofibrilares formados por un acumulo de la proteína tau, y la proteína beta amiloide causan déficit de neurotransmisores, una reacción inflamatoria en el cerebro que terminan en pérdida neuronal reflejada en déficit cognitivo. (28)

Los factores de riesgo como lo son el sexo femenino, la edad, el sedentarismo, antecedentes familiares, dislipidemia, tabaquismo y la presencia de la variante genética de riesgo Apo E épsilon 4, se ven involucrados en su desarrollo. (28)

Para el abordaje del diagnóstico clínico de la EA se evalúa el estado neuropsicológico **anexo 8**, así como el uso de las técnicas de neuroimagen y marcadores bioquímicos para descartar otras enfermedades. (28) Dentro del manejo farmacológico se encuentra la memantina, galantamina, rivastigmina y el donezepilo que presentan una mejoría en las etapas leves a moderadas. (29)

La demencia con cuerpos de Lewy es la segunda causa mas común de las demencias degenerativas entre los 60 y 90 años y se relaciona frecuentemente con la Enfermedad de Parkinson, pudiéndose confundir con EA o DV. (30) Su cuadro clínico se caracteriza por un rápido, con rápida progresión en los primeros meses(30). **Anexo 9**

La enzima que degrada la acetilcolina sináptica es un bloqueante central de la actividad de la acetilcolinesterasa, y el fármaco de elección para esta demencia. (30)

La degeneración lobular frontotemporal (DLFT) manifiesta sintomatología en pacientes de 50 a 60 años, con alteraciones significativas en su vida cotidiana que progresan rápidamente en 5 a 10 años y usualmente terminan en la muerte. (31)

La demencia Frontotemporal (DFT) presenta atrofia limitada a los lóbulos frontales o temporales, lo que determina la aparición de los siguientes cuadros clínicos: afectación principal del lóbulo frontal (región prefrontal), predominio de síntomas comportamentales o variante comportamental de la demencia frontotemporal (DFTc) y otros dos con afectación del lóbulo temporal de las cuales una presenta predominio de deficits en el

área del lenguaje-afasia primaria progresiva (APP) y la otra se considera una demencia semántica (DS). (31)

En las pruebas psicométricas usualmente presentan puntajes normales en las etapas temprana y en la actualidad no hay intervenciones terapéuticas específicas para esta demencia, limitando a la persona y a su familia a modificar su estilo de vida. (31)

Demencia por priones: se caracteriza por la acumulación de proteínas priónicas en las células neuronales, con posterior formación de placas amiloides; y se deben al metabolismo aberrante de una de estas proteínas priónicas, que después de un periodo prolongado de incubación (30 años), le dan un aspecto esponjiforme al cerebro y conlleva a la muerte, ya que actualmente no hay tratamiento disponible para ello. (32) Su cuadro clínico se presenta con parestesias, paraplejías, ataxia, demencia, insomnio, entre otras. (32)

La demencia vascular es causada por lesiones cerebrales hipóxico isquémicas o accidentes cerebrovasculares (ACV) hemorrágicos, así como lesiones oclusivas cardíacas y sistémicas. (13) El déficit cognitivo progresivo, con evidencia de neuroimagen y clínica de daño cerebral vascular, nos apuntan al diagnóstico de este subtipo de demencia, apoyándose en la prueba por excelencia que es el MoCA test. (33) El promedio de supervivencia para esta demencia se estima en los 3.5 años y se presenta en 26% de los primeros tres meses posterior a un ACV con un 61% de mortalidad. (13) **ver anexo 10**

II.IV PRODUCTOS FINALES DE LA GLICACIÓN AVANZADA.

En 1912 el francés Louis-Camille Maillard, describió la formación de productos de Maillard al calentar una mezcla de aminoácidos y carbohidratos. (5)

La glicación no enzimática o “reacción de Maillard,” consiste en que en el caso de la glucosa, en cuestión de horas, forma una base de Schiff (por la reacción entre el grupo del carbonilo de la glucosa y el amino de la lisina). (5) Esta base de Schiff se estabiliza en días (en una fructosamina o cetoamina) y se conoce como producto de Amadori. Posteriormente con reacciones que llevan semanas o meses (de deshidratación, condensación, oxidación y ciclización) se obtienen productos café oscuro y fluorescentes llamados productos finales de glicación avanzada que son irreversibles. (5)

Figura 1. Representación esquemática de la reacción de Maillard. (5)

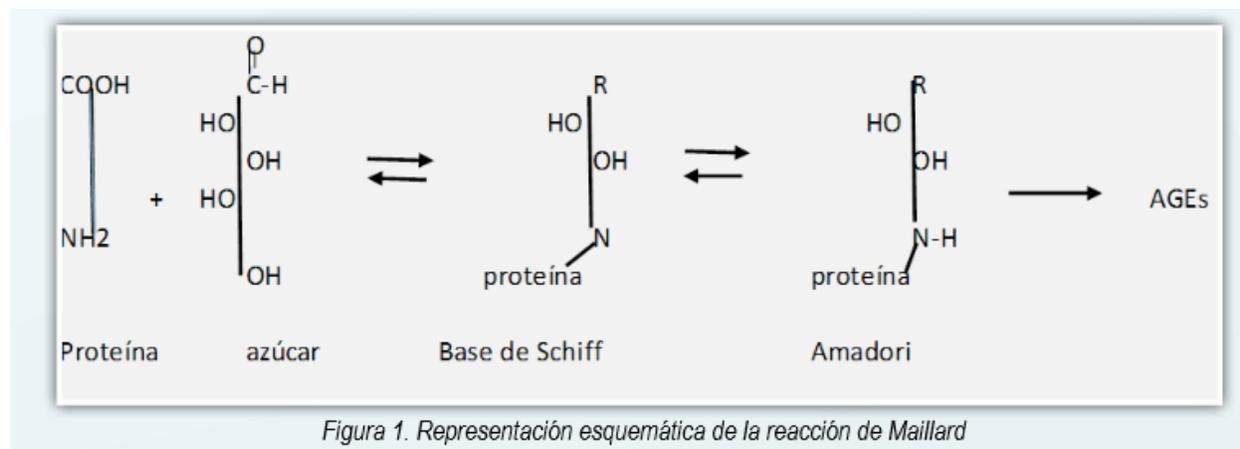


Figura 1. Representación esquemática de la reacción de Maillard

Aunque la reacción no enzimática anterior es la más importante para generar AGE's, también pueden formarse por autooxidación de la glucosa y por la peroxidación de lípidos a derivados dicarbonilos por medio de un aumento en el estrés oxidativo. (5) Estos derivados dicarbonilos se conocen como α -oxaldehidos (glioxal, metilglioxal (MG), y 3-deoxiglucosona) que pueden interactuar con monoacidos y formar AGEs. El otro mecanismo investigado para la formación de AGE's es la vía de poliol, en la cual la glucosa se convierte a sorbitol por la enzima aldosa reductasa y luego a fructosa por la enzima sorbitol deshidrogenasa. (5)

El termino AGE's es utilizado para una variedad de estructuras de diferentes compuestos. Las principales estructuras a la fecha identificadas como AGE's son: pentosidina, pirralina y carboximetil lisina (CML). Dichos productos se caracterizan por ser más estables y tener propiedades fluorescentes. (34)

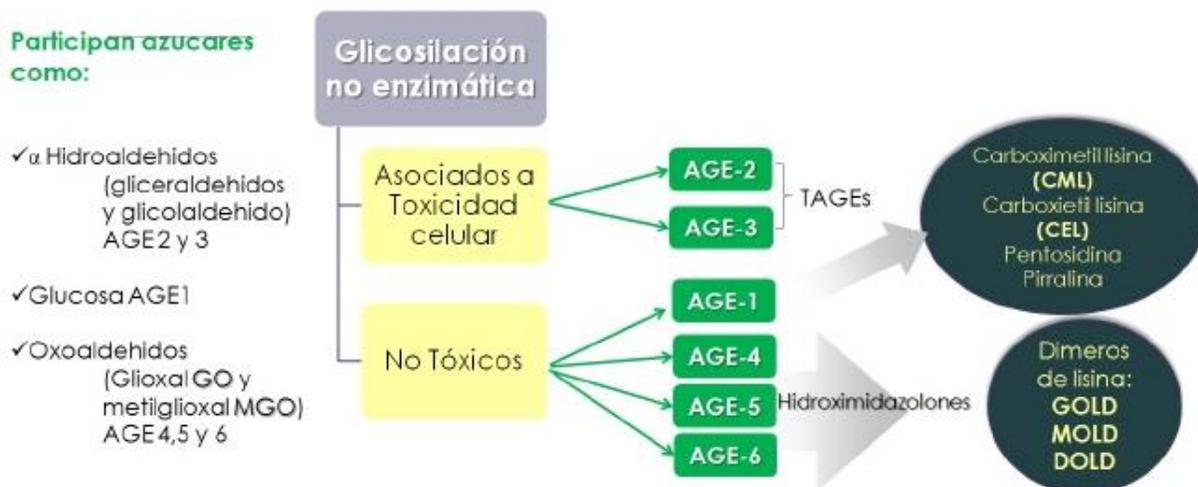
El producto final de glicación avanzada más común es carboximetil lisina (CML), el cual se encuentra elevado en pacientes con función cardiovascular alterada y disfunción endotelial glomerular. Así mismo metilglioxal (α -oxaldehido) y pentosidina se encuentran elevados en pacientes diabéticos, EA, enfermedad renal, alteraciones macro y microvasculares(35).

Fuentes endógenas de productos de glicación avanzada

Los AGE's se forman a una lenta pero constante tasa en condiciones fisiológicas, iniciándose en el desarrollo embrionario con una progresiva acumulación, y en exceso durante las etapas de envejecimiento. (38) Las proteínas-AGE's se localizan en el interior de macrófagos, en el plasma y en las células endoteliales, así como en la matriz extracelular; y se acumulan en la pared arterial, mesangio glomerular, nervios periféricos, y la membrana basal glomerular. (38) Los productos de Amadori como la hemoglobina glucosilada no se acumulan indefinidamente ya que cuentan con proteínas de menor vida media, con tasas de degradación y eliminación más rápidas, por lo que la formación y depósito de AGE's ocurre en piel, riñón, cerebro, retina, cristalino, ovario, intestino, pulmón y corazón. (38)

El efecto negativo de los AGE's no es únicamente alterando las proteínas sino también a su interacción con receptores específicos, los cuales se encuentran en los macrófagos, los monocitos, células endoteliales, neuronas periféricas, microglía, entre otras. (9)

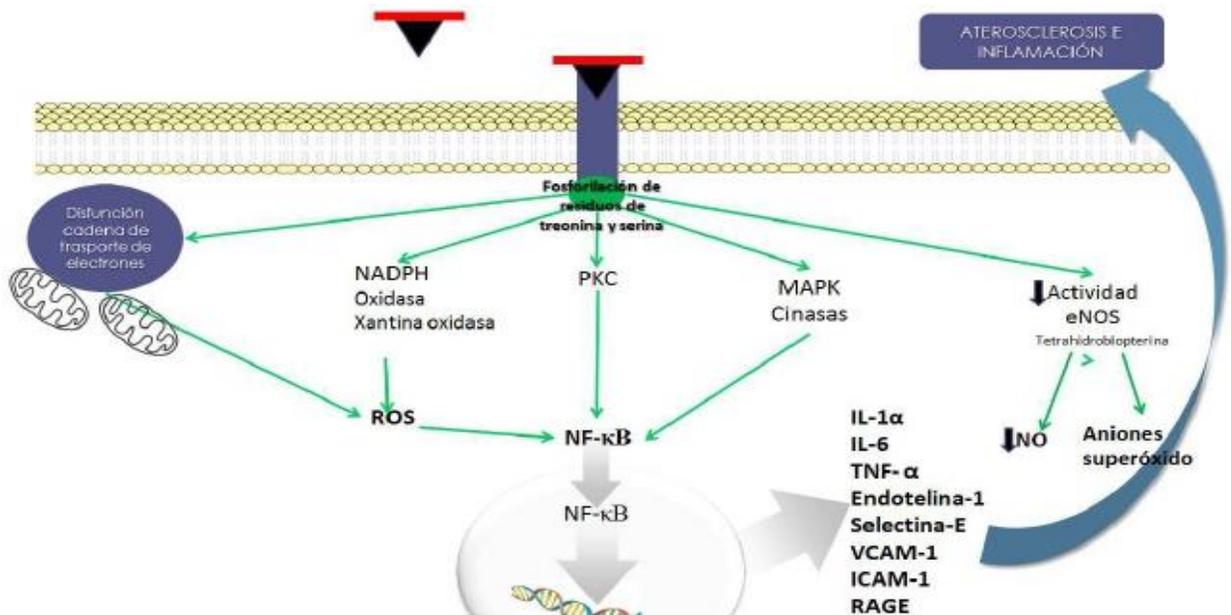
Figura 2. Vías alternas de formación de AGE's. (39)



En la **figura 2** se observan vías alternas para la formación de AGE's, en las cuales participan la glucosa, los hidroaldehidos y los compuestos dicarbonilo altamente reactivos u oxalaldehidos, generando AGE 1 a AGE 6. (39) Se clasifican en dos grupos los

tóxicos (TAGE) que son los AGE- 2 y 3; y los no tóxicos derivados de la glucosa carboximetil lisina (CML), pentosidina, carboxietil lisina (CEL), pirralina y crosslina, así como los AGE 4-6 llamados hidroimidazolones. (39) Estos últimos, a su vez, forman los correspondientes productos de entrecruzamiento o dímeros de lisina: GOLD, MOLD y DOLD. (39)

Figura 3. Proceso de formación endógena de AGE's. (39)



En la **figura 3** se detalla el mecanismo de acción de los AGE's a nivel celular, iniciando por como ingresan a la célula a través de un receptor RAGE incrementando el estrés oxidativo. (39) Esto a su vez activa el NF- κ B, que después de translocarse al núcleo, incrementa la transcripción de interleucinas y el propio RAGE. (39) La unión de AGE con RAGE disminuye la producción de óxido nítrico (NO), al reducir la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). (39)

Fuentes exógenas de productos finales glicación avanzada.

La formación de AGE's es predominantemente endógena, pero pueden entrar al organismo por medio del tabaquismo y la dieta. Esta última se considera la principal fuente exógena, de la cual 10% de los AGE's ingeridos son absorbidos. Dos tercios siendo retenidos en cuerpo y un tercio siendo eliminado a las 48 horas en orina en sujetos de función renal normal. En el estudio de Goldberg, et al. se demostró que la cocción a altas temperaturas (asar, freír, rostizar) incrementa significativamente el contenido de AGE's en los alimentos, mientras que a bajas temperaturas (hervir, cocinar al vapor), por tiempos cortos y con abundante cantidad de agua, el contenido de AGE's es menor. (35) Además, la digestión de dichos AGE's exógenos o glicotoxinas, libera a la circulación péptidos-AGE capaces de formar enlaces covalentes con otras proteínas, favoreciendo su acumulación en los tejidos. (35)

Durante la combustión de tabaco, las especies reactivas de AGE's se volatilizan y se absorben por pulmones, pudiendo así interactuar con las proteínas del suero. Esto se refleja en que las concentraciones séricas de AGE's son mayores en fumadores que en no fumadores. El tabaco es una fuente de glicotoxinas, sustancia que se origina durante la reacción de Maillard en la fabricación del tabaco para proporcionar su aroma característico y éstas son consideradas altamente reactivas. (35) Una vez inhaladas interactúan con la proteína ApoB aumentando el riesgo de aterosclerosis por diferentes vías y estimulando la síntesis del colesterol LDL que causa rigidez en las células endoteliales, así como aumenta la permeabilidad capilar y altera el metabolismo de sustancias pro-coagulantes.

Relación AGE's con deterioro cognitivo.

Los AGE's CML y pentosidina han mostrado contribuir al desarrollo de la EA y DV, y se han aislado predominantemente de líquido cefalorraquídeo. Las formas simples y rápidas para detectar estas moléculas, con la evaluación de péptidos de AGE's séricos son escasas. EL péptido AGE es liberado de AGE's degradados de forma natural en tejidos y se une a un péptido pequeño de menos de 10 kDa, que actúa como un reactivo intermediario. (35)

Aunque la etiología definitiva para la EA se desconoce, el estrés oxidativo se ha identificado como riesgo principal para la enfermedad. Tanto el envejecimiento como la presencia de AGE's son factores de riesgo por su parte en acciones químicas, prooxidantes y acciones inflamatorias. Una comparación de control normal con tejido cerebral de paciente EA, encontró que en controles de igual edad había niveles de AGE's y RAGE's altos. (8)

Además hay evidencia que los RAGE median el transporte hematoencefálico de péptidos amiloides en ciertas ocasiones. (9) Una revisión reciente ha descrito posibles lazos entre la EA y la diabetes mellitus u otra patología vascular, que incluyen hipercolesterolemia, aunque se requieren más estudios.

La autofluorescencia en piel ha mostrado proveer una medida de estrés metabólico acumulado y poder correlacionarlo con fluorescencia ligada al colágeno y con los AGE's pentosidina y carboxi-metil-lisina.

II.V AUTOFLUORESCENCIA EN PIEL

La espectroscopia de fluorescencia se considera una de las herramientas más sensibles y más seguras para estudios biotécnicos, ya que puede revelar la localización y medidas de moléculas intracelulares, sin utilizar material radioactivo. Para su comprensión se debe considerar el término de luminiscencia como la emisión de luz de cualquier sustancia que ocurre por estados excitados electrónicamente. Se puede dividir en fluorescencia y fosforescencia, según la naturaleza de su excitación. La fosforescencia es la emisión de la luz de estados triples excitados con duración de milisegundos a segundos y no será considerada en este estudio por su lento regreso a su estado basal. Las emisiones de fluorescencia son de 10^8 s^{-1} , por lo que la duración típica de la fluorescencia alcanza los 10 ns. La longevidad de un fluoróforo es el promedio del tiempo entre su excitación y su regreso a estado basal. Muchos fluoróforos demuestran duraciones de subnanosegundos; por su corta duración la medición requiere ópticas y electrónicos sofisticados.

Algunos AGE's forman entrecruces proteína-proteína y pueden exhibir naturalmente propiedades fluorescentes. El desarrollo de los AGE's es una lenta e irreversible modificación de proteínas por lo que se acumulan principalmente en tejidos que tengan

proteínas de larga vida como lo son las encontradas en el colágeno de piel (vida media de 15 años). La medición de autofluorescencia en piel (SAF por sus siglas en inglés), se evalúa actualmente como una herramienta no invasiva para estimar el grado de acumulación de AGE's en piel sin necesidad de biopsias con un espectrofluoroscopio patentado en Groningen Holanda, cuya técnica consiste en iluminar la superficie de la piel a ~ 1 cm², protegido contra la luz de los alrededores y una fuente de luz con excitación entre 300 y 420 nm (excitación máxima ~350 nm). Esta puede ser medida en la cara interna del brazo y/o pierna del paciente y posee alta correlación con niveles específicos de AGE's pentosidina, carboximetil lisina (CML) y carboximetil lisina (CEL). Muchos estudios de validación midieron simultáneamente SAF y AGE's específicos de biopsias de piel en el mismo sitio anatómico de medición, y demostraron que SAF es un buen detector de acumulación tisular de AGE's(6).

La SAF se calcula como la intensidad de emisión de luz promedio del rango de 420-600nm, posterior a una excitación ultravioleta con máximo pico de intensidad de 370 nm. Un problema que pueda surgir de las mediciones de SAF es el grado de pigmentación en piel ya que piel más oscura atenúa la señal detectable al absorber más luz. La reflectancia en piel es la unidad métrica de la cantidad de luz reflejada por la piel medida en el rango 320-420 y es dependiente de la pigmentación de la piel. Koesier et al. desarrolló un algoritmo ajustado que incorpora información sobre el grado de absorción UV en las regiones espectrales de la melanina(40).

De manera invasiva, mediante espectrometría de masa se ha analizado el llamado colágeno vinculado fluorescente (collagen-linked fluorescence CLF), pentosidina y carboximetil- lisina, donde se evidencia que la autofluorescencia en piel se correlaciona directamente a los niveles de AGE's no fluorescentes encontrados en biopsias de piel; lo que establece una relación paralela entre el colágeno vinculado fluorescente y a pentosidina (fluorescente) y carboximetil lisina (no fluorescente)(40). Al haber una interrelación del colágeno vinculado con los AGE's específicos, se le confiere un comportamiento similar al colágeno para ser utilizado como marcador de daño tisular y estrés metabólico; así como de manera importante en la medición de factores de riesgo tradicionales de complicaciones vasculares en patologías crónicas.

Aunque la SAF prometa un impacto en diferentes poblaciones, aún se encuentra en el período de investigación y se necesitan estudios más extensos, transversos, con casos y controles para recolectar más data y establecer rangos de referencias para las diferentes poblaciones según tipos de piel y etnicidad para que pueda ser utilizada en atención primaria para el diagnóstico y manejo de diferentes patologías. Por el momento, se considera un método de prevención del desarrollo de complicaciones relacionadas a los AGE's.

CAPITULO III. METODOLOGÍA

III.I TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional analítico transversal y prospectivo, de casos y controles.

III.II POBLACIÓN

Sé cuantificó mediante espectroscopia de fluorescencia la emisión de fluoróporos de productos finales de glicación avanzada en colágeno de piel, medidos en UA, de pacientes adultos mayores de 30 años y su correlación con el grado de deterioro cognitivo y/o el subtipo de demencia que se diagnosticó por criterios clínicos, tests neuropsicológicos, neuroimagenes, pruebas hematológicas (para descartar otras causas), y que fueron evaluados por especialista en neurología de la consulta externa del Hospital Nacional San Rafael, al haber asistido a sus controles entre octubre y noviembre del 2016.

III.III MUESTRA

No se realizó muestreo ya que se realizó incorporación de pacientes con criterios de inclusión en forma consecutiva, según la asistencia a sus controles a la consulta externa de Neurología del HNSR, donde previo consentimiento informado, se les realizó evaluación clínica, neuropsicológica, revisión de expediente clínico (para la recolección de los datos paraclínicos). En una sesión colectiva se llevó a cabo la medición mediante espectroscopia óptica de fluorescencia, instrumento realizado y validado en la tesis para optar a licenciatura en física “Determinación de compuestos de glicación avanzada (AGE) en tejido humano por método no invasivo de espectroscopia óptica” en la cual se realizó medición de AGEs por este método en pacientes diabéticos. (47) La medición estuvo dirigida por el equipo de investigación del Dr. Carlos Rudamas de la Universidad

Nacional de El Salvador, la cual fue no invasiva para el paciente; requiriendo del contacto directo con la piel del dedo pulgar de cualquier mano de los pacientes estudiados por un periodo menor a 10 segundos, tiempo prudente para la recolección de las emisiones por una fuente de excitación de una fibra óptica dentro del rango de emisión de banda de AGES de 420 a 600 nm; la recolección y análisis de la información se llevó a cabo por un equipo computarizado denominado espectrógrafo. (47) Esto fue validado en El Salvador por la tesis de Canjura-Gúzman, R.A., quien realiza medición de AGEs en población diabética (47). Por cada caso se incluyó a uno o más controles que cumplieren los criterios de inclusión.

III.IV DEFINICIÓN DE CASO

Toda persona mayor a 30 años que asista a control a la consulta externa de neurología HNSR y se le diagnostique un grado de deterioro cognitivo o demencia.

Criterios de inclusión:

- Paciente mayor de 30 años de edad.
- Paciente que asista a consulta externa de neurología del Hospital Nacional San Rafael con diagnóstico de deterioro cognitivo o demencia.
- Participación voluntaria documentado con consentimiento informado y/o consentimiento de familiar y/o cuidador, quien dará la información.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no deseen participar.
- Pacientes diabéticos descompensados.

III.V DEFINICIÓN DE CONTROL

Persona aparentemente sana, voluntario que cumpla los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Personas de ambos sexos, mayores de 30 años.
- Glicemia en ayunas y presión arterial se tomaran posterior a aceptación voluntaria.
- Personas sin diagnóstico de enfermedades crónicas como: Diabéticos, con insuficiencia renal, hipertensión arterial, ni obesidad.

- Personas sin antecedente de deterioro cognitivo ni demencia, por historia clínicas.
- Personas con valores de MoCa Test mayor a 26 puntos.
- Personas que accedan a participar, documentado mediante consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Personas menores de 30 años, con enfermedades crónicas asociadas a elevación de AGES y/o con historia clínica de deterioro cognitivo.

II.VI MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se aplicó un instrumento de recolección que contiene aspectos demográficos, clínicos, test neuropsicológicos, resultados de laboratorio, hallazgos radiológicos. Este instrumento se sistematizó para su análisis estadístico.

III. VII Cronograma:

Actividad	01-06/16	08/16	09/16	10/16	11/16	12/16	01-02/17	03/17
Elaboración del protocolo								
Revisión metodológica								
Evaluación por comité de ética de HNSR								
Recolección de datos								
Análisis de datos								

Elaboración del informe final								
Defensa jurado UJMD								

III. VIII PRESUPUESTO. En su totalidad cubierto por equipo de investigación.

Insumo	Costo individual	Costo total
COSTOS DIRECTOS		
Transporte por reuniones a tutorías.	\$50 por semana	\$600
Copias/ Impresiones	\$0.02 copias y \$0.09 impresiones.	\$200
Horas laborales de investigadores	8 hrs por semana 2 semanas al mes.	\$128
Costos de utilización de la máquina de medición de AGES	\$166 x día	\$1000
Insumos para medición (alcohol, algodón)	\$50	\$50
COSTOS INDIRECTOS		
Servicios generales (agua/electricidad en lugar de investigación)	\$50 x mes	\$150
Uso de telefonía	\$30 x mes	\$90
		\$2,218

III.IX DEFINICIÓN DE VARIABLES

Objetivo	Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Indicador	ITEM
Caracterización demográfica	Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	Característica fenotípica definida genéticamente en dos categorías: hombre o mujer	Sexo consignado en el Documento Único de Identidad (DUI)	Femenino Masculino
	Edad	Cuantitativa Discreta	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente al momento del estudio	Años de vida	Años
Caracterización clínica	Tiempo de evolución	Cuantitativa Discreta	Días, meses o años.	Tiempo de inicio de quejas subjetivas de memoria, u otra alteración cognitiva.	Días Meses Años

Continuación de Caracterización clínica	Comorbilidades	Cualitativa Nominal Categórica	DM, HTA, IRC, ACV, Tabaquismo, alcoholismo u otras	Presencia de 1 o más comorbilidades que se agreguen a la consulta por queja de memoria subjetiva.	Ausente o presente
	Hábitos	Cualitativa Nominal Dicotómica	Sedentarismo	El sedentarismo es la falta de actividad física regular, definida como: “menos de 30 minutos diarios de ejercicio regular y menos de 3 días a la semana”. (5)	Presente: menos de 30 minutos diarios de ejercicio regular y menos de 3 días por semana. Ausente: más de 30 minutos diarios de ejercicio regular y más de 3 días por semana
			Tabaquismo	Fumar se asocia con un riesgo aumentado	Presente o ausente

Continuación de caracterización clínica.	Hábitos	Cualitativa Nominal Dicotómica		de padecer EA en el futuro, sobre todo en los pacientes que todavía fumaban en el momento de incluirse en el estudio. (38)	
			Alcoholismo	El consumo excesivo de alcohol puede causar o exacerbar hasta 60 enfermedades diversas y además constituye un factor determinante de incidentes de violencia familiar y de género, accidentes laborales y de circulación. (26)	Presente o ausente

Continuación de caracterización clínica.	Fármacos utilizados para comorbilidades	Cualitativa Nominal Categoría	Grupos de medicamentos	Hipoglicemiantes, antihipertensivos, vasodilatadores, antiretrovirales, antidepresivos tricíclicos, analgésicos opioides, analgésicos no opioides.	Presentes o ausentes.
	Tratamientos para deterioro cognitivo o demencia recibidos	Cualitativa Nominal Categoría	Grupo de medicamentos	*IACE *Inhibidores NMDA *Nootropicos *Vasodilatadores *Otros de mecanismo varios	Presentes o ausentes.
	Dominios cognitivos	Cuantitativa Discreta	MoCa test	Instrumento de escaneo rápido para la detección de alteraciones cognitivas leves, evalúa: atención y concentración,	Score normal: mayor a 26 puntos.

Continuación de caracterización clínica.				funciones ejecutivas, memoria, lenguaje, habilidades visuoconstructivas, pensamiento conceptual, cálculo y orientación. (2)	
	Dominios cognitivos	Cuantitativa Discreta	Mini mental test	El examen del estado mental se limita al funcionamiento cognitivo y excluye trastornos conductuales o emocionales generalmente más difíciles de diagnosticar mediante una evaluación estandarizada breve. (24)	No deterioro cognitivo: 24-30 puntos Moderado deterioro cognitivo: 18-23 puntos. Severo deterioro cognitivo: 0-17 puntos.

Continuación de caracterización clínica.	Dominios cognitivos	Cuantitativa Discreta	Escala global de deterioro	Esta escala se ha validado según medidas neuroanatómicas, neuropsicológicas y de comportamiento en pacientes con demencia primaria degenerativa.	Pre demencia: estadio 1-3 Demencia: estadio 4-7
	Escalas de actividades de la vida diaria	Cuantitativa Discreta	ADL	Por medio de esta prueba, se indagan diferentes aspectos de la vida cotidiana que influyen en la dependencia de una persona con deterioro cognitivo. La puntuación es de 0 a 8 para otorgar el grado de dependencia.	Menos dependencia: 0-8. Mayor dependencia: menor de 8.

<p>Continuación de caracterización clínica.</p>	<p>Estado afectivo</p>	<p>Puntaje: Cuantitativa Clasificación: cualitativa ordinal</p>	<p>Escala de Hamilton de depresión</p>	<p>Es una escala diseñada para medir la intensidad o gravedad de la depresión y el marco temporal de la evaluación corresponde al momento en el que se aplican, a excepción de los ítems del sueño, que se refieren a los días anteriores a la evaluación. (18)</p>	<p>Normal: 0 a 7 puntos. Leve: 8 a 13 puntos Moderada: 14 a 18 puntos Grave: 19 a 22 puntos. Muy grave: mayor a 23 puntos.</p>
			<p>Escala de Hamilton de ansiedad.</p>	<p>Consta de 14 ítems que evalúan aspectos psíquicos, físicos y conductuales de la ansiedad. (19)</p>	<p>0 a 5 no ansiedad, 6 a 14 ansiedad leve y más de 15 ansiedad moderada a grave</p>

Continuación de caracterización clínica.	Índice Masa Corporal	Cuantitativa Continua Clasificación: nominal ordinal.	relación numérica del peso con la altura de una persona	Peso en kilogramos(kg)/talla(cm ²)	Desnutrición: <18.5 Normal:18.5-24.9 Sobrepeso: 25-29.9 Obesidad: >30
	Hipertensión arterial	Cuantitativa Continua Clasificación: nominal ordinal.	Fuerza ejercida sobre una pulgada cuadrada de vaso sanguíneo.	Milímetros de mercurio (mmHg) medida con tensiómetro.	Normal: <120/80 mmHg Pre-hipertensión: 120-139/80-89 mmHg Hipertensión estadio 1: 140-159/90-99 mmHg Hipertensión estadio 2: >160/>100 mmHg

Continuación de caracterización clínica.	Glucosa en sangre	Cuantitativa Continua Clasificación: nominal ordinal	Concentración de glucosa en sangre con al menos 12 horas de ayuno, sin suspender el consumo habitual de carbohidratos	Miligramos por decilitro	Hipoglicemia: < 60 mg/dL Normal: 60-99 mg/dL Disglicemia: 100-125 mg/dL Hiperglicemia: ≥126 mg/dL
	Triglicéridos	Cuantitativa Continua Clasificación: nominal ordinal	Concentración en sangre de triglicéridos	Miligramos por decilitro	Normal: < 150 mg/dL Límite superior: 150-199 mg/dL Alto: 200-499 mg/dL Muy alto: ≥500 mg/dL
	HDL	Cuantitativa Continua Clasificación: nominal ordinal	Concentración en sangre de HDL	Miligramos por decilitro	Normal: más de 60 mg/dl. Bajo: menos de 40 mg/dl

Continuación de caracterización clínica.	Continuación HDL		Concentración en sangre de HDL.	Miligramos por decilitro	hombres y menos de 50 mg/dl mujeres
	LDL	Cuantitativa Continua Clasificación: nominal ordinal	Concentración en sangre de LDL	Miligramos por decilitro	Normal: menos de 100 mg/dl. Límite superior: 130-159 mg/dl. Alto: 160-189 mg/dl. Muy alto: mayor o igual a 190 mg/dl.
	Colesterol total	Cuantitativa Continua Clasificación: nominal ordinal	Concentración en sangre de colesterol total.	Miligramos por decilitro	Normal: menos de 200 mg/dl. Límite superior: 200-239 mg/dl. Alto: mayor o igual a 240 mg/dl.

Continuación de caracterización clínica.	Creatinina sérica	Cuantitativa Continua Clasificación: nominal ordinal	Concentración en sangre de creatinina.	Miligramos por decilitro.	Normal: Hombres de 0.8 a 1.3 mg/dl y mujeres 0.6 a 1 mg/dl. Alto: Hombres mayor de 1.3 mg/dl. Mujer mayor de 1 mg/dl.
	Nitrógeno Ureico	Cuantitativa Continua Clasificación: nominal ordinal	Concentración en sangre de nitrógeno ureico.	Miligramos por decilitros	Normal: entre 7-20 mg/dl. Anormal: menor de 7 mg/dl o mayor de 20 mg/dl
	Emisión de luz por fluoroporos de AGE's	Cualitativa dicotomica	Intensidad de luz emitida posterior a la excitación de fluoróporos de AGE's	Punto máximo alcanzado en el eje de unidades arbitrarias (abscisas)	Normal: Menos de 2.5 Alta: Mayor a 2.5

	Hallazgos radiológicos.	Cualitativa Categorica Para su clasificación/análisis: dicotómica	TAC RMN	Hallazgos radiológicos congruentes a un subtipo de demencia catalogado por clínica.	Presente o ausentes
Clasificación de deterioro cognitivo	Grado de deterioro cognitivo	Cualitativa Ordinal	Grado de deterioro cognitivo diagnosticado en la consulta.	Grado de deterioro cognitivo según puntaje escala.	Leve Moderado Severo
Categorización de subtipo de demencia	Subtipo de demencia	Cualitativa Categorica	EA, DV, DLFT, DP.	Presencia o ausencia de subtipo de demencia, catalogada por clínica y exámenes.	Presente o ausente.

III.X RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS.

La recolección de cifras y variables fue analizada a través del programa informático Microsoft Excel y luego se exportó a Graph Pad Prism 6.0.

Se efectuó análisis estadístico descriptivo e inferencial para la determinación de variables paramétricas y no paramétricas mediante el test de D'Agostino & Pearson que determinó el tratamiento de las variables analizadas.

Las comparaciones entre grupos para la intensidad de emisión de fluoroforos de AGEs se realizaron mediante prueba T de student y ANOVA, al igual que la inclusión de factores químicos, radiológicos y de los test psicométricos.

Se realizaron tablas de contingencia para el establecimiento de relación mediante el análisis de Chi cuadrado o test de Fisher con sus respectivas variaciones no paramétricas y post-test particulares, en las que se consideró el análisis de variables clínicas y epidemiológicas con sus respectivos valores de AGES's.

III.XI CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se respetaron los principios éticos de Helsinki para investigaciones en seres humanos.

Se solicitó la aprobación del comité de ética del Hospital Nacional San Rafael.

Considerando la importancia de respetar la integridad y derechos de los pacientes que se sometieron al protocolo de investigación, se solicitó consentimiento informado de los participantes que detalló el proceso, como se iba a realizar y cuáles pudiesen ser los resultados, que además requirieron de una medición no invasiva a través de la piel y la toma de muestras, interpretados por la especialista de neurología de la consulta externa del Hospital Nacional San Rafael (ninguna de las intervenciones represento un riesgo para el paciente), y en los casos de que la persona no estuviese en la capacidad cognitiva para comprender la información se le solicitó al representante legal del paciente.

Se les explicó detalladamente el objetivo de la investigación, los beneficios de someterse al estudio y los resultados detallados.

Los datos que se obtuvieron del estudio fueron confidenciales, en ningún momento de la realización del estudio se divulgaron los nombres de los participantes.

IV. RESULTADOS.

IV.I ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Caracterización de variables clínicas:

En el presente trabajo fueron incluidos 63 pacientes, distribuidos en 28 casos diagnosticados con deterioro cognitivo y/o subtipo de demencia y 35 pacientes correspondientes al grupo control (pareado según edad).

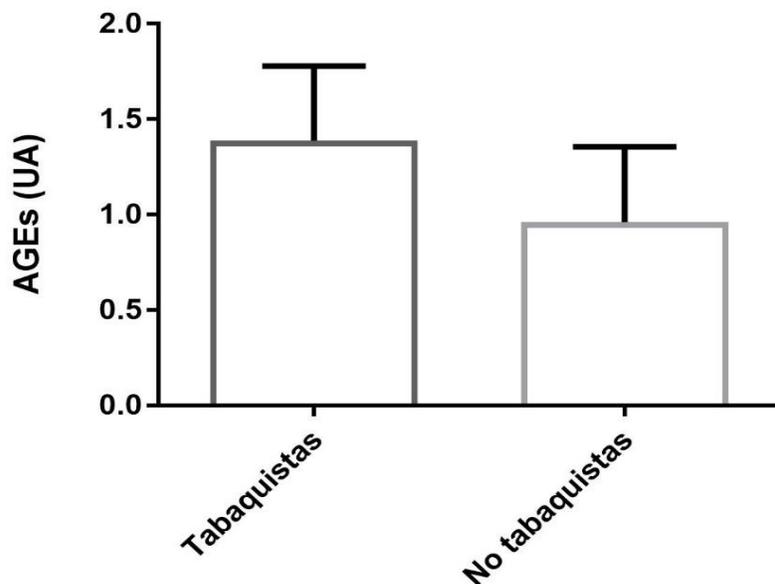
La edad promedio para el grupo de casos fue de 69.6 años con un mínimo de 51 años y un máximo de 87 años, mientras que el grupo control presentó una edad promedio de 66.6 años con un mínimo de 50 años y un máximo de 89 años. El análisis estadístico exploratorio verificó la normalidad de ambos grupos mediante el test D'Agostino y Pearson, no existió diferencia estadística significativa en cuanto a la edad de los grupos $p= 0.2874$ (T test).

En cuanto a la distribución por sexos de los pacientes enrolados, en el grupo control (25) 71.4% pertenecieron al sexo femenino y (10) 28.6% al masculino, con una proporción de 2.5:1 mujeres por hombre y en el grupo de los casos (25) 89.3% femeninos y (3)10.7% masculinos con una proporción de 8.3:1 mujeres por hombre.

El análisis exploratorio y de normalidad no fue superado por la variable de tiempo de evolución del deterioro cognitivo $p= 0.0020$, se obtuvo una mediana de 5 años y un percentil 25% de 3 años, así como percentil 75% de 6 años.

El sedentarismo estuvo presente en 25 de los 28 pacientes caso, lo que representó un porcentaje del 89% del grupo de casos, el hábito tabáquico se encontró en 7 de los 35 controles con un índice promedio de 3.7 paquete año, con un porcentaje del 20% y 7 de los 28 casos con un porcentaje del 25% y un índice promedio de 3.9 paquete año. Así mismo se reportó alcoholismo mayor a 6 onzas por semana en los 7 pacientes casos con un porcentaje correspondiente al 25% de los casos.

Gráfico 1. Relación entre los niveles de AGE´s y la presencia de tabaquismo.



Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

Al analizar el resultado de la cantidad de AGE´s con hábitos como el tabaquismo, que es un factor reconocido de estrés oxidativo, fueron identificados valores que en forma evidente eran superiores al comportamiento promedio de cada grupo, estos datos fueron examinados y correspondieron a los pacientes con hábito tabáquico, lo que obligo a estudiarlos de forma independiente, el **gráfico 1** evidencia mayor emisión en la medición de AGE´s en la piel de los tabaquistas con valores promedio mayores a 1.3 UA, mientras que en los no tabaquistas se distinguen valores promedio de emisión de AGE´s menor a 1.3 UA.

Tabla 1.1 Comorbilidades crónicas según sexo del grupo de casos.

Comorbilidad	Masculino	Femenino	Total
HTA	(2) 7.1%	(9) 32.1%	(11) 39.2 %
DM2	(1) 3.6%	(2) 7.1%	(3) 10.7%

HTA + DM2	(0) 0%	(2) 7.1%	(2) 7.1%
HTA + arritmia	(0) 0%	(1) 3.6%	(1) 3.6%
HTA + IRC	(0) 0%	(1) 3.6%	(1) 3.6%
Total:	N=(3)10.7%	N=(15) 53.5	N=(18) 64.2%

Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

Tabla 1.2 Comorbilidades diagnosticadas durante el estudio en pacientes casos según sexo.

Comorbilidad	Masculino	Femenino	Total
Dislipidemias	(1) 3.6%	(15) 53.6%	(16) 57.1%
Obesidad	(1) 3.6%	(9) 32.1%	(10) 35.7%
Total:	N=(2) 7.1%	N=(24) 85.7%	N=(26) 92.8%

Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

Las comorbilidades diagnosticadas previo al presente estudio en 18 pacientes del grupo caso, se distribuyeron de la siguiente manera: hipertensión arterial con un porcentaje de afectación del 39.2% de los casos, diabetes mellitus tipo 2 con un porcentaje del 10.7%, hipertensión arterial + diabetes mellitus tipo 2 con 7.1%, hipertensión arterial + arritmia 3.6% e hipertensión arterial + insuficiencia renal crónica controlada 3.6%. **Tabla 1.1**

Las comorbilidades que se diagnosticaron durante el estudio en 26 pacientes del grupo de casos se dividen en dislipidemias con un porcentaje del 57.1% y la obesidad según IMC en el 35.7% de los casos. **Tabla 1.2**

Tabla 2. Medicamentos empleados para tratamiento de patologías base en el grupo de casos según sexo.

Medicamentos	Masculino	Femenino	Total
Antihipertensivos	(2) 7.1%	(13) 46.4%	(15) 53.6%
Antihipertensivos + hipoglicemiantes	0 (0%)	(3) 10.7%	(3) 10.7%
Antihipertensivos + antiarrítmicos	0 (0%)	(2) 7.1%	(2) 7.1%
Hipoglicemiantes	0 (0%)	(2) 7.1%	(2) 7.1%

Hipoglicemiantes + antidepresivo tricíclico	0 (0%)	(1) 3.6%	(1) 3.6%
Total	N=(2) 7.1%	N=(21) 74.9%	N=(23) 82%

Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

Se indagó sobre la toma de medicamentos de uso regular en el grupo de casos obteniendo un porcentaje del 82.1% de pacientes medicados a la fecha, el inventario de fármacos utilizados fue distribuido en 5 categorías principales: antihipertensivos con 53.6%, antihipertensivos + hipoglicemiantes 10.7%, antihipertensivos + antiarritmicos 7.1%, hipoglicemiantes 7.1% e hipoglicemiantes + antidepresivo tricíclico 3.6%. **Tabla 2**

La glicemia en ayunas del grupo de casos con una distribución estadística normal fue en promedio de 87.4 mg/dl (CI 80.33 mg/dl- 94.48 mg/dl), mientras que en los 25 pacientes del grupo control fue una distribución siempre normal pero con promedio de 107.7 mg/dl (CI 100.8 mg/dl- 114.6 mg/dl). **Tablas 3 y 4**

Tabla 3. Niveles de glicemia en ayuno en el grupo de casos según sexo.

Glicemia casos	Masculino	Femenino	Total
Normal: 60-99 mg/dL	(2) 7.1%	(18) 64.3%	(20) 71.4%
Disglicemia: 100-125 mg/dL	(1) 3.6%	(6) 21.4%	(7) 25%
Hiperglicemia: ≥126 mg/dL	(0) 0%	(1) 3.6%	(1) 3.6%
Total:	N=(3) 10.7%	N=(25) 89.3%	N=(28) 100%

Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

El grupo casos presento una proporción mayor de pacientes en euglicemia con un 71.4%, seguido por 25% de disglucemia y 3.6% en hiperglicemia. **Tabla 3**

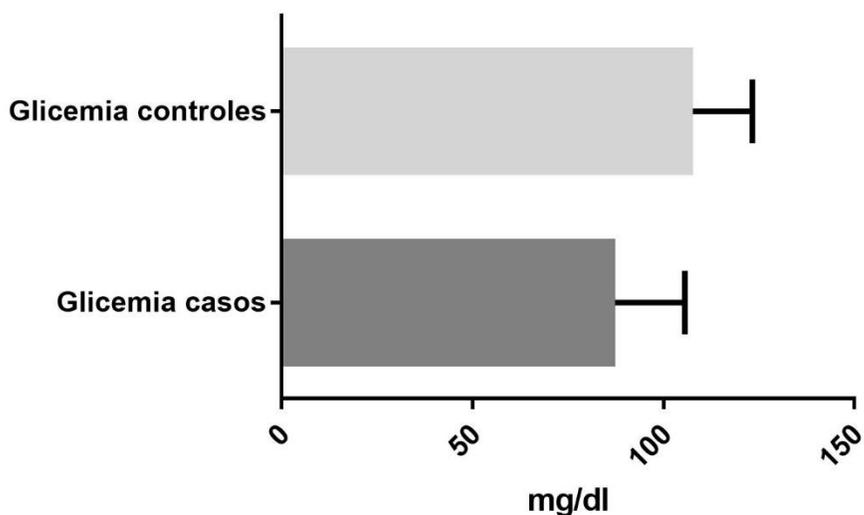
Tabla 4. Glicemia en ayunas para el grupo controles según sexo.

Glicemia controles	Masculino	Femenino	Total
Normal: 60-99 mg/dL	(1) 4%	(5) 20%	(6) 24%
Disglucemia: 100-125 mg/dL	(5) 20%	(10) 40%	(15) 60%
Hiperglicemia: ≥ 126 mg/dL	(2) 8%	(2) 8%	(4) 16%
Total	N=(8) 32%	N=(17) 68%	N=(25) 100%

Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

En el grupo control se encontró un número mayor de pacientes dentro de la clasificación de disglucemia con un 60%, seguidos por 24% dentro de los valores normales y 16% en estado de hiperglicemia, en pacientes que no se definen así mismos ni diabéticos ni hipertensos **Tabla 4**.

Gráfico 2. Comparación entre niveles de glicemia en ayunas de casos y controles.



Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

Los controles “sanos” sin antecedentes patológicos y sin control médico presentaban mayores niveles de glicemia, mientras que en el grupo de los casos que llevaron controles médicos predominaba un estado euglicémico. **Gráfico 2**

Los valores de triglicéridos (no páramétricos) en el grupo de casos presentaron una mediana de 144.5 mg/dl con un percentil 25% de 133.5 mg/dl y percentil 75% de 173.3 mg/dl.

Tabla 5. Valores de triglicéridos en ayunas del grupo de casos según sexo.

Triglicéridos	Masculino	Femenino	Total
Normal: < 150 mg/dL	(2) 7.1%	(16) 57.1%	(18) 64.2%
Límite superior: 150-199 mg/dL	(0) 0%	(5) 17.9%	(5) 17.9%
Total	N=(2) 7.1%	N=(21) 75%	N=(23) 82.1%

Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

Un porcentaje de 64.2% presentó niveles normales de triglicéridos y 17.9% valores en el límite superior. Ningún caso presentó hipertriglicéridemia. **Tabla 5**

El colesterol total sérico en promedio con una distribución normal presentó un valor de 195.5 mg/dl (CI 180.4 mg/dl- 210.6 mg/dl).

Tabla 6. Colesterol total en ayunas del grupo de casos según sexo.

Colesterol total	Masculino	Femenino	Total
Normal: menos de 200 mg/dl.	(2) 7.1%	(13) 46.4%	(15) 53.5%

Límite superior: 200-239 mg/dl.	(1) 3.6%	(8) 28.6%	(9) 32.2%
Total:	N=(3) 10.7%	N=(21) 75%	N=(24) 85.7%

Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

Un porcentaje de 53.5% tuvo valores catalogados como normales, mientras que un 32.2% presentó valores en el límite superior, sin presentar ningún caso de hipercolesterolemia. **Tabla 6**

Los valores de la lipoproteína de alta densidad (HDL) fueron registrados en 23 de los 28 casos, normalmente distribuidos con un promedio de 51.22 mg/dl (CI 44.43 mg/dl- 58 mg/dl).

Tabla 7. Niveles de HDL en ayunas en grupo de casos según sexo.

HDL	Masculino	Femenino	Total
Normal: más de 60 mg/dl.	(3) 13%	(6) 26.1%	(9) 39.1%
Bajo: menos de 40 mg/dl hombres y menos de 50 mg/dl mujeres.	(0) 0%	(14) 60.9%	(14) 60.9%
Total:	N=(3) 13%	N=(20) 87%	N=(23) 100%

Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

El 60.9% de los casos tuvo valores por debajo de los deseables mientras que el 39.1% presentó niveles fisiológicos. **Tabla 7**

Los niveles de LDL exhibieron en 23 de los 28 casos una mediana de 101 mg/dl, con un percentil 25% de 76 mg/dl y un percentil 75% de 115 mg/dl.

Tabla 8. LDL sérico en ayunas en grupo de casos según sexo.

LDL	Masculino	Femenino	Total
Normal: menos de 100 mg/dl.	(3) 13%	(16) 69.6%	(19) 82.6%
Límite superior: 130-159 mg/dl.	(0) 0%	(1) 4.4%	(1) 4.3%
Alto: 160-189 mg/dl.	(0) 0%	(2) 8.7%	(2) 8.7%
Muy alto: mayor o igual a 190 mg/dl.	(0) 0%	(1) 4.3%	(1) 4.3%
Total	N=(3) 13%	N= (20) 87%	N=(23) 100%

Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

Se encontró un (19) 82.6% perteneciente a la clasificación normal, (1) 4.3% en el límite superior, (2) 8.7% alto y (1) 4.3% muy alto dentro de los casos enrolados y que contaban con registro de niveles de LDL. **Tabla 8.**

La creatinina sérica en los 28 casos obtuvo un valor promedio de 0.91 mg/dl (CI 0.84 mg/dl- 0.98 mg/dl). 96.4% de los pacientes entraron en la clasificación de “normales” mientras que solo 1 exhibió valores por encima de la normalidad.

Tabla 9. Creatinina sérica en grupo de casos según sexo.

Creatinina sérica	Masculino	Femenino	Total
Normal: Hombres de 0.8 a 1.3 mg/dl y mujeres 0.6 a 1 mg/dl.	(3) 10.7%	(24) 85.7%	(27) 96.4%
Alto: Hombres mayor de 1.3 mg/dl. Mujer mayor de 1 mg/dl.	(0) 0%	(1) 3.6%	(1) 3.6%

Total:	N=(3) 10.7%	N=(25) 89.3%	N= (28) 100%
---------------	------------------------------	-------------------------------	-------------------------------

Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

Tabla 10. Nitrógeno ureico en sangre de grupo de casos según sexo.

Nitrógeno ureico sérico	Masculino	Femenino	Total
Normal: entre 7-20 mg/dl.	(3) 10.7%	(25) 89.3%	(28) 100%
Anormal: menor de 7 mg/dl o mayor de 20 mg/dl	(0) 0%	(0) 0%	(0) 0%
Total:	N=(3) 10.7%	N=(25) 89.3%	N=(28) 100%

Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

El índice de masa corporal promedio para el grupo de casos fue de 26.54 kg/cm² (CI 24.59- 28.49) aprobando el test de normalidad.

Tabla 11. El índice de masa corporal en pacientes del grupo de casos según sexo.

IMC en Kg/cm²	Masculino	Femenino	Total
Desnutrición: <18.5	(0) 0%	(0) 0%	(0) 0%
Normal:18.5-24.9	(1) 3.6%	(9) 32.1%	(10) 35.7%
Sobrepeso: 25- 29.9	(1) 3.6%	(7) 25%	(8) 28.6%
Obesidad: >30	(1) 3.6%	(9) 32.1%	(10) 35.7%
Total:	N=(3) 10.8%	N=(25) 89.2%	N=(28) 100%

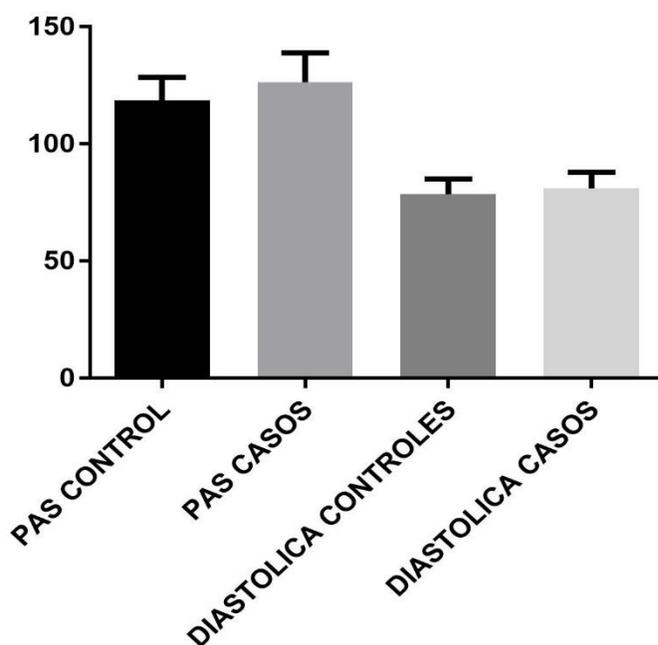
Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

Dentro de la clasificación de IMC, el 35.7% de los pacientes del grupo de casos fue clasificado como normal, valor porcentual equiparado para la categoría de obesidad, el sobrepeso con 28.6% y desnutrición en el 0%. **Tabla 11.**

Los niveles de presión arterial sistólica y diastólica se registraron para los grupos investigados en el **gráfico 3**. Las presiones arteriales sistólicas aprobando el test de normalidad para el grupo control presentaron un valor promedio de 118.6 mmHg (CI 115.1 mmHg- 122 mmHg) mientras que para el grupo caso fue de 126.4 mmHg (CI 121.6 mmHg- 131.3 mmHg), la comparación encontró una diferencia estadísticamente significativa al ser analizados mediante la prueba T ($p=0.0076$).

Las presiones arteriales diastólicas presentaron un promedio de 78.57 mmHg (CI 76.34 mmHg- 80.8 mmHg) para el grupo control y un promedio de 81.07 mmHg (CI 78.41 mmHg- 83.73 mmHg) para los casos, el análisis estadístico con la prueba T no identificó diferencia entre los grupos ($p= 0.1432$).

Gráfico 3. Presión arterial sistólica/diastólica-casos y controles



Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

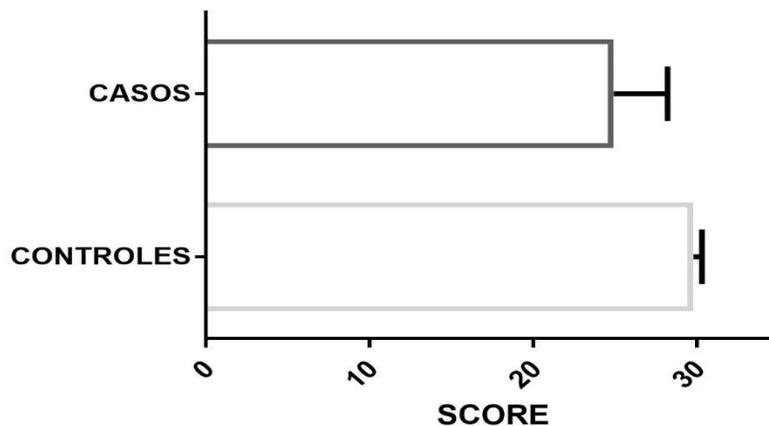
En cuanto a los hallazgos radiológicos 5 pacientes de los 28 del grupo de casos contaban con TAC cerebral sin contraste cuyos resultados indicaban atrofia cerebral.

Caracterización de pruebas psicométricas.

Para la detección de deterioro neurológico se aplicaron escalas psicométricas tales como el Minimental State Exam y el MoCa Test.

El análisis de los puntajes del MoCa test incluyó a 33 de los 35 controles puesto que los 2 restantes no cumplieron con el criterio de escolaridad para su ejecución y 12 pacientes del grupo de casos, bajo este escenario fueron sometidos a la prueba MMSE 2 pacientes del grupo control y 28 del grupo de casos.

Gráfico 4. Resultados de MoCa test en el grupo de casos y de controles.



Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

La comparación del puntaje obtenido en el MoCa test muestra diferencias estadísticamente significativas $p < 0.0001$ (Mann Whitney test), en donde el score promedio para el grupo de controles fue de 29.78 puntos y 24.92 puntos promedio para el grupo de los casos. **Gráfico 4**

El Mini Mental State Examination test fue ejecutado por la totalidad de los casos y por los 2 controles que no pudieron realizar el MoCa test por motivos de escolaridad baja. En los casos hubo un promedio de 20.46 puntos (CI de 17.68 puntos- 23.25 puntos), mientras que los 2 controles presentaron puntajes de 26 y 27 puntos respectivamente.

En base al score de MoCa test (mayor a 26 normal y menor a 26 anormal) y al score del MMSE (no deterioro cognitivo: 24-30 puntos, moderado deterioro cognitivo: 18-23 puntos y severo deterioro cognitivo: 0-17 puntos), se clasificó al grado de deterioro cognitivo en los 28 pacientes caso en leve, moderado o severo. **Tabla 12**

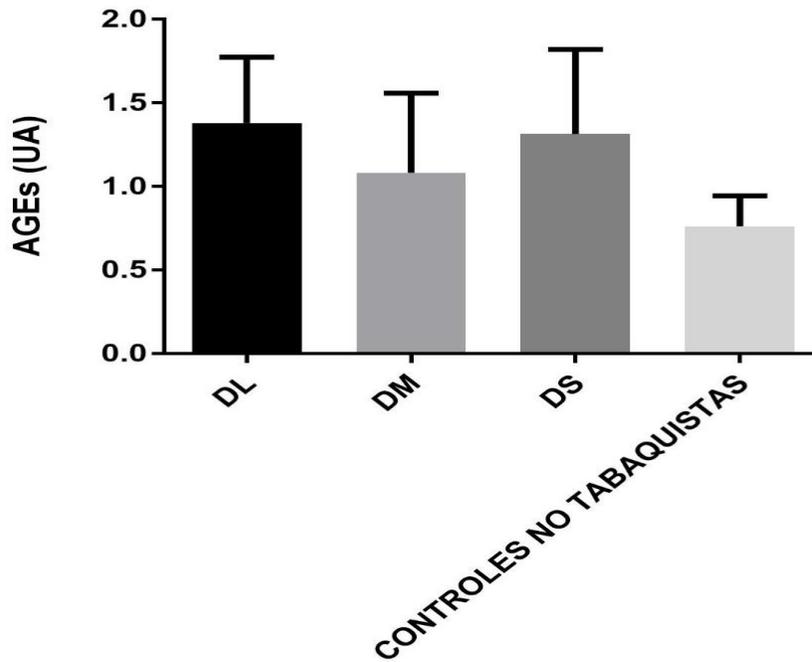
Tabla 12. Grado del deterioro cognitivo en pacientes del grupo de casos según sexo.

Deterioro cognitivo	Masculino	Femenino	Total
Leve	(3) 10.7%	(9) 32.1%	(12) 42.9%
Moderado	(0) 0%	(8) 28.6%	(8) 28.6%
Severo	(0) 0%	(8) 28.6%	(8) 28.6%
Total:	N=(3) 10.7%	N=(25) 89.3%	N=(28) 100%

Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

El (12) 42.9% del grupo de los casos presentó un deterioro cognitivo leve, mientras que un (8) 28.6% del grupo de casos presentó un grado de deterioro cognitivo moderado y un (8) 28.6% se clasificó como deterioro cognitivo severo. **Tabla 12**

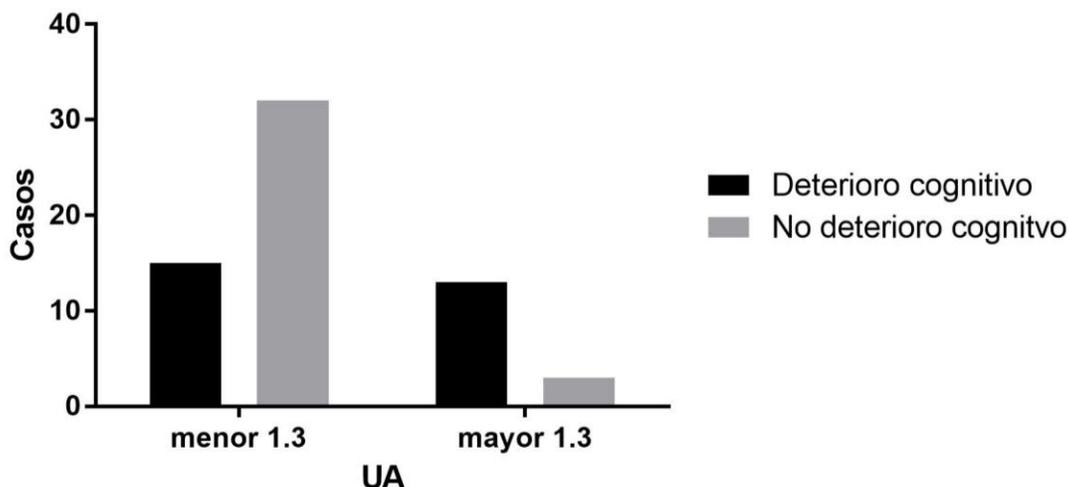
Gráfico 5. Relación entre niveles de AGEs y el grado de deterioro cognitivo en el grupo de casos.



Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

Los tres niveles de deterioro no presentan diferencias estadísticamente significativas, sin embargo en el **gráfico 5** se observa como los 3 tipos de deterioro cognitivo presentan niveles de AGEs mayores a 1.3 UA, que al comparar con pacientes del grupo control no tabaquistas, estos últimos mostraron niveles inferiores al límite de 1.3 UA con $p=0.0012$.

Gráfico 6. Relación entre niveles de AGEs y casos con deterioro cognitivo y sin deterioro cognitivo.



Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

Se observó la existencia de una asociación estadísticamente significativa (test de Fisher) para los valores de AGEs arriba de 1.3 UA y la presencia de deterioro cognitivo con $p=0.0010$. **Gráfico 6.**

Tabla13. Subtipos de demencia en el grupo de casos según sexo.

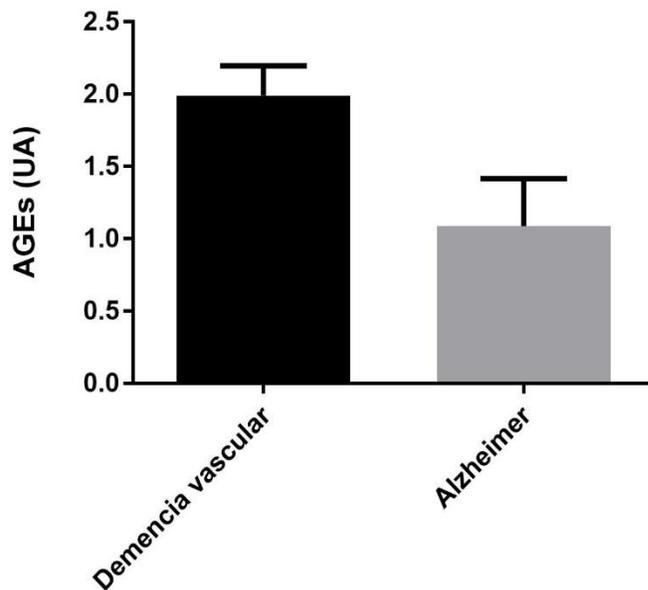
Demencia	Masculino	Femenino	Total N=8
Enfermedad alzheimer	(0) 0%	(6) 21.4 %	(6) 21.4 %
Demencia vascular	(0) 0%	(2) 7.1%	(2) 7.1%
Total:	N= 0	N= (8) 28.5%	N= (8) 28.5%

Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

En cuanto a demencia, se identificaron 8 casos de demencia, de los cuales 6 casos son de tipo Alzheimer y 2 del tipo de demencia vascular. Todos los casos (8) 28.5%

presentaron un grado de demencia, de los cuales (6) 21.4% eran enfermedad de Alzheimer y (2) 7.1% demencia vascular. **Tabla 13.**

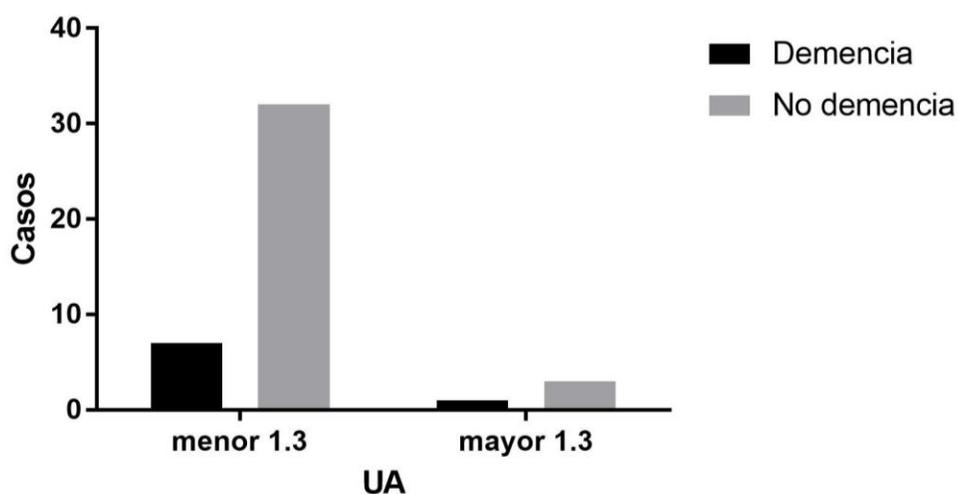
Gráfico 7. Relación entre niveles de AGEs y subtipo de demencia.



Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

En este grafico se encuentran valores mayores de AGEs en la demencia vascular (superiores a 1.3 UA), que en los casos de enfermedad de alzheimer aunque no hay una diferencia estadísticamente significativa. **Gráfico 7.**

Gráfico 8. Relación entre niveles de AGEs y casos con demencia y sin demencia.



Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

En el presente grafico no se observó asociación entre el subtipo de demencia y un nivel mayor de AGEs, así mismo se verificó que el puntaje de menor o mayor a 1.3 UA no es funcional para asociar demencia a AGEs, pero si la presencia de un deterioro cognitivo.

Gráfico 8

El test de Global Deterioration Scale realizado en los 28 casos, presento un promedio de 3.4 (CI de 2.9- 3.9 puntos) aprobando el test de normalidad estadística.

Tabla 14. GDS en el grupo de casos según sexo.

GDS	Masculino	Femenino	Total
Pre-demencia : 1-3 puntos	(3)10.7%	(17) 60.7%	(20) 71.4%
Demencia: 4-7 puntos	(0) 0%	(8) 28.6%	(8) 28.6%
Total:	N=(3)	N= (25)	N=28

Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

De los 28 casos el (20) 71.4% era compatible con pre-demencia y el (8) 28.6% era compatible con la clasificación demencia. **Tabla 14**

En cuanto a la escala de Activities of Daily Life ejecutada en los 28 casos, con una distribución estadística anormal, la mediana consistía de 3.5 puntos siendo el percentil 25% de 0 puntos y el percentil 75% de 8 puntos.

Tabla 15. ADL en pacientes del grupo de casos según sexo.

ADL	Masculino	Femenino	Total
Independientes	(2) 7.1%	(10) 35.7%	(12) 42.9%
Dependientes	(1) 3.6%	(15) 53.6%	(16) 57.1%
Total:	N=(3) 10.7%	N=(25) 89.3%	N= (28) 100%

Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

Esta escala evaluó la dependencia del paciente para llevar a cabo sus actividades diarias, con la cual encontramos que (16) 57.1% de los casos enrolados eran dependientes y (12) 42.9% independientes. **Tabla 15**

También se evaluó el estado afectivo de los casos por lo que se pasó la escala de Hamilton de ansiedad, identificándose una distribución normal con un promedio de 10.21 puntos, que corresponde al nivel leve de ansiedad (CI de 8.4- 12 puntos).

Tabla 16. Resultados de la escala de Hamilton de ansiedad del grupo de casos según sexo.

Ansiedad	Masculino	Femenino	Total
Normal: 0-5 puntos	(1) 3.6%	(3) 10.7%	(4) 14.3%
Ansiedad leve: 6-14 puntos	(2) 7.1%	(16) 57.1%	(18) 64.3%
Ansiedad moderada/grave: mayor o igual a 15 puntos.	(0) 0%	(6) 21.4 %	(6) 21.4%
Total:	N=(3) 10.7%	N=(25)89.3%	N=(28) 100%

Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

El 64.3%(18) de los casos presentó un estadio leve de ansiedad, mientras que el 21.4% (6) mostro ansiedad moderada/grave y el (4) 14.3% se encontró normal. **Tabla 16.**

Al ejecutar la escala de Hamilton de depresión, con una distribución anormal, se obtuvo una mediana de 6 puntos que corresponde a una ausencia del estado de depresión (categoría normal) con un percentil 25% 3.25 puntos y un percentil 75% de 8.75 puntos.

Tabla 17. Resultados de la escala de Hamilton de depresión en grupo de casos según sexo.

Depresión	Masculino	Femenino	Total
Normal: 0-7 puntos	(2) 7.1%	(17) 60.7%	(19) 67.8%
Leve:8-13 puntos	(1) 3.6%	(6) 57.1%	(7) 25%
Moderada:14-18 puntos	(0) 0%	(1) 3.6 %	(1) 3.6%
Grave: 19-22 puntos	(0)0%	(1) 3.6%	(1) 3.6%
Total:	N= (3) 10.7%	N=(25) 89.3%	N=(28) 100%

Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

El (19) 67.8% de los casos no presentaban depresión, (7) 25% mostraba el estadio leve y (2) 7.2% presentaban moderada y grave. **Tabla 17**

Tabla 18.1 Resumen comparativo de casos y controles.

Variable	Categoría	Grupo de casos (n=)	Grupo de controles (n=)	Total	Valor de P
MoCa	Mayor o igual a 26 puntos	5	35	40	p<0.0001
	Menor de 26 puntos	7	0	7	

AGEs en no tabaquistas	Menor a 1.3	15	15	30	P=0.2467
	Mayor a 1.3	6	13	19	
AGEs en tabaquistas	Menor a 1.3	3	0	3	P=0.1923
	Mayor a 1.3	4	7	11	

Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

Tabla 18.2. Resumen de distribución normal o anormal.

Variable	Grupo	Distribución normal/ anormal	Promedio/mediana	IC/Percentil	Valor de P
Glicemia	Casos	Normal	Promedio 87.4 mg/dl	(IC 80.33- 94.48 mg/dl)	p=0.0001
	Controles	Normal	Promedio 107.7 mg/dl	(IC 100.8- 114.6 mg/dl)	
PAS	Casos	Normal	Promedio 126.4 mmHg	(IC 121.6- 131.3 mmHg)	p=0.0076
	Controles	Normal	Promedio 118.6 mmHg	(IC 115.1- 122 mg/dl)	
PAD	Casos	Normal	Promedio 81.67 mmHg	(IC 78.41- 83.73 mmHg)	p= 0.1432
	Controles	Normal	Promedio 78.57 mmHg	(IC 76.34- 80.8 mmHg)	

Fuente: datos propios: Deterioro cognitivo y su asociación con productos finales de la glicación avanzada medidos por fotoluminiscencia in vivo no invasiva.

IV.II Discusión:

El estrés oxidativo ha sido implicado como un relevante mecanismo contribuyente en enfermedades neurológicas tales como demencia vascular (DV), enfermedad de Alzheimer (EA) y enfermedad de Parkinson, entre otras. En la EA particularmente, la formación de AGEs, oxidación de proteínas y ADN, así como la peroxidación de lípidos son los principales causantes (8). Bar et al, 2002 ha puntualizado el rol de los AGEs en la patología de EA, sugiriendo un involucramiento desde temprana edad con la acumulación principalmente de pentosidina y carboximetil-lisina (CML)(41). La pentosidina se ha encontrado en ovillos neurofibrilares y placas seniles (características de EA), pero no en células neuronales “saludables” aún por lo que se debe continuar investigando el rol de las moléculas de AGEs en la neuropatología(41). Se ha comprobado que la DV se asocia con apoptosis, igual que en EA, pero su fisiopatología está ligada a cambios vasculares, consecuencias de la deposición de AGEs en la pared vascular, como estrechez y oclusión, así como activación de monocitos y liberación de citoquinas.

El presente estudio evaluó la asociación entre la presencia de un tipo de deterioro cognitivo y/o subtipo de demencia en el grupo de casos, y los niveles de AGEs cuantificados en unidades arbitrarias por medio de la medición de autofluorescencia en piel, de pacientes que se presentaban a la consulta externa de neurología del HNSR con quejas subjetivas de memoria y con patologías de base controladas. Los pacientes pertenecientes al grupo control fueron seleccionados entre los familiares acompañantes de pacientes en la consulta externa del Hospital Nacional San Rafael se seleccionaron sujetos sanos sin antecedentes personales de HTA o DM2, lo cual se comprobaba con medición de presión arterial y evidencia de glicemia en ayunas (con la cual no todos los de este grupo contaban), así como la realización del test de MoCa; y si estos presentaban baja escolaridad, entonces se les proporcionaba el MMSE.

Para la medición no invasiva de fotoluminiscencia se encuentran patentes tales como el Auto Fluorescence Reader (AFR) que utiliza la emisión de fluoróforos del colágeno vinculado en la piel de la cara interna del antebrazo y en la región tibial con una fuente

de excitación luminiscente de 300-420 nm, para establecer niveles de AGEs en unidades arbitrarias (AU)(42). Este método de medición ya ha sido realizado en el dedo pulgar de pacientes en otros estudios, puesto a que los cambios en la intensidad de emisión se ven influenciados por el fototipo de piel, el envejecimiento y el área anatómica del muestreo, así como los diferentes tipos de hemoglobina y melanina existentes(40). Por lo que se pueden atribuir las diferencias encontradas a favorecer la medición en la palma de la mano y pulpejo de los dedos con una mayor penetración y capacidad de excitación para captar la emisión de luz.

En el presente estudio los valores de AGEs circulantes fueron expresados en UA y facilitados por el equipo de física de la Universidad de El Salvador.

El límite normal y anormal de AGEs en UA para el presente trabajo de investigación fue establecido según el estudio llevado a cabo en Arabia Saudita por Ahmad et al. 2015, donde realizan mediciones de autofluorescencia no invasiva en pacientes con fototipo (Fitzpatrick) 3-4 y los comparan con mediciones obtenidas por estudios de Eslovaquia, Los países bajos y China, cuyos fototipos varían pero que muestran niveles de SAF similares, estos investigadores excluyeron a los fototipos 5 y 6 al contar con menor refractancia(40).

Demográficamente el 89.3% de casos y el 71.4% de controles eran del sexo femenino, lo cual concuerda con los factores de riesgo encontrados en enfermedades neurológicas degenerativas como lo son la enfermedad de Alzheimer y demencia vascular, entre otras(13). Así mismo, 28.5% de los casos de demencia encontrados pertenecían al sexo femenino.

En cuanto a la edad, en el grupo control, el promedio fue de 69.6 años, mientras que en los casos fue de 66.6 años. Esta edad corresponde a lo que diversos estudios afirman, sobre la sexta a séptima década de la vida siendo el inicio de deterioro cognitivo y su consecuente o posible evolución a demencia(13,43).

Tanto casos y controles presentaban registros de glicemia en ayunas, donde se encontró que había un mayor estado euglicémico en casos que controles, lo cual puede explicarse

por el estricto control médico de las patologías de base, mientras que los controles que se presumen sanos, no consultan y por lo mismo desconocen su estado de salud.

Dentro de la comparación de presión arterial sistólica y diastólica en casos y controles, hay un ligero aumento en ambas presiones en el grupo de casos, que en el grupo de controles, lo cual se razona con la rigidez de las paredes de los vasos involucrados en la hipertensión arterial y cardiopatías, ocasionada por acúmulos de productos del estrés oxidativo metabólico que los mismos AGE´s pudiesen causar.

En cuanto al resto del perfil bioquímico de los pacientes del grupo de casos, se realizó el diagnóstico de dislipidemias en 15 casos, tomando en cuenta los niveles de TG, colesterol total, HDL, y LDL. No encontrando asociación de ellos con AGE´s en este pool de pacientes. Sin embargo, se reconoce a los estados hiperlipidemicos como fuentes de AGE´s y con una muestra mayor de pacientes se esperarían mejores y resultados más factibles.

Las 6 escalas neuropsicológicas que se ejecutaron para cada paciente del grupo caso, presentaban como objetivo el diagnóstico de un tipo de deterioro cognitivo y/o subtipo de demencia, así como valorar su independencia para realizar actividades diarias (56.7% dependientes). Dentro de estas estaban incluidas las escalas de Hamilton para depresión y ansiedad, con las cuales se denota ansiedad leve en el 64.3% de los casos y la ausencia de depresión clínica, relevante como para descartar deterioro cognitivo en estos pacientes; ya que un estado moderado/ grave de ansiedad o depresión pudiesen clínicamente manifestarse con quejas subjetivas de memoria(1).

El MoCa test evalúa dominios cognitivos como atención y concentración, funciones ejecutivas, memoria, lenguaje, habilidades visuoestructurales, pensamiento conceptual, cálculo y orientación; por lo que requiere cierto grado de escolaridad que no todos los pacientes cumplieron. (15) Sin embargo se realizó una asociación entre los puntajes obtenidos en MoCa test de sujetos sanos sin quejas subjetivas de memoria y en pacientes con sospecha de deterioro cognitivo, encontrando puntajes más bajos en los pacientes del grupo caso.

La asociación entre niveles de AGEs con deterioro cognitivo en un principio estuvieron alterados por la presencia del grupo de tabaquistas en ambos grupos los cuales exhiben niveles elevados de AGEs en condiciones normales; el tabaco ha comprobado ser una fuente exógena importante de AGEs. Además, se encontró una asociación estadísticamente significativa $p=0.0010$ entre el diagnóstico de deterioro cognitivo en general y un nivel de AGEs mayor a 1.3 UA. Por otro lado no existió asociación estadísticamente significativa entre los subtipos de demencia y los niveles de AGEs específicamente. Es de destacar que los 2 casos de demencia vascular presentaban valores de AGEs mayores que los 6 casos de enfermedad de Alzheimer, lo cual podría corresponder a la teoría sobre la fisiopatología de la demencia vascular, y como, el acumulo de AGEs en las paredes vasculares ocasionan un estado pro inflamatorio y que a la vez por medio de la peroxidación de lípidos, están presentes en la neuropatología degenerativa(9) (44).

Bar et al. en Alemania 2003, realizaron mediciones de AGEs por ELISA sérico y en líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con demencia vascular o enfermedad de Alzheimer, encontraron en pacientes con EA una acumulación relativamente selectiva de CML en LCR, mas sin embargo no de pentosidina (la molécula principal cuantificada en el presente estudio por su estado de mayor fluorescencia en piel)(41). No encontraron una relación entre la severidad de la demencia y los niveles de AGEs por la muestra pequeña de su población, lo cual a la vez se correlaciona al presente trabajo. En los casos de demencia vascular se encontraron concentraciones de pentosidina en el LCR elevadas significativamente, sin cambios en los niveles de CML. Al ser evidente el incremento de pentosidina en DV tanto en suero como en LCR, no se puede excluir que los hallazgos reflejan una patología vascular, no específica para el LCR, por lo que se deberían realizar más estudios para localizar la formación de pentosidina en neuronas y/o en la pared vascular en DV(41). Por esto es imprescindible agregar que cambios en la pared vascular en DV influyen en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, que conlleva a cambios en el LCR y suero.

Los productos de AGEs presentan mecanismos heterogéneos y diferentes sitios de formación y dependen en el estrés oxidativo y otros factores, por ejemplo, la expresión

de CML relacionada a la edad se encuentra en neuronas, mientras que la pentosidina relacionada a la edad, se ha encontrado en vasos(41) (45). Enfermedades vasculares se acompañan frecuentemente de dislipidemias, tabaquismo e intolerancia a la glucosa por lo que es posible que la secuencia de la enfermedad neurodegenerativa favorezca a la formación de pentosidina más que a la de CML.

IV.II Conclusiones:

1. El presente estudio es de los primeros esfuerzos a nivel nacional en aplicar aspectos moleculares, en este caso el reflejo de estrés oxidativo a través de la medición no invasiva por espectrofluoroscopia y relacionarlos con enfermedades de carácter neurodegenerativo como en el deterioro cognitivo y en la demencia.
2. El 89.3% de los casos diagnosticados con grados leves a moderados de deterioro cognitivo y el (8) 100% de casos de demencia encontrados independientemente del subtipo, pertenecían al sexo femenino.
3. La edad promedio para los casos era de 66.6 años del grupo de deterioro cognitivo y de demencia, congruente con estudios que demuestran inicio del deterioro cognitivo de la sexta a séptima década de la vida.
4. Se encontró una significativa prevalencia de dislipidemias (53.6%) y obesidad (35.7%) en pacientes con deterioro cognitivo, lo que puede apuntar al aporte de AGE's endógenos, aun en control médico.
5. Tal cual otras revisiones se documentó que los tabaquistas enrolados, independientemente presentaran deterioro cognitivo, contaban con niveles de AGE's mayores a los pacientes no tabaquistas.
6. Se observaron mayores niveles de AGE's en pacientes con deterioro cognitivo presente, que en pacientes sanos no tabaquistas pertenecientes al grupo control.

7. No se identificó relación entre el nivel de AGE's y el grado de deterioro cognitivo.
8. Se demostró una mayor relación entre el subtipo de demencia vascular y niveles de AGE's en punto de corte mayor a 1.3 UA, que con el subtipo de enfermedad de Alzheimer.

IV.III Recomendaciones:

1. Realizar estudios con poblaciones mayores para determinar la variabilidad de los valores de AGES según parámetros que puedan influir en el resultado como el foto tipo de piel según la categorización de Fitzpatrick y la edad, que puedan influenciar en el resultado de la captación del valor de la emisión de productos finales de la glicación avanzada en la población salvadoreña, para tener valores de referencia propios.
2. Realizar la validación del espectro fluoroscopia medidor de AGE's en piel, al comparar resultados con el método estándar como la detección sérica por pruebas de ELISA; así como mediciones en diferentes sitios anatómicos ya investigados que son aptos para medir la refractancia de la espectro fluorescencia, para determinar variabilidad y replicabilidad de los resultados.
3. Realizar estudios de cohorte con poblaciones más amplias en hospitales del segundo y tercer nivel, en pacientes con demencia en diferentes etapas de deterioro, con múltiples mediciones de AGES en piel según su evolución y comparar con pruebas de ELISA en suero, realizando análisis multivariado para determinar relaciones.

IV.IV Limitaciones:

1. No se cuenta con datos de referencia en población salvadoreña de valores de AGE's medidos por espectro fluorescencia, así como estudios que determinen influencia de factores como foto tipo de piel (Fitzpatrick), edad y otros factores que puedan influir en la detección.
2. El aparato medidor de AGE's construido por físicos de la Universidad Nacional de El Salvador, no se encuentra aún validado ni se ha comparado con el "gold estándar".
3. La mayoría de los pacientes no contaban con neuroimagen (idealmente Resonancia Magnética cerebral), u otros estudios, que permitiera una mejor caracterización de la etiología de la demencia.
4. El tiempo real disponible para la recolección de datos de los estudiantes del proceso de tesis.
5. Las limitantes económicas y tecnológicas para realizar las comparaciones del aparato medidor con el gold standard.

ANEXOS

Anexo 1. Escala de Montreal Cognitive Assessment (MoCA). (46)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) (EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

NOMBRE:
Nivel de estudios:
Sexo:

Fecha de nacimiento:
FECHA:

VISUOESPACIAL / EJECUTIVA							Puntos	
		Copiar el cubo					Dibujar un reloj (Once y diez) (3 puntos)	[] /5
[]		[]						
IDENTIFICACIÓN []		[]		[]			/3	
MEMORIA	Lea la lista de palabras. el paciente debe repetirle. Haga dos intentos. Recuerdézalas 5 minutos más tarde.	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Sin puntos	
	1er intento							
	2º intento							
ATENCIÓN	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	
LENGUAJE	Repetir: El gato se escondió bajo el sofá cuando los perros entraron 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 "F" en 1 min. [] _____ (N ≥ 11 palabras)						/1	
ABSTRACCIÓN	Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta [] tren-bicicleta [] reloj-regla						/2	
RECUERDO DIFERIDO	Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente	
	[]	[]	[]	[]	[]	[]		
Optativo	Pista de categoría							
	Pista elección múltiple							
ORIENTACIÓN	[] Día del mes (fecha)	[] Mes	[] Año	[] Día de la semana	[] Lugar	[] Localidad	/6	
© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004 www.mocatest.org						Normal ≥ 26 / 30	TOTAL _____ /30 Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios	

Anexo 3. Escala de Lawton y Brody Instrumental Activities of Daily Living (IADL). (17)

Escala de actividades de la vida diaria instrumental- Lawton		M	F
Capacidad para usar el teléfono	<ul style="list-style-type: none"> - Utiliza el teléfono por iniciativa propia - Es capaz de marcar bien algunos números familiares - Es capaz de contestar el teléfono, pero no de marcar - No utiliza el teléfono 	1 1 1 0	1 1 1 0
Compras	<ul style="list-style-type: none"> - Realiza independientemente las compras necesarias - Realiza independientemente pequeñas compras - Necesita ir acompañado para realizar cualquier compra - Totalmente incapaz de comprar 	1 0 0 0	1 0 0 0
Preparación de la comida	<ul style="list-style-type: none"> - Organiza, prepara y sirve las comidas por sí solo adecuadamente - Prepara adecuadamente las comidas, si se le proporcionan los ingredientes - Prepara, calienta y sirve las comidas, pero no sigue una dieta adecuada - Necesita que le preparen y sirvan las comidas 		1 0 0 0
Cuidado de la casa	<ul style="list-style-type: none"> - Mantiene solo la casa o con ayuda ocasional para trabajos pesados - Realiza tareas ligeras, como lavar platos o hacer las camas - Realiza tareas ligeras, pero no puede mantener un adecuado nivel de limpieza - Necesita ayuda en todas las labores de la casa - No participa en ninguna labor de la casa 		1 1 1 1 0
Lavado de ropa	<ul style="list-style-type: none"> - Lava por sí sola toda su ropa - Lava por sí sola prendas pequeñas - Todo el lavado de ropa debe ser realizado por otra persona 		1 1 0
Uso de medios de transporte	<ul style="list-style-type: none"> - Viaja solo en transporte público o conduce con su propio coche - Es capaz de tomar un taxi, pero no usa otro medio de transporte - Viaja en transporte público, cuando va acompañado de otra persona - Utiliza el taxi o el automóvil, pero solo con ayuda de otros - No viaja en absoluto 	1 1 1 0 0	1 1 1 0 0
Responsabilidad respecto a su medicación	<ul style="list-style-type: none"> - Es capaz de tomar su medicación a la hora y dosis correctas - Toma su medicación si la dosis está previamente preparada - No es capaz de administrarse su medicación 	1 0 0	1 0 0
Manejo de asuntos económicos	<ul style="list-style-type: none"> - Se encarga de sus asuntos económicos por sí solo - Realiza las compras de cada día pero necesita ayuda en las grandes compras y bancos - Incapaz de manejar dinero 	1 1 0	1 1 0

Anexo 4. Escala de Hamilton de depresión.

Escala de Hamilton para la Depresión (validada por Ramos-Brieva y cols¹²⁴)

Items	Criterios operativos de valoración
1. Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, intensidad)	<ul style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado 2. Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente 3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz y la tendencia al llanto 4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea
2. Sensación de culpabilidad	<ul style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Se culpa a sí mismos, cree haber decepcionado a la gente 2. Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones 3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad 4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras
3. Suicidio	<ul style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida 2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse 3. Ideas de suicidio o amenazas 4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio se califica 4)
4. Insomnio precoz	<ul style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo, más de media hora 2. Dificultades para dormirse cada noche
5. Insomnio medio	<ul style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche 2. Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se califica 2 (excepto si está justificada: orinar, tomar o dar medicación, etc.)
6. Insomnio tardío	<ul style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Se despierta a primeras horas de la madrugada pero vuelve a dormirse 2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama
7. Trabajo y actividades	<ul style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o acciones 2. Pérdida de interés en su actividad, acciones, o trabajo, anfetado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación 3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad 4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad
8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de la palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)	<ul style="list-style-type: none"> 0. Palabra y pensamiento normales 1. Ligero retraso en el diálogo 2. Evidente retraso en el diálogo 3. Diálogo difícil 4. Torpeza absoluta
9. Agitación	<ul style="list-style-type: none"> 0. Ninguna 1. "Juega" con sus manos, cabellos, etc. 2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, etc.
10. Ansiedad psíquica	<ul style="list-style-type: none"> 0. No hay dificultad 1. Tensión subjetiva e irritable 2. Preocupación por pequeñas cosas 3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla 4. Terrores expresados sin preguntarle

Continuación anexo 4. Escala de depresión de Hamilton.

Items	Criterios operativos de valoración
11. Ansiedad somática	<p>0. Ausente</p> <p>1. Ligera</p> <p>2. Moderada</p> <p>3. Grave</p> <p>4. Incapacitante</p> <p>Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gastrointestinales: boca seca, flatulencia, diarrea, eructos, retortijones - Cardiovasculares: palpitaciones, cefalalgias - Respiratorios: Hiperventilación suspiros - Frecuencia urinaria - Sudoración
12. Síntomas somáticos gastrointestinales	<p>0. Ninguno</p> <p>1. Pérdida de apetito, pero come sin necesidad de que estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen</p> <p>2. Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales</p>
13. Síntomas somáticos generales	<p>0. Ninguno</p> <p>1. Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad</p> <p>2. Cualquier síntoma bien definido se califica 2</p>
14. Síntomas genitales	<p>0. Ausente</p> <p>1. Débil</p> <p>2. Grave</p> <p>3. Incapacitante</p> <p>Síntomas como</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pérdida de la libido - Trastornos menstruales
15. Hipocondría	<p>0. No la hay</p> <p>1. Preocupado de sí mismo (corporalmente)</p> <p>2. Preocupado por su salud</p> <p>3. Se lamenta constantemente, solicita ayudas, etc.</p> <p>4. Ideas delirantes hipocondríacas</p>
16. Pérdida de peso (completar A o B)	<p>A. Según manifestaciones del paciente (primera evaluación)</p> <p>0. No hay pérdida de peso</p> <p>1. Probable Pérdida de peso asociada con la enfermedad actual</p> <p>2. Pérdida de peso definida (según el enfermo)</p> <p>B. Según pesaje hecho por el psiquiatra (evaluaciones siguientes)</p> <p>0. Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana</p> <p>1. Pérdida de peso de más de 500 g en una semana</p> <p>2. Pérdida de peso de más de 1 kg en una semana (por término medio)</p>
17. Insight (conciencia de enfermedad)	<p>0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo</p> <p>1. Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, etc.</p> <p>2. Niega que esté enfermo</p>

Tomado de: Ramos-Brieva J, Cordero Villafafila A. Validación de la versión castellana de la escala Hamilton para la depresión. Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines 1986;14:324-34).

Anexo 5. Escala de ansiedad de Hamilton. (16)

Escala de ansiedad de Hamilton					
Definición operativa de los ítems	Puntos				
1. <i>Humor ansioso</i> (inquietud, espera de lo peor, aprensión [anticipación temerosa], irritabilidad)	0	1	2	3	4
2. <i>Tensión</i> (sensación de tensión, fatigabilidad, imposibilidad de relajarse, llanto fácil, temblor, sensación de no poder quedarse en un lugar)	0	1	2	3	4
3. <i>Miedos</i> (a la oscuridad, a la gente desconocida, a quedarse solo, a los animales grandes, a las multitudes, etc.)	0	1	2	3	4
4. <i>Insomnio</i> (dificultad para conciliar el sueño, sueño interrumpido, sueño no satisfactorio con cansancio al despertar, malos sueños, pesadillas, terrores nocturnos)	0	1	2	3	4
5. <i>Funciones intelectuales</i> (dificultad de concentración, mala memoria)	0	1	2	3	4
6. <i>Humor deprimido</i> (falta de interés, no disfruta con sus pasatiempos, depresión, despertar precoz, variaciones del humor a lo largo del día)	0	1	2	3	4
7. <i>Síntomas somáticos generales (musculares)</i> (dolores y molestias musculares, rigidez muscular, sacudidas clónicas, rechinar de dientes, voz poco firme o insegura)	0	1	2	3	4
8. <i>Síntomas somáticos generales (sensoriales)</i> (zumbidos de oídos, visión borrosa, sofocos o escalofríos, sensación de debilidad, sensación de hormigueo)	0	1	2	3	4
9. <i>Síntomas cardiovasculares</i> (taquicardia, palpitaciones, dolores en el pecho, latidos vasculares, extrasístoles)	0	1	2	3	4
10. <i>Síntomas respiratorios</i> (peso en el pecho o sensación de opresión torácica, sensación de ahogo, suspiros, falta de aire)	0	1	2	3	4
11. <i>Síntomas gastrointestinales</i> (dificultad para tragar, meteorismo, dispepsia, dolor antes o después de comer, sensación de ardor, distensión abdominal, pirosis, náuseas, vómitos, sensación de estómago vacío, cólicos abdominales, borborigmos, diarrea, estreñimiento)	0	1	2	3	4
12. <i>Síntomas genitourinarios</i> (amenorrea, metrorragia, micciones frecuentes, urgencia de la micción, desarrollo de frigidez, eyaculación precoz, impotencia)	0	1	2	3	4
13. <i>Síntomas de sistema nervioso autónomo</i> (sequedad de boca, enrojecimiento, palidez, sudoración excesiva, vértigos, cefaleas de tensión, piloerección)	0	1	2	3	4
14. <i>Comportamiento durante la entrevista</i>	0	1	2	3	4
<ul style="list-style-type: none"> • General: el sujeto se muestra tenso, incómodo, con agitación nerviosa de las manos, se frota los dedos, aprieta los puños, inestabilidad, postura cambiante, temblor de manos, ceño fruncido, facies tensa, aumento del tono muscular, respiración jadeante, palidez facial • Fisiológico: traga saliva, eructa, taquicardia de reposo, frecuencia respiratoria superior a 20 resp./min, reflejos tendinosos vivos, temblor, dilatación pupilar, exoftalmia, mioclonias palpebrales 					

Consta de 14 ítems que evalúan los aspectos psíquicos, físicos y conductuales de la ansiedad. Heteroaplicada. La puntuación total se calcula sumando los puntos obtenidos en cada ítem. Ausente = 0, leve = 1, moderado = 2, grave = 3, muy incapacitante = 4.

Anexo 6. Escala del Deterioro Global (GDS).(20)

Estadio GDS	Estadio FAST y diagnóstico clínico	Características
GDS 1. Ausencia de alteración cognitiva	1. Adulto normal	Ausencia de dificultades objetivas o subjetivas
GDS 2. Defecto cognitivo muy leve	2. Adulto normal de edad	Quejas de pérdida de memoria. No se objetiva déficit en el examen clínico. Hay pleno conocimiento y valoración de la sintomatología
GDS 3. Defecto cognitivo leve	3. EA incipiente	<p>Primeros defectos claros Manifestación en una o más de estas áreas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Haberse perdido en un lugar no familiar • Evidencia de rendimiento laboral pobre • Dificultad incipiente para evocar nombres de persona • Tras la lectura retiene escaso material • Olvida la ubicación, pierde o coloca erróneamente objetos de valor • Escasa capacidad para recordar a personas nuevas que ha conocido • Disminución de la capacidad organizativa <p>Se observa evidencia objetiva de defectos de memoria únicamente en una entrevista intensiva.</p>
GDS 4. Defecto cognitivo moderado	4. EA leve	<p>Disminución de la capacidad para realizar tareas complejas Defectos claramente definidos en una entrevista clínica cuidadosa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conocimiento disminuido de acontecimientos actuales y recientes • El paciente puede presentar cierto déficit en el recuerdo de su historia personal. • Dificultad de concentración evidente en la sustracción seriada.

		<ul style="list-style-type: none"> • Capacidad disminuida para viajar, controlar su economía, etc. <p>Frecuentemente no hay defectos en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Orientación en tiempo y persona. • Reconocimiento de caras y personas familiares • Capacidad de viajar a lugares conocidos <p>La negación es el mecanismo de defensa predominante</p>
GDS 5. Defecto cognitivo moderadamente grave	5. EA moderada	El paciente no puede sobrevivir mucho tiempo sin alguna asistencia. Requiere asistencia para escoger su ropa. Es incapaz de recordar aspectos importantes de su vida cotidiana (dirección, teléfono, nombres de familiares). Es frecuente cierta desorientación en tiempo o en lugar. Dificultad para contar al revés desde 40 de 4 en 4 o desde 20 de 2 en 2. Sabe su nombre y generalmente el de su esposa e hijos.
GDS 6. Defecto cognitivo grave	6. EA moderada-grave	Se viste incorrectamente sin asistencia o indicaciones. Olvida a veces el nombre de su esposa de quien depende para vivir. Retiene algunos datos del pasado. Desorientación temporoespacial. Dificultad para contar de 10 en 10 en orden inverso o directo. Recuerda su nombre y diferencia los familiares de los desconocidos. Ritmo diurno frecuentemente alterado. Presenta cambios de la personalidad y la afectividad (delirio, síntomas obsesivos, ansiedad, agitación o agresividad y abulia cognoscitiva).
	6a	Se viste incorrectamente sin asistencia o indicaciones
	6b	Incapaz de bañarse correctamente
	6c	Incapaz de utilizar el váter
	6d	Incontinencia urinaria
	6e	Incontinencia fecal
GDS 7. Defecto cognitivo muy grave	7. EA grave	Pérdida progresiva de todas las capacidades verbales y motoras. Con frecuencia se observan signos neurológicos

Anexo 7. Criterios diagnósticos de demencia (13)

Criterios DSM-IV de demencia
A. Desarrollo de un déficit cognitivo múltiple caracterizado por:
1. Deterioro de memoria (incapacidad de aprender nueva información o de recordar la previamente aprendida)
2. Uno o más de los siguientes trastornos cognitivos: a. Afasia b. Apraxia c. Agnosia d. Alteración de las funciones superiores (contenido del pensamiento, abstracción, cálculo, juicio)
B. Los síntomas anteriores provocan un deterioro significativo en la relación social y/o laboral y representan un cambio importante respecto del nivel funcional previo
C. El deterioro no se explica exclusivamente por un cuadro confusional

Criterios CIE 10 DEMENCIA
1. Deterioro de la memoria: <ul style="list-style-type: none">• Alteración en la capacidad de registrar, almacenar y evocar información.• Pérdida de contenidos amnésicos relativos a la familia o al pasado
2. Deterioro del pensamiento y del razonamiento: <ul style="list-style-type: none">• Reducción del flujo de ideas• Deterioro en el proceso de almacenar información:<ul style="list-style-type: none">• Dificultad para prestar atención a más de un estímulo a la vez• Dificultad para cambiar el foco de atención
3. Interferencia en las actividades cotidianas
4. Nivel de conciencia normal, sin excluir la posibilidad de alteraciones episódicas
5. Las deficiencias se hallan presentes por al menos 6 meses.

Anexo 8. Criterios diagnósticos de Enfermedad de Alzheimer. (13)

Criterios diagnósticos DSMIV Demencia Tipo Alzheimer
A. La presencia de los múltiples déficit cognoscitivos se manifiesta por: 1. deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente). 2. una (o más) de las siguientes alteraciones cognoscitivas: (a) afasia (alteración del lenguaje). (b) apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la función motora está intacta). (c) agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos, a pesar de que la función sensorial está intacta).

(d) alteración de la ejecución (p. ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción).
B. El déficit cognoscitivo en cada uno de los criterios A1 y A2 provoca un deterioro significativo de la actividad laboral o social y representan una reducción importante del nivel previo de actividad.
C. El curso se caracteriza por un inicio gradual y un deterioro cognoscitivo continuo.
D. Los déficit cognoscitivos de los Criterios A1 y A2 no se deben a ninguno de los siguientes factores: <ol style="list-style-type: none"> 1. otras enfermedades del sistema nervioso central que provocan déficit de memoria y cognoscitivos (p. ej., enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia normotensa, tumor cerebral). 2. enfermedades sistémicas que pueden provocar demencia (p. ej., hipotiroidismo, deficiencia de ácido fólico, vitamina B2 y niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por VIH). 3. enfermedades inducidas por sustancias.
E. El déficit no aparece exclusivamente en el transcurso de un delirium.
F. La alteración no se explica mejor por la presencia de otro trastorno del Eje I (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

Anexo 9. Criterios diagnósticos Demencias por Cuerpos de Lewy. (30)

A. Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.
B. El trastorno presenta un inicio insidioso y una progresión gradual.
C. El trastorno cumple una combinación de características diagnósticas esenciales y características diagnósticas sugestivas de un trastorno neurocognitivo probable o posible con cuerpos de lewy. Se diagnostica un trastorno neurocognitivo mayor o leve probable, con cuerpos de lewy cuando el individuo presenta dos características esenciales o una característica sugestiva y una o más características esenciales. Se diagnostica un trastorno neurocognitivo mayor o leve posible, con cuerpos de Lewy cuando el individuo presenta solamente una característica esencial o una o más características sugestivas. <ol style="list-style-type: none"> 1. Características diagnósticas esenciales: <ol style="list-style-type: none"> A. Cognición fluctuante con variaciones pronunciadas de la atención y el estado de alerta. B. Alucinaciones visuales recurrentes bien informadas y detalladas. C. Características espontáneas de parkinsonismo, con inicio posterior a la evolución del declive cognitivo. 2. Características diagnósticas sugestivas: <ol style="list-style-type: none"> A. Cumple con los criterios de trastorno del comportamiento del sueño REM. B. Sensibilidad neuroléptica grave.
C. La alteración no se explica mejor por una enfermedad cerebrovascular, otra enfermedad neurodegenerativa, los efectos de trastorno neurocognitivo vascular mayor o leve, una sustancia o algún trastorno mental, neurológico o sistémico.

Anexo 10. Criterios diagnósticos Demencia Vascular. (13)

Criterios Diagnósticos DSMIV Demencia Vascular
1. Deterioro de la memoria a corto y largo plazo.
2.- Una o más de las siguientes alteraciones cognitivas <ul style="list-style-type: none">• Afasia.• Apraxia.• Agnosia.• Deterioro de la función ejecutiva, por ejemplo de la planificación, la organización, la secuenciación o la abstracción.
3.- El cuadro produce un deterioro significativo en los planos laboral y/o social y supone un declive con respecto al estado previo del paciente.
4.- Presencia de signos y síntomas focales neurológicos como hiperreflexia, reflejos cutaneoplantares (RCP) en extensión, ataxia, fuerza disminuida en alguna extremidad o pruebas indicativas de enfermedad cerebrovascular.
5.- los déficits no aparecen exclusivamente en el curso de un delirium, aunque éste puede superponerse a la demencia.

Criterios NINDS-AIREN de demencia vascular, adaptación y traducción extraída de la GPC de la SEN, 2009.
I. Criterios obligatorios para diagnosticar demencia vascular probable: <ul style="list-style-type: none">a. Demencia: deterioro respecto al nivel previo de la memoria y al menos otras dos funciones cognitivas (orientación, atención, lenguaje, funciones visuoespaciales, funciones ejecutivas, control motor, praxias), suficiente como para interferir en las actividades diarias (independientemente de lo que interfieran las deficiencias físicas). Se excluyen pacientes con alteración del nivel de conciencia, síndrome confusional agudo, psicosis, afasia intensa o alteración sensitivomotora notable que impidan la objetivación adecuada de las alteraciones neuropsicológicas. También se excluyen los pacientes con alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales (como la enfermedad de Alzheimer) que por sí mismas pudieran explicar las alteraciones cognitivas.b. Enfermedad cerebrovascular, demostrada a través de signos focales congruentes con ictus previo, con o sin relato de ictus previo, y evidencia de lesiones vasculares en la neuroimagen –TAC o RM– (infartos en territorios de arteria de gran calibre, o de una sola que afecta a localización estratégica para producir alteraciones cognitivas –circunvolución angular, tálamo, región frontobasal, territorios de arterias cerebrales anterior o posterior–, o infartos lacunares múltiples en ganglios basales y sustancia blanca subcortical o periventricular, o combinaciones de los anteriores).c. Relación entre los apartados 1 y 2, inferida a partir de una o más de las siguientes circunstancias: – Inicio de la demencia en los 3 meses siguientes a un ictus – Deterioro brusco de funciones cognitivas – Progresión fluctuante o escalonada de las alteraciones cognitivas.

<p>II. Aspectos compatibles con una demencia vascular probable:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Alteración de la marcha en fase temprana. b. Antecedente de inestabilidad y caídas frecuentes. c. Aparición precoz de aumento de la frecuencia de micción, urgencia urinaria u otras alteraciones del control vesical no explicables por un trastorno urológico. d. Parálisis pseudobulbar. e. Alteraciones en la personalidad o el estado de ánimo, abulia, depresión, labilidad emocional, y otras alteraciones subcorticales como enlentecimiento psicomotor y alteración de funciones ejecutivas.
<p>III. Aspectos que hacen incierto improbable el diagnóstico de demencia vascular:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Trastorno precoz de la memoria y empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas, sin que aparezcan en la neuroimagen lesiones cerebrales focales que lo expliquen. b. Ausencia de signos neurológicos focales aparte de las alteraciones cognitivas. c. Ausencia de lesiones cerebrovasculares en TAC o RM.
<p>IV. Criterios de demencia vascular posible:</p> <p>Demencia (según I.a), con signos neurológicos focales, en pacientes en los que no podemos disponer de neuroimagen confirmatoria, o en aquellos que no muestran una relación cronológica congruente entre los ictus y la demencia; también en pacientes con evidencia de enfermedad cerebrovascular, en los que la demencia tiene comienzo insidioso o evolución diferente de la esperada (mesetas prolongadas o mejorías)</p>
<p>V. Criterios de demencia vascular confirmada:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Criterios clínicos de demencia vascular probable. b. Evidencia histopatológica de enfermedad cerebrovascular, obtenida a través de biopsia o autopsia. c. Ausencia de más ovillos neurofibrilares y placas neuríticas de las esperadas por la edad. d. Ausencia de otras alteraciones clínicas o anatomopatológicas capaces de explicar la demencia.
<p>VI. Clasificación de la demencia vascular con finalidad investigadora:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Demencia vascular cortical – Demencia vascular subcortical – Enfermedad de Binswanger – Demencia talámica

Investigador	Título	Cargo	Institución	Teléfono
Dra. Susana Peña	Médico Neuróloga del HNSR	Asesora	UJMD/ HNSR	2523-9500
Br. Laura Martínez	Médico en Servicio Social	Investigadora	UJMD	7740-1118

Los productos de glicación avanzada son sustancias que pueden adquirirse en el consumo regular de alimentos cotidianos y los cuales predisponen a que alguien sano desarrolle problemas de azúcar en la sangre, enfermedad de los riñones y problemas de la memoria.

Es por eso que deseamos pedir su colaboración para que se le realice una medición de estas sustancias en piel por medio de una máquina que capta la luz emitida por estas sustancias , lo cual será realizado por una persona experta en el dedo pulgar de la mano que usted desee sin necesidad de pinchar.

El objetivo de la prueba para medir estas sustancias en la piel, es para valorarlas como predisponentes a enfermedades que se relacionen con problemas de memoria.

Se hace énfasis en que la realización de esta técnica no produce efectos adversos no deseados en su organismo en el corto y largo plazo y los datos obtenidos serán confidenciales y de uso oficial para los miembros del comité investigador. Por lo tanto pedimos su autorización mediante su firma para participar en el estudio y acceso a su expediente clínico, si usted está de acuerdo completando la siguiente hoja de datos, y se le solicita informar prontamente cualquier inquietud, inconformidad o deseo de no continuar durante el periodo de realización.

De antemano, muchas gracias por su participación
Atentamente,
Comité Investigador.

A. IDENTIFICACION DEL PACIENTE

Nombre: _____ Edad: _____

Documento de Identificación: _____

1. Yo, _____ Médico(s) responsable(s). Declaro que he informado detalladamente al paciente, aclarando sus dudas y dando a conocer riesgos y complicaciones de los procedimientos previamente descritos en la realización del estudio.

FIRMA: _____

DUI: _____

FECHA: _____

2. Yo, _____ Declaro que el médico me ha explicado de forma clara y concisa el propósito y técnica de los procedimientos a realizar durante el estudio así como sus riesgos y complicaciones, por lo que decido otorgar mi consentimiento para que el (los) doctor (es), y el personal auxiliar que ellos consideren los realicen.

FIRMA: _____

DUI: _____

FECHA: _____

BIBLIOGRAFÍAS

1. Favela Pérez EA, García González JJ, Lozano Ortega M de J, Manilla Aragón GE, Rivera Roldán MA, Sánchez Pérez JJ. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento del Deterioro cognoscitivo en el Adulto Mayor en el Primer Nivel de Atención. CENETEC. 2012;7–89.
2. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* enero de 2013;9(1):63–75.e2.
3. Rosselli M, Ardila A. La detección temprana de las demencias desde la perspectiva neuropsicológica. *Acta Neurol Colomb.* 2010;26(3):59–68.
4. Goldin A, Beckman J, Schmidt AM. Advanced Glycation End Products. *CirculationAHA.* el 5 de marzo de 2016;2006(114):597–605.
5. Luevano-Contreras C, Chapman-Novakofski K. Dietary Advanced Glycation End Products and Aging. *Nutrients.* el 13 de diciembre de 2010;2(12):1247–65.
6. Rajaobelina K, Cougnard-Gregoire A, Delcourt C, Gin H, Barberger-Gateau P, Rigalleau V. Autofluorescence of Skin Advanced Glycation End Products: Marker of Metabolic Memory in Elderly Population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* julio de 2015;70(7):841–6.
7. Ross GW, Bowen JD. The diagnosis and differential diagnosis of dementia. *Med Clin North Am.* mayo de 2002;86(3):455–76.
8. Sasaki N, Fukatsu R, Tsuzuki K, Hayashi Y, Yoshida T, Fujii N, et al. Advanced glycation end products in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Am J Pathol.* octubre de 1998;153(4):1149–55.
9. Grillo MA, Colombatto S. Advanced glycation end-products (AGEs): involvement in aging and in neurodegenerative diseases. *Amino Acids.* junio de 2008;35(1):29–36.
10. Kraepelin E. [100 years of psychiatry]. Vertex B Aires Argent. junio de 2010;21(91):317–20.
11. Tappen RM, Rosselli M, Engstrom G. Evaluation of the Functional Activities Questionnaire (FAQ) in cognitive screening across four American ethnic groups. *Clin Neuropsychol.* mayo de 2010;24(4):646–61.
12. Rosselli M, Ardila A. Deterioro cognitivo leve: Definición y clasificación. *Rev Neuropsicol Neuropsiquiatría Neurocienc.* Abril de 2012;12(1):151–62.
13. Abellán Vidal MT, Agüera Ortiz L, Aguilar Barbera M, Alcolea Rodríguez DA, Almenar Monfort C, Amer Ferre G, et al. Guía de Práctica Clínica sobre la Atención

Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias.
Agència D'Informació Avaluació Qual En Salut Catalunya. 2010;(2009):19–435.

14. Garcia-Ptacek S, Cavallin L, Kåreholt I, Kramberger MG, Winblad B, Jelic V, et al. Subjective Cognitive Impairment Subjects in Our Clinical Practice. *Dement Geriatr Cogn Disord EXTRA*. el 11 de noviembre de 2014;4(3):419–30.
15. Tsai J-C, Chen C-W, Chu H, Yang H-L, Chung M-H, Liao Y-M, et al. Comparing the Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of the Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination When Screening People for Mild Cognitive Impairment and Dementia in Chinese Population. *Arch Psychiatr Nurs*. agosto de 2016;30(4):486–91.
16. Molloy DW, Standish TI. A guide to the standardized Mini-Mental State Examination. *Int Psychogeriatr IPA*. 1997;9 Suppl 1:87-94-150.
17. Graf C. The Lawton instrumental activities of daily living scale. *Am J Nurs*. abril de 2008;108(4):52-62-63.
18. Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Ré R, Badia X, Baró E, et al. [Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales]. *Med Clínica*. el 13 de abril de 2002;118(13):493–9.
19. Ivanets NN, Kinkul'kina MA, Avdeeva TI, Sysoeva VP. [The possibility of using standardized self-report anxiety and depression scales in elderly patients: anxiety scales/questionnaires]. *Zhurnal Nevrol Psikiatrii Im SS Korsakova Minist Zdr Meditsinskoi Promyshlennosti Ross Fed Vserossiiskoe Obshchestvo Nevrol Vserossiiskoe Obshchestvo Psikiatrov*. 2016;116(6):31–41.
20. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. Global Deterioration Scale (GDS). *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(4):661–3.
21. Alic A, Pranjić N, Ramić E. Polypharmacy and decreased cognitive abilities in elderly patients. *Med Arh*. 2011;65(2):102–5.
22. Barjau Romero JM, Guerra-Prado D, Vega Piñero M. [Depressive pseudodementia: clinico-therapeutical implications]. *Med Clínica*. el 1 de diciembre de 2001;117(18):703–8.
23. Brailean A, Comijs HC, Aartsen MJ, Prince M, Prina AM, Beekman A, et al. Late-life depression symptom dimensions and cognitive functioning in the Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA). *J Affect Disord*. el 1 de septiembre de 2016;201:171–8.
24. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D, de la Torre R, Martínez-González MÁ, et al. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. julio de 2015;175(7):1094–103.

25. Olivera-Pueyo J, Pelgrín-Valero C. Prevención y tratamiento del deterioro cognitivo leve. *Psicogeriatría*. 2015;5(2):5–55.
26. Gandía L, Álvarez RM, Hernández-Guijo JM, González-Rubio JM, de Pascual R, Rojo J, et al. Anticolinesterásicos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*. 2006;42(8):471–7.
27. Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, Berlau D, Kawas CH. Dementia Incidence Continues to Increase with Age in the Oldest Old The 90+ Study. *Ann Neurol*. enero de 2010;67(1):114–21.
28. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol*. enero de 2007;14(1):e1-26.
29. DeJong R, Osterlund OW, Roy GW. Measurement of quality-of-life changes in patients with Alzheimer's disease. *Clin Ther*. agosto de 1989;11(4):545–54.
30. Sarro L, Tosakulwong N, Schwarz CG, Graff-Radford J, Przybelski SA, Lesnick TG, et al. An investigation of cerebrovascular lesions in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. el 10 de agosto de 2016;
31. Rabinovici GD, Miller BL. Frontotemporal Lobar Degeneration. *CNS Drugs*. el 1 de mayo de 2010;24(5):375–98.
32. Geschwind MD. Prion Diseases. *Contin Minneap Minn*. diciembre de 2015;21(6 Neuroinfectious Disease):1612–38.
33. Subcortical ischemic vascular dementia. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado el 10 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17659187>
34. Uribarri J, del Castillo MD, de la Maza MP, Filip R, Gugliucci A, Luevano-Contreras C, et al. Dietary advanced glycation end products and their role in health and disease. *Adv Nutr Bethesda Md*. julio de 2015;6(4):461–73.
35. Luevano-Contreras C, Chapman-Novakofski K. Dietary advanced glycation end products and aging. *Nutrients*. diciembre de 2010;2(12):1247–65.
36. Díaz-Flores M, Baiza-Gutman LA, Ibáñez-Hernández MÁ, Pascoe-Lira D, Guzmán-Greenfel AM, Kumate-Rodríguez J. Aspectos moleculares del daño tisular inducido por la hiperglucemia crónica. *Gac Médica México*. agosto de 2004;140(4):437–47.
37. Bengmark S, Gil A. Productos finales de la glicación y de la lipoxidación como amplificadores de la inflamación: papel de los alimentos. *Nutr Hosp*. diciembre de 2007;22(6):625–40.

38. Bengmark S. Advanced glycation and lipoxidation end products--amplifiers of inflammation: the role of food. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* octubre de 2007;31(5):430–40.
39. Duran-Jimenez B, Dobler D, Moffatt S, Rabbani N, Streuli CH, Thornalley PJ, et al. Advanced Glycation End Products in Extracellular Matrix Proteins Contribute to the Failure of Sensory Nerve Regeneration in Diabetes. *Diabetes.* diciembre de 2009;58(12):2893–903.
40. Ahmad MS, Damanhoury ZA, Kimhofer T, Mosli HH, Holmes E. A new gender-specific model for skin autofluorescence risk stratification. *Sci Rep [Internet].* el 14 de mayo de 2015 [citado el 11 de julio de 2016];5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4431468/>
41. Bär KJ, Franke S, Wenda B, Müller S, Kientsch-Engel R, Stein G, et al. Pentosidine and N(epsilon)-(carboxymethyl)-lysine in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurobiol Aging.* abril de 2003;24(2):333–8.
42. Furuya F, Shimura H, Takahashi K, Akiyama D, Motosugi A, Ikegishi Y, et al. Skin autofluorescence is a predictor of cardiovascular disease in chronic kidney disease patients. *Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther.* febrero de 2015;19(1):40–4.
43. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* mayo de 2011;7(3):270–9.
44. Thomas Carazo E, Nadal Blanco MJ. Abordaje diagnóstico y terapéutico de la demencia en atención primaria. *SEMERGEN - Med Fam.* Diciembre de 2001;27(11):575–86.
45. Ko S-Y, Ko H-A, Chu K-H, Shieh T-M, Chi T-C, Chen H-I, et al. The Possible Mechanism of Advanced Glycation End Products (AGEs) for Alzheimer's Disease. *PloS One.* 2015;10(11):e0143345.
46. Nasreddine Z. Evaluación Cognitiva Montreal. www.mocatest.org [Internet]. el 11 de julio de 2004; Disponible en: http://www.mocatest.org/pdf_files/test/MoCA-Test-Spanish.pdf
47. Canjura-Guzmán RA., Rudamas-Flores., CE. Determinación de compuestos de glicación avanzada (AGE) en tejido humano por método no invasivo de espectroscopia óptica. Trabajo de graduación. 24 de Noviembre del 2014