

# **UNIVERSIDAD DE SONORA**

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD**

## **Asociación entre Diabetes Mellitus Tipo 2 y Deterioro Cognitivo Leve Amnésico**

**Tesis de Maestría para Obtener el Grado de:**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**Presenta:**

***Eleazar Valle Armenta***

# Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**“El saber de mis hijos  
hará mi grandeza”**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

## FORMA DE APROBACIÓN

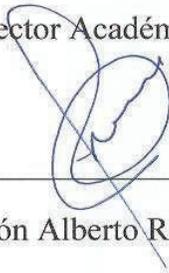
Los miembros del Jurado Calificador designado para revisar el trabajo de Tesis de Eleazar Valle Armenta, lo han encontrado satisfactorio y recomiendan que sea aceptado como requisito parcial para obtener el grado de Maestría en Ciencias de la Salud.



---

Dr. Gerardo Álvarez Hernández

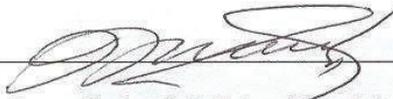
Director Académico



---

M. en C. Ramón Alberto Rascón Pacheco

Secretario



---

M. en C. Andrés Mendoza Mendoza

Vocal



---

Profesor José Miguel Norzagaray Mendivil

Suplente

## **AGRADECIMIENTOS**

**AL DR. GERARDO ÁLVAREZ HERNÁNDEZ.**

**Por su apoyo, enseñanza y estímulo constante para la terminación de éste trabajo.**

## **DEDICATORIAS**

**A MI ESPOSA CLAUDIA LEDÓN. Siempre estuvo conmigo en el proceso de éste trabajo. Dice que también estará en el próximo.**

**A MIS HIJAS DOMINIQUE Y VIRIDIANA. Quienes crecieron , jugaron y aprendieron a lo largo de ésta tesis.**

## CONTENIDO

	Página
AGRADECIMIENTOS	iii
DEDICATORIAS	iv
INDICE DE TABLAS	vii
INDICE DE FIGURAS	viii
OBJETIVOS	ix
RESUMEN	x
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	xii
JUSTIFICACIÓN	xiii
HIPÓTESIS	xv
ANTECEDENTES	16
Importancia Clínica e Impacto en la Salud Pública	16
METODOLOGIA	20
Tipo de Investigación	20
Descripción General del Estudio	20
Sitio del Estudio	21
Sujeto del Estudio	21
Criterios de Inclusión	23
Criterios de Exclusión	23
Fuente de Datos	23
Operacionalización y Definición de Variables	24
Tamaño de la Muestra	25
Análisis de Datos	25
Aspectos Éticos	26
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	43

REFERENCIAS	45
ANEXO 1. Mini Mental Status Exam (FOLSTEIN)	50
ANEXO 2. Cédula de Recolección de Datos	51

## INDICE DE LAS TABLAS

Tabla	Página
I Características Descriptivas de la Muestra de Estudio.	28
II Análisis logístico bivariado de la relación entre Deterioro Cognitivo Leve y factores de riesgo seleccionado.	30
III Análisis Multivariado de la relación entre deterioro Cognitivo Leve y factores de riesgo seleccionado.	31

## INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1 Variables y Covariables	22

## **OBJETIVOS**

### **General**

Determinar si existe una asociación entre el deterioro cognitivo leve amnésico y la Diabetes mellitus tipo 2 en personas mayores de 50 años de edad que acudieron a valoración clínica en tres unidades médicas ubicadas en la ciudad de Hermosillo entre 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2006, debido a alteración de la memoria.

### **Específicos**

- Estimar la asociación entre el Deterioro Cognitivo Leve Amnésico y la Diabetes mellitus tipo 2, ajustando el efecto que producen la hipertensión arterial y la depresión, en la población mencionada.
- Generar información técnica que sirva como base para futuras investigaciones locales acerca del DCLa en pacientes diabéticos, así como la toma de decisiones del programa de prevención y control de la DM2.

## RESUMEN

**Introducción.** La resistencia a la acción de la insulina a nivel cerebral puede provocar alteraciones moleculares que caracterizan a la Enfermedad de Alzheimer (EAZ) y posiblemente también a una entidad clínica llamada deterioro cognitivo leve variedad amnésica (DCLa). La mayoría de investigaciones han examinado la relación entre diabetes mellitus 2 (DM2) y la EAZ, pero menos lo han hecho para DCLa y DM2. No obstante que la prevalencia de DM2 en Sonora es superior al promedio nacional, lo que supone que existe un volumen considerable de sujetos en riesgo de DCLa, no tenemos conocimiento acerca de investigaciones locales al respecto, por lo que este proyecto explora la potencial relación entre DM2 y DCLa.

**Métodos.** Se trata de un estudio de casos y controles, de base hospitalaria, que incluyó a sujetos adultos de ambos sexos, de 50 años de edad y mayores, residentes habituales de la ciudad de Hermosillo. La relación entre DCLa y DM2 fue evaluada mediante regresión logística multivariada, controlando el efecto de hipertensión arterial sistémica y depresión, y ajustando por edad y sexo.

**Resultados.** Un total de 72 sujetos con DCLa y 208 controles constituyó la muestra del estudio. La prevalencia de DM2 entre los casos fue de 23.7%, mientras que en los controles fue de 42.8% ( $p=0.0059$ ). Respecto a la depresión, 31.9% de los sujetos con DCLa fueron clasificados con depresión, mientras sólo 7.7% de los controles la tenían ( $p=0.0000$ ). Al examinar la presencia de hipertensión arterial, se encontró que 43.0% de los casos la presentaron, mientras 59.1% de los controles eran hipertensos ( $p=0.0181$ ). En los modelos de regresión se apreció una asociación inversa de la DM2 [ $RM_A=0.39$ ; IC95% (0.19, 0.74)] y la hipertensión [ $RM_A=0.47$ ; IC95% (0.25, 0.85)] con el DCLa. La depresión mostró estar positivamente asociada al DCLa [ $RM_A=7.45$ ; IC95% (3.44, 16.10)], tras controlar el efecto de DM2 y la hipertensión; tener una edad > a 65 años mostró estar marginalmente relacionada al DCLa

[ $RM_A = 2.12$ ; IC95% (1.08, 4.19)].

**Conclusión.** El presente estudio no encontró que los individuos con DCLa hubieran tenido una mayor exposición a la DM2. Es muy conveniente que en estudios posteriores se incluyan covariables como el tiempo de evolución de la DM2 y el grado de control metabólico de la hiperglucemia al examinar esta relación. No obstante, nuestros hallazgos indican que la depresión puede estar asociada al DCLa, pues los sujetos con deterioro cognitivo incrementaron hasta siete veces su riesgo de exposición a la depresión.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Estudios recientes han mostrado una asociación entre la Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la Enfermedad de Alzheimer (Lovestone, 1999; Ott, 1999; Pasquier, 2006; Haan, 2006). Considerando que el Deterioro cognitivo leve amnésico (DCLa) es una etapa previa en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, es necesario determinar si existe o no una asociación entre el Deterioro Cognitivo Leve amnésico y la DM2. Esta última suposición es debido fundamentalmente a que el hiperinsulinismo periférico que se identifica en la DM2 ocasiona aumento en la formación y depósito de la proteína Beta-amiloide en las neuronas del sistema nervioso central que se observa en la Enfermedad de Alzheimer (Craft, 2006; Young, 2006) y ello explica a nivel molecular, la hipótesis de la asociación entre DM2 y DCLa.

Si aceptamos que el DCLa es una etapa clínica que antecede a la enfermedad de Alzheimer, como ha sido apoyado por los hallazgos de estudios neuropatológicos de ambas entidades (Vinters, 2006; Petersen 2006) es posible que este mecanismo molecular actúe de modo similar en la DM2 para que se desarrolle el DCLa, aunque aún no ha sido documentada la relación entre estos dos eventos. Un primer paso para corroborar tal relación es estimar si la exposición a la DM2 está asociada a la probabilidad de desarrollar el evento del DCLa.

No obstante lo anterior, no hay evidencia documentada de estudios en la materia que se hayan llevado a cabo recientemente en el estado de Sonora, por lo que se efectuó esta investigación en un grupo de adultos de 50 años de edad y mayores, que acuden a consulta externa de tres centros médicos de la ciudad de Hermosillo.

## JUSTIFICACIÓN

La incidencia y prevalencia de personas con DM2 tienen una tendencia creciente. La prevalencia mundial de DM2 calculada el año 2000 fue de 4.5% en personas de 20 años de edad en adelante. De acuerdo a los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del años 2006 realizada en México, la prevalencia general de DM2 es del 7% en este mismo grupo de edad, pero en el grupo de 50 a 59 años de edad es del 13.5% y de 60 a 69 años de edad es del 19.2%. Los reportes epidemiológicos realizados en Sonora por la Secretaría de Salud desde 1995 y hasta el 2005, demuestran una tendencia ascendente, que incluso es superior al promedio nacional.<sup>A</sup> (SUIVE).

La importancia de tal incremento es que la DM2 es una enfermedad crónica asociada a diversos factores de riesgo (obesidad, sedentarismo, hipertensión y dislipidemia) y a diversas complicaciones (nefropatía, angiopatía periférica, neuropatía y retinopatía). Existen sin embargo, otros eventos clínicos que han sido estudiados con menor detalle, particularmente la enfermedad de Alzheimer y otros padecimientos que le anteceden como el DCLa.

La DM2 figura actualmente entre las tres primeras causas de mortalidad en México y en Sonora, y su alta prevalencia obliga a investigar y prevenir todas sus potenciales complicaciones clínicas. No obstante, no tenemos evidencia reciente que documente la probable asociación entre DM2 y el riesgo de desarrollar DCLa. Por tal motivo, éste proyecto pretende identificar si la DM2 constituye un factor de riesgo para el desarrollo de DCLa en pacientes adultos, una vez que se controla el efecto de algunos otros factores médicos que favorecen ó limitan la presencia del evento amnésico. Además, si aceptamos como correctas las conclusiones de diferentes estudios acerca de la potencial continuidad clínica e histopatológica entre el DCLa y la enfermedad de

---

<sup>A</sup> Informe de la Dirección General de Servicios de Salud a la Comunidad. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

Alzheimer estamos ante un desafío de investigación que amerita estudiarse en las etapas tempranas, el espectro de la disfunción cognitiva de naturaleza degenerativa y su posible relación con la DM2.

El estudio puede adicionalmente, proporcionar información técnica a tomadores de decisión y personal médico del nivel local, para mejorar la oportunidad diagnóstica del DCLa en pacientes diabéticos que acuden a solicitar atención médica en unidades de salud de la ciudad de Hermosillo y con ello, contribuir al mejoramiento de las estrategias médicas de atención de este padecimiento.

## **HIPÓTESIS**

El Deterioro Cognitivo Leve Amnésico se asocia positivamente a la presencia de la Diabetes Mellitus tipo 2, en pacientes adultos mayores de 50 años de edad que acuden a consulta externa de medicina interna y geriatría en tres unidades médicas de la ciudad de Hermosillo, Sonora.

## **ANTECEDENTES**

### **Importancia Clínica e Impacto en la Salud Pública**

La investigación clínica en las enfermedades neurológicas degenerativas ofrece un extenso campo de trabajo, particularmente en problemas de salud prioritarios y las entidades clínicas emergentes, específicamente asociadas al aumento de las expectativas de vida de la población y las enfermedades de los grupos de edad más avanzados.

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la enfermedad degenerativa más frecuente e importante del encéfalo. Desde su primera descripción presentada el tres de noviembre de 1906 por Alois Alzheimer (Maurer, 1998) esta entidad clínica ha recibido un creciente interés en su comprensión y búsqueda de alternativas terapéuticas. La gran mayoría de las personas con la enfermedad de Alzheimer se encuentra a partir del sexto decenio de la vida con una incidencia del 5% de las personas de 65 años y 20% de los 80 años de edad en adelante.

La EA se caracteriza por una pérdida de la memoria reciente, lenguaje, función visuoespacial y función ejecutiva asociado a una alta frecuencia de anomalías neuroconductuales en algún momento de la evolución. Finalmente aparecen trastornos de la locomoción y, las complicaciones de la postración en cama (ejemplo; neumonías) terminan con su vida (Dudas, 2005).

Desde el punto de vista patológico y bioquímico se caracteriza por el depósito de placas de amiloide y neuríticas y ovillos neurofibrilares en la corteza cerebral y el hipocampo, con una función colinérgica reducida en estas áreas con especial pérdida de las proyecciones colinérgicas del prosencéfalo basal. En etapas avanzadas el daño histológico se extiende a otras áreas del encéfalo y se afectan otros sistemas de neurotransmisión bioquímicas.

Los estudios longitudinales de la población documentaron el inicio de la pérdida cognitiva en etapa temprana y la progresión a la EA (Petersen, 2001; Yamaguchi, 2005; Ganguli, 2004; Nordlund, 2005; Feldman, 2005). A esta entidad se le llama actualmente Deterioro cognitivo leve y es considerada actualmente como una etapa transicional entre la persona normal y la enfermedad de Alzheimer (Morris, 2006).

El Deterioro cognitivo leve es un síndrome definido por una declinación cognitiva mayor a la esperada para el nivel de educación y la edad de un individuo pero que no interfiere notablemente con las actividades de la vida diaria. Existen cuatro variedades de este síndrome (amnésico puro, amnésico con déficit múltiples, otro déficit no amnésico puro y, finalmente déficit cognitivos no amnésicos múltiples), pero el subtipo amnésico (DCLa) es el más frecuente y el más importante por su relación estrecha con el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer (Busse, 2006). La prevalencia según estudios epidemiológicos abarca desde un 3% a 19% en adultos mayores de 65 años de edad (Morris, 2006). Algunos permanecen estables ó regresan a la normalidad con el tiempo, pero más de la mitad progresa a demencia en cinco años. El DCLa tiene un alto riesgo de progresión a la enfermedad de Alzheimer y se cree que constituye un estado prodrómico a esta enfermedad (Ravaglia, 2006; Voisin, 2003). De hecho, el 60% ó más de las personas con DCLa tienen cambios neuropatológicos cerebrales suficientes para calificar para el diagnóstico de EA (Morris, 2005; Maccioni, 2004; Geslani, 2005; Bennet, 2005). Algunos autores la consideran enfermedad de Alzheimer en etapa temprana desde el punto de vista neuropatológico (Makesbery 2006; Vinters 2006; Petersen, 2006).

Los criterios clínicos diagnósticos de DCLa (Petersen, 2001) son los siguientes:

1. Queja de pérdida de memoria, preferiblemente corroborada por un informador.
2. Rendimiento amnésico anormal para la edad y el nivel de estudios.

3. Función cognitiva general preservada.
4. Actividades de la vida diaria intactas.

\* Estos criterios aplican a personas mayores de 50 años de edad.

El DCLa se presenta en un grupo etéreo afectado a su vez por otras entidades nosológicas crónico-degenerativas. La gran mayoría de estos procesos afectan varios aparatos y sistemas a la vez incluyendo al encéfalo. Algunas de estas complicaciones cerebrales llegan a tener manifestaciones clínicas muy parecidas a la EA y existen publicaciones científicas que llegan a asociar a la EA con estas enfermedades como por ejemplo, la diabetes mellitus.

Un estudio de cohorte realizado en Holanda en 1999 reportó un riesgo casi doble de desarrollar demencia en personas con DM2. Desde entonces, diversos estudios epidemiológicos y clínicos apoyan una asociación positiva entre la DM2 y el DCLa. Se han reportado una gran cantidad de estudios que apoyan una asociación entre estas dos entidades clínicas. Incluso se han realizado estudios que intentan explicar esta relación a nivel molecular mencionando un papel del hiperinsulinismo, debido a la resistencia periférica a la acción de la insulina, donde esta hormona produciría un exceso de depósito de proteína beta-amiloide en el hipocampo (Young, 2006; Xu, 2007).

Si aceptamos como correctas las conclusiones de diferentes estudios acerca de la potencial continuidad clínica e histopatológica entre el DCLa y la enfermedad de Alzheimer estamos ante un desafío de investigación que requiere estudiar en etapas tempranas el espectro de la disfunción cognitiva de naturaleza degenerativa y su posible relación con la DM2. Al estudiar ambos eventos clínicos, debe tomarse en cuenta la posible interacción de otros procesos mórbidos que podrían influir en el desarrollo del DCLa como la hipertensión arterial (Reitz, 2007) y la depresión, ya que ambos procesos por separado han mostrado una asociación con el deterioro cognitivo, y la depresión

está considerada como un factor de riesgo para el desarrollo tanto de DCLa como de enfermedad de Alzheimer. Incluso en estudios de autopsia se le ha correlacionado con mayor depósito de la amiloide en la corteza cerebral, aún sin datos clínicos francos de la enfermedad de Alzheimer ( Kivipelto, 2001).

## **METODOLOGIA**

### **Tipo de Investigación**

Es un estudio de casos y controles basado en información hospitalaria, que usó como fuente de datos a la información contenida en expedientes clínicos de pacientes atendidos en la consulta externa del Centro Médico Dr. Ignacio Chávez del ISSSTESON de la Ciudad de Hermosillo, Sonora y de 3 consultorios privados de neurología, medicina interna y geriatría. Se consideraron como casos a los individuos que tenían el diagnóstico clínico de DCLa, y se tomaron como controles a individuos que no tenían DCLa y acudieron como pacientes a esos mismos centros. Casos y controles fueron pareados por edad y sexo.

### **Descripción General del Estudio**

Se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico clínico de DCLa que fueron atendidos en el periodo que abarcó de enero 2001 a Diciembre 2006. Estos individuos conformaron al grupo de casos del presente estudio. El grupo control estuvo integrado por pacientes que acudieron a la consulta externa de medicina interna y geriatría del mismo centro de atención médica, así como consulta privada.

Para considerar a un paciente como control se verificó en su expediente médico que no fuera portador de DCLa ni de ningún otro tipo de deterioro cognitivo, pero además se le evaluó mediante examen neurológico, específicamente mediante el examen minimal (Folstein, 1975) para descartar la presencia de los criterios del DCLa ó de cualquier tipo y grado de deterioro cognitivo. Esta valoración fue efectuada por un médico internista de la consulta

externa de las unidades médicas antes mencionadas (quien estuvo cegado respecto al interés del antecedente de Diabetes Mellitus tipo 2 de este grupo de pacientes).

Ambos grupos (Casos y Controles) se clasificaron de acuerdo a su estatus diabético como individuos con DM2 y sin ella (verificando en su expediente que el diagnóstico de DM2 hubiera sido realizado un año antes del inicio de los síntomas del DCLa). Todos los controles fueron pareados por grupo de edad y sexo.

Para determinar si la DM2 y el DCLa estaban asociados, se efectuó un análisis bivariado que nos permitió estimar la razón de momios y encontrar el exceso de riesgo debido a la exposición. Intervalos de confianza al 95% fueron calculados para evaluar la significancia estadística de cada estimador. Otras variables que fueron evaluadas incluyeron a depresión e hipertensión arterial, además ajustamos para el efecto del grupo de edad y sexo (Figura 1).

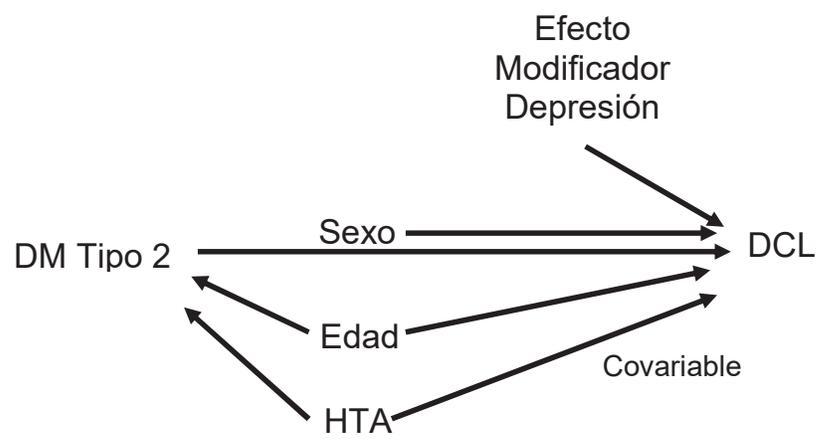
### **Sitio de Estudio**

Este proyecto se realizó en: (a) Centro Médico “Dr. Ignacio Chávez” del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado de Sonora (ISSSTESON); y 3 consultorios particulares (geriátrica, medicina interna y neurología). Todos ellos ubicados en la Ciudad de Hermosillo, Sonora.

### **Sujetos de Estudio**

El estudio incluyó expedientes de personas mayores de 50 años de edad que acudieron a consulta externa de las unidades médicas de interés.

Los derechohabientes de ISSSTESON son empleados formales del gobierno



**Figura 1.** Variables y Covariables.

municipal o estatal ó beneficiarios de éstos, sea por parentesco directo ó cónyuges de los mismos. Aunque acuden de todas las regiones del Estado de Sonora, aproximadamente el 50% reside en la ciudad de Hermosillo. A la consulta privada acuden personas de todo el estado de Sonora y la mayoría cuenta con un seguro privado de gastos médicos. En general este último grupo goza de mejor nivel económico.

### **Criterios de Inclusión**

- a. Contar con expediente médico en su unidad.
- b. Ser mayor de 50 años de edad.
- c. Tener el diagnóstico clínico de DCLa.
- d. Ser residente habitual (al menos por un año) del Estado de Sonora.
- e. Que el diagnóstico de DM2 se haya realizado al menos un año antes del inicio de los síntomas del DCLa.

### **Criterios de Exclusión**

- a. Expediente con datos insuficientes para el proyecto.
- b. Haber sido diagnosticado como caso de Enfermedad de Alzheimer.
- c. Tener el diagnóstico de deterioro cognitivo leve no amnésico, no amnésico múltiple o no amnésico único.

### **Fuente de Datos**

Los expedientes clínicos de las unidades médicas participantes fueron la fuente de datos para seleccionar a los individuos del grupo de casos y sus respectivos controles. Los expedientes se obtuvieron de los servicios de archivo e informática de las unidades médicas donde se llevó a cabo esta investigación. Se elaboró un listado de todos los expedientes médicos con DCLa, y mediante

una tabla de números aleatorios se seleccionaron los casos. Se siguió el mismo procedimiento para seleccionar a los controles.

### **Operacionalización y Definición de Variables**

Variable dependiente (respuesta): Deterioro Cognitivo Leve Amnésico: Es el deterioro de memoria de corto plazo corroborado por un informador, sin afección de otras funciones cognitivas ni de la vida diaria, en mayores de 50 años de edad. Se trata de una variable cualitativa nominal, dicotómica (ausente ó presente).

Variable independiente: Diabetes mellitus tipo 2: Síndrome caracterizado por alteraciones metabólicas principalmente hiperglucemia, y complicaciones a largo plazo que afectan ojos, riñones, nervios y vasos sanguíneos. Suele existir resistencia periférica a la insulina e hiperinsulinismo. El diagnóstico se hace mediante determinaciones séricas de glucosa en ayuno mayores de 125 mg% en dos ocasiones; ó glucemia mayor de 200 mg/dl y polidipsia, polifagia, poliuria y pérdida de peso. Para fines del presente estudio se consideró como una variable cualitativa nominal, dicotómica (ausente/presente).

Covariables:

Hipertensión Arterial Sistémica: Es el aumento desproporcionado de los valores de la presión arterial en relación con la edad, considerada como tensión arterial normal 120(sistólica) y 80 mm Hg (diastólica), e hipertensión arterial 140-90 mm Hg ó más (Guidelines for the Management of Arterial Hipertensión, 2007)). Fué examinada como una variable cualitativa nominal, dicotómica (Ausente/Presente).

Depresión: Es un estado caracterizado por disminución del estado de ánimo, de gravedad y duración importante, con signos y síntomas somáticos asociados (Whooley, 1997).

Se evaluó mediante las siguientes preguntas.

1. En el último mes, ¿se ha sentido con desánimo, deprimida y sin esperanzas?

2. En el último mes, ¿se ha sentido sin interés o placer en sus actividades?

Ambas respuestas debían ser respondidas afirmativamente para ser considerada como Presente. Fue examinada como una variable cualitativa nominal, dicotómica. (Ausente/Presente).

### **Tamaño de la Muestra**

Se realizó un muestreo probabilístico aleatorio, usando como marco muestral a la población adulta que acudió a solicitar atención médica a la consulta externa de un hospital público y consultorios privados. Se estimó un tamaño de muestra con margen de error del 5% y un nivel de confianza del 95%, considerando un tamaño poblacional de pacientes mayores de 50 años de edad de 26 mil individuos y una prevalencia del DCLa del 5.3%.<sup>27</sup> Basados en ello, la muestra estuvo constituida por 77 casos. Seleccionamos tres controles, pareados por edad y sexo, por cada uno de los casos.

### **Análisis de los Datos**

Como paso inicial se usó estadística descriptiva y se desplegaron las características de los sujetos de estudio en tablas y gráficos. Estimamos la prevalencia de DCLa entre los individuos con DM2 y sin la exposición y entonces se evaluamos la significancia del indicador mediante una prueba de  $\chi^2$ ; valores de  $p < .05$  fueron considerados significativos.

La relación entre DM2 y DCLa fue evaluada mediante análisis bivariado y con análisis logístico multivariado, con esto se controló el efecto de la

hipertensión arterial sistémica y la depresión, así como ajustes por edad y sexo. Intervalos de confianza al 95% fueron calculados para cada razón de momios obtenida. Se evaluaron múltiples interacciones entre las covariables de interés y las razones de momios ajustadas y sus correspondientes intervalos de confianza al 95% fueron desplegados. Se empleó el procedimiento de “reversa” (backward elimination) para seleccionar a las variables que fueron ingresadas al modelo final. La prueba de  $\chi^2$ , de Hosmer-Lemeshow (bondad de ajuste) fue usada para evaluar la significancia del modelo final.

### **Aspectos Éticos**

Antes de iniciar este estudio, fue evaluado por el Comité de Ética del Centro Médico “Dr. Ignacio Chávez” de ISSSTESON. Con el propósito de garantizar la confidencialidad de los pacientes, no se usaron los nombres de los pacientes u otro tipo de identificadores personales, solo se manejaron los números de afiliación y/o de expedientes clínicos para la recolección de datos, pero se omitieron del análisis, resultados y conclusiones.

## RESULTADOS

Un total de 280 personas fueron estudiadas, 72 (25%) de ellas fueron clasificadas con Deterioro Cognitivo Leve tipo amnésico (DCLa) y 208 no tenían éste ni ningún otro tipo de deterioro cognitivo. Del total de sujetos estudiados, 192 (68.6%) fueron mujeres y el resto (31.4%) varones. Al interior de los grupos de casos y controles, la distribución fue semejante debido al pareamiento que se hizo por sexo.

Respecto a la edad, la media de los casos fue de 70.9 años (DE=9.3), mientras que la de los controles fue de 68.9 años (DE=9.4), sin diferencia significativa ( $p=0.1258$ ). Poco más de tres cuartos (76.9%) del total de casos tenían una edad mayor o igual a 65 años, mientras en los controles, 66% eran adultos de 65 y más años de edad, no obstante, esta diferencia no mostró ser significativa ( $p>0.05$ ), como se puede apreciar en la Tabla I.

Por otro lado, 106 de los sujetos de estudio tenían DM2, es decir, 37.9% del total de la muestra. La prevalencia de DM2 entre los casos fue 23.7% en tanto que en los controles fue de 42.8%, una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.0059$ ). Por lo que respecta a la depresión, 72 (25.7%) de los sujetos estudiados fueron clasificados con ella; se observó una mayor prevalencia (31.9%) entre los sujetos con DCLa que entre los controles (7.7%), dicha diferencia tuvo significancia estadística ( $p=0.0000$ ). Al examinar la presencia de hipertensión arterial, se encontró que 31 (43.0%) de los casos la presentaron, mientras 123 (59.1%) de los controles eran hipertensos, esta diferencia en la prevalencia fue significativa ( $p=0.0181$ ).

En el examen logístico bivariado, observamos que la depresión fue la variable con mayor asociación al DCLa, pues la Razón de Momios no ajustada ( $RM_{NA}$ ) fue de 5.63 [IC95% (2.55, 11.47)], lo que evidenció un claro exceso de riesgo de DCLa en los sujetos con depresión.

**Tabla I.** Características descriptivas de la muestra de estudio.

Variables	Casos (n = 72)		Controles (n = 208)		IC 95% <sup>A/</sup>	P
	N	%	N	%		
<b>Sexo</b>						
Femeninos	50	69.44	142	68.27		
Masculinos	22	30.56	66	31.73	(-0.11, 0.14)	NS
<b>Edad</b>						
65 años y más	55	76.39	138	66.35		
Menores de 65 años	17	23.61	70	33.65	(-0.02, 0.22)	NS
<b>Diabéticos</b>						
Si	17	23.61	89	42.79		
No	55	76.39	119	57.21	(-0.31, -0.07)	0.0059
<b>Depresión</b>						
Si	23	31.94	16	7.69		
No	49	68.06	192	92.31	(0.13, 0.36)	0.0000
<b>Hipertensión arterial</b>						
Si	31	43.06	123	59.13		
No	41	56.94	85	40.87	(-0.29, -0.028)	0.0181

A/ Basado en una prueba de  $\chi^2$  para diferencia de proporciones de dos muestras independientes

NS = No significativo

La hipertensión [ $RM_{NA} = 0.52$ ; IC95% (0.30, 0.90)] y la diabetes mellitus 2 [ $RM_{NA} = 0.41$ ; IC95% (0.22, 0.76)], estuvieron negativamente asociadas al DCLa. Ni el sexo ni la edad, tratada categóricamente y como variable continua, mostraron estar asociados (Tabla II).

El análisis multivariado confirmó a la depresión como una variable predictora de DCLa, pues la RM se incrementó a 7.45 [IC95% (3.44, 16.10)] una vez que se controló el efecto de la edad, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. Éstas últimas, aunque disminuyeron relativamente su efecto, también se mantuvieron negativamente asociadas al DCLa, pues la hipertensión mostró una RM ajustada = 0.47 [IC95% (0.25, 0.85)] y la DM2 una RM ajustada = 0.38 [IC95% (0.19, 0.74)], tal como se observa en la Tabla III.

Fueron evaluadas múltiples interacciones entre depresión, la edad, diabetes e hipertensión, pero no se apreció ninguna que tuviera significancia estadística (datos no mostrados), de modo que nuestro modelo final [ $DCL = -1.26 + 2.008*(DEPRE) -0.977*(DM2) + 0.753*(EDAD) -0.759*(HTA)$ ;  $p=0.000006$ ] sólo incluyó a los efectos individuales de las variables antes mencionadas.

**Tabla II.** Análisis logístico bivariado de la relación entre Deterioro Cognitivo Leve y factores de riesgo seleccionados en Hermosillo, Sonora. 2007.

Variable	RM <sup>1/</sup>	IC 95%	X <sup>2</sup>	Valor de p
Diabetes mellitus 2 (1 = Si)	0.41	(0.22, 0.76)	8.36	0.004
Hipertensión arterial (1 = Si)	0.52	(0.30, 0.90)	5.58	0.018
Depresión (1 = Si)	5.63	(2.55, 11.47)	26.24	0.000
Sexo ( 1 = Mujer)	1.06	(0.59, 1.88)	0.03	0.113
Edad (1 = Mayor o igual a 65 años)	1.64	(0.88, 3.04)	2.52	0.853
Edad (continua)	0.98	(0.95, 1.00)	2.31	0.128

<sup>1/</sup>Razón de momios sin ajustar

X<sup>2</sup> de Pearson

**Tabla III.** Análisis multivariado de la relación entre Deterioro Cognitivo Leve y factores de riesgo seleccionado en Hermosillo, Sonora en 2007.

Variable	Coficiente $\beta$	RM <sup>1/</sup>	IC 95%
Depresión (1 = Presente)	2.0075	7.45	(3.44, 16.10)
Edad (1 = Mayor o igual a 65 años)	0.7533	2.12	(1.08, 4.19)
Hipertensión arterial (1 = Si)	-0.7593	0.47	(0.25, 0.85)
Diabetes mellitus (1 = Si)	-0.977	0.38	(0.19, 0.74)

<sup>1/</sup>Razón de momios ajustada por las variables contenidas en el modelo final

El Modelo final:  $DCL = -1.26 + 2.008*(DEPRE) - 0.977*(DM2) + 0.753*(EDADICOT) - 0.759*(HTA)$

Final Log Likelihood = -137.745449. Valor de p para el modelo final = 0.000006;

## DISCUSIÓN

Este estudio no pudo demostrar la existencia de una asociación positiva entre la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y el Deterioro Cognitivo Leve, variedad Amnésica (DCLa). Incluso la prevalencia de DM2 fue mayor en el grupo control, contrario a la hipótesis planteada. Estos hallazgos son contrarios a lo mostrado por Luchsinger y cols. (Luchsinger, 2007) en una cohorte multiétnica. Este investigador encontró una asociación entre DCLa y DM2, que como se sabe puede deberse a la degeneración progresiva de neuronas hipocámpicas provocada por la hiperinsulinemia secundaria a la resistencia periférica a la insulina. En ese estudio, el riesgo atribuible a la DM2 fue de 8.8% en toda la cohorte y de 11% entre la población hispana, aunque el riesgo fue atenuado considerablemente tras ajustar por variables socioeconómicas como escolaridad y raza, así como por tabaquismo, niveles de colesterol sérico e historia de enfermedad cerebrovascular.

Una explicación ofrecida por esos autores a la asociación encontrada, es que la elevada prevalencia de DM2 en población Afroamericana e Hispana podría introducir un sesgo en la estimación del riesgo, que fue parcialmente controlado en el modelo estadístico, pero que aún se requieren más investigaciones para concluir. Dado que la prevalencia de DM2 en Sonora (9.8%) es semejante a la reportada por Luchsinger, era posible esperar una relación parecida, especialmente porque no controlamos el efecto de factores socioeconómicos ni otras comorbilidades distintas a la hipertensión y la depresión.

No obstante lo anterior, los resultados de nuestra investigación son consistentes con un estudio de Roberts y cols. (Roberts, 2008) donde tampoco se comprobó la asociación entre DCL y DM2, excepto cuando estudiaron separadamente el tiempo de evolución de la DM2, complicaciones tardías de la misma y el uso de insulina. Una vez que esos predictores fueron tomados en

cuenta, el DCL se asoció a DM2. Es entonces posible, que la asociación inversa que observamos en nuestro estudio se deba a que no incorporamos como covariable al “tiempo de evolución de la DM2”, que podemos explicar por el hecho de que nuestra fuente de datos fue secundaria.

El tiempo de evolución de la DM2 es un dato difícil de recolectar en los expedientes médicos que rutinariamente se utilizan en los servicios de salud, ya que entre otras cosas, el mismo paciente lo ignora por tratarse de una enfermedad con largos periodos de latencia clínica. Es posible que estudios prospectivos den una mejor oportunidad de evaluar el efecto crónico de la DM2 sobre el riesgo de DCLa, por lo que recomendamos que futuras investigaciones en esta región consideren el diseño prospectivo para estudiar esta relación.

También debe considerarse el hecho fisiopatológico de que no todas las personas con DCL desarrollan EAz. Se reconoce que el DCL puede constituir un estado precursor de la EAz, o un más general estado de demencia. En cualquier caso, el resultado final del DCL es incierto pues hasta 50% de estos pacientes permanecen estables o incluso revierten a un estado cognitivo normal (Luis, 2003). Entonces, es probable que la DM2 influya en el desarrollo de EAz, pero sólo en un subgrupo del total de personas con DCL, lo cual podría demostrarse en un estudio de cohorte.

Un modelo de efectos aleatorios que realizó Arvanitakis y cols. (Arvanitakis, 2004) encontró que si bien la DM2 se asocia al desarrollo de EAz en adultos mayores de 55 años, sólo incrementa la tasa de deterioro en la velocidad de percepción de los sujetos investigados pero no en otros sistemas cognitivos. Esto puede deberse a que la función cognitiva es un proceso multidimensional y la DM2 puede afectar únicamente algunos sistemas cognitivos pero no otros, lo que pudiera explicar la falta de asociación que encontramos con el DCLa, de modo que es conveniente que futuras investigaciones prospectivas en la región incluyan la evaluación de aspectos específicos del conocimiento como la memoria semántica, la memoria episódica y la capacidad de visuoespacial, entre

otros. Por otra parte, es importante mencionar que la edad es un factor que puede influir de manera independiente en el desarrollo del DCLa, algo que pudimos observar en nuestra investigación, pues los individuos mayores de 65 años de edad duplicaron su riesgo de DCLa al compararlos con los más jóvenes, aunque más estudios se requieren en esta región, pues la significancia del hallazgo fue marginal en el modelo multivariado que efectuamos. Respecto a la edad, Mejía-Arango (Mejía-Arango, 2007) mostró en un estudio realizado en 4183 adultos mayores Mexicanos que el riesgo de deterioro cognitivo era 1.73 veces más alto en pacientes entre los 75 y 84 años de edad, y se incrementaba 2.24 veces en los mayores de 85 años, cuando se les comparó con adultos de 65 a 74 años. Estos investigadores señalaron que la edad, el sexo femenino y vivir sin pareja parecen actuar como factores de riesgo para el deterioro cognitivo, aunque debe señalarse que dicho estudio encontró tal asociación en individuos que además del deterioro cognitivo tenían dependencia funcional, algo que no fue propósito de nuestro estudio pues lo que pretendimos fue encontrar el DC en una fase temprana de su desarrollo; además, la edad promedio de nuestros pacientes fue inferior a la reportada por esos investigadores.

Otra variable que puede incidir en el desarrollo del DCLa es el control metabólico de la DM2. No obstante esto, la recolección de esta variable es difícil dado que con poca frecuencia se registra en los expedientes médicos rutinarios. Adicionalmente, debe considerarse que los niveles séricos de glucosa se encuentran sujetos a cambios frecuentes. Esta variabilidad biológica hace difícil establecer por un lado, el grado de alteración metabólica y clínica, y por el otro complica la medición sistemática de la glucosa. Esto puede implicar que la variable no tiene un comportamiento lineal y su abordaje requiere modelos más allá del propósito de este estudio.

El desarrollo del DCLa puede ser afectado debido a que existen diferentes vías biológicas no vasculares que pueden incrementar el deterioro cognitivo,

entre otras cosas porque la DM2 promueve la formación de productos finales de la glicación, inflamatorios y neurofibrilares, además la resistencia a la insulina y la resultante hiperinsulinemia incrementan el riesgo de daño cognitivo (Neumann, 2008).

Al respecto, es sabido que la insulina en concentraciones normales inhibe la formación de proteína  $\beta$ -amiloide y placas neurofibrilares, elementos neurotóxicos principales en la etiopatogenia de la Enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, la hiperinsulinemia es capaz de traspasar la barrera hematoencefálica, compitiendo con la proteína precursora de amiloide (APP) por la enzima secretasa que normalmente la degrada, permitiendo así la acelerada acumulación cerebral de proteína  $\beta$ -amiloide (Luchsinger, 2008). Además, debe considerarse que la hiperglucemia promueve el daño microvascular sistémico, incluyendo a los vasos cerebrales. Aunque la barrera hematoencefálica protege a las neuronas de la alta osmolaridad de la hiperglucemia, en el endotelio vascular aumenta la presencia de la proteína  $\beta$ -amiloide debido a la hiperglucemia crónica (Burdo, 2009).

Por lo anteriormente descrito, el control nutricional y farmacológico de la DM2 puede reducir el riesgo de deterioro cognitivo. Esta variable tampoco fue posible recolectarla de los registros médicos que fueron utilizados en nuestro estudio, pero la evidencia indica que es necesario incluir sistemáticamente el control metabólico de la glucosa al estudiar el DCL y EA en pacientes con diabetes. La validez del procedimiento diagnóstico para identificar a los casos ó las exposiciones es otro aspecto que puede introducir sesgo en la medición del riesgo (Horner, 1999). En este estudio pudo haber ocurrido un sesgo de diagnóstico ya que se ha observado que las personas ya diagnosticadas con Diabetes mellitus suelen ser más examinadas respecto a otras patologías que los no diabéticos (Phillips, 1994). La diferencia en la forma de clasificar a los casos basados en su estatus de exposición puede provocar una sobreestimación del riesgo aunque nuestros hallazgos no confirman esto en el

caso de la DM2 y el DCLa puede ser una explicación para la supuesta asociación observada entre la depresión y la DM2.

La mayor prevalencia de la exposición observada en el grupo control puede ser el resultado de una de las tres siguientes circunstancias: (1) un largo período de latencia ó estado subclínico de la DM2 que no fue medido correctamente en el estudio; (2) Una verdadera mayor incidencia de DM2 en el grupo control pero con una incidencia similar ó menor de DCLa que el grupo de casos, y (3) tanto los casos como los controles tuvieron una elevada incidencia de DM2 y un largo período de latencia de la misma. Si un factor estuviese asociado a un incremento de la prevalencia del DCLa, entonces solamente en la segunda y tercer situación podría hablarse de una contribución causal de la DM2 en el DCLa.

Bajo el anterior escenario, si los casos (DCLa) hubieran tenido una mayor frecuencia de exposición (mayor incidencia de DM2), entonces hubiera emergido una asociación positiva. Pero lo que observamos es que la prevalencia de exposición a la DM2 fue más baja entre los casos que entre los controles por lo que surgió una asociación de tipo protector.

Por otra parte, hemos observado que la Hipertensión Arterial (HTA) tampoco estuvo asociada positivamente a la presencia del DCLa, aunque ya se ha reportado recientemente que la hipertensión, independientemente y como factor integrante del síndrome metabólico ( Reitz, 2007; Nagai, 2010), se asocia con el desarrollo de otras variantes del deterioro cognitivo leve, particularmente el tipo no amnésico. Es posible que igual que ocurre con la DM2, el control médico de las cifras tensionales y el tipo de agentes antihipertensivos que se usan puede disminuir el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo.

Tanto para el caso de la DM2 como de la HTA es posible que nuestro estudio haya incurrido en un error no diferencial de mala clasificación. En el primer caso, porque usamos la información contenida en el expediente (glucosa casual más que glucosa en ayunas) lo que pudo sesgar la forma en que clasificamos a los pacientes; algo similar ocurrió con la HTA, donde no utilizamos

valores de corte estrictos. Esta limitación metodológica pudiera haber incidido negativamente en el análisis de los datos de esta investigación.

No obstante que no pudimos demostrar la asociación entre DM2 y DCLa, un hallazgo que merece adicional evaluación es que la depresión incrementó hasta 7 veces el riesgo de DCLa de los sujetos de estudio, aún ajustando por DM2, HTA y la edad. La relación entre depresión y DCLa ha sido ya observada en otros estudios y es biológicamente plausible.

Adicionalmente, otro asunto fundamental que aún falta esclarecer es acerca de la relación temporal que puede existir entre ambas variables, pues no queda claro si la depresión precede al DCL o es secundario al desarrollo de este. Al respecto, Vinkers y cols., realizaron un estudio de seguimiento de 5 años de 500 pacientes adultos de 85 años al inicio del estudio, para examinar la relación temporal entre DCLa y depresión. Ellos encontraron una significativa ( $p < .001$ ) correlación entre ambos padecimientos, pero aunque mostraron que la depresión se correlacionó con fallas de atención, memoria corta y memoria tardía, no encontraron tal relación cuando evaluaron el declive cognitivo global. Estos investigadores concluyeron que la depresión por sí sola no incrementa el riesgo de deterioro cognitivo (Vinkers, 2004).

Aunque sugerimos cautela en la interpretación, nuestro hallazgo respecto a la asociación de Depresión y DCL advierte sobre el potencial incremento de riesgo en los pacientes deprimidos. Además, obliga a la reconceptualización de la entidad clínica conocida con el nombre de pseudodemencia, un deterioro cognitivo secundario a la depresión que no se reconoce como una verdadera demencia y que es reversible con tratamiento antidepresivo. Es posible que por el momento sea abordada como un estado de deterioro cognitivo asociado a Depresión, ya que se ha observado que muy probablemente se trata de una verdadera demencia, o al menos ya de un deterioro leve de múltiples funciones

cognitivas, lo que ha llevado a considerarlo como un estado prodrómico de la demencia (Panzai, 2010).

Al respecto cabe aclarar que se ha encontrado una asociación significativa entre depresión de instalación en edad tardía y demencia, basados en el hecho de que los pacientes seniles con depresión tenían ya mayor atrofia cerebral que personas sin depresión del mismo grupo etario (Dotson, 2009).

Lo anterior tiene sus fundamentos moleculares y celulares. Los efectos tóxicos del estrés y de la depresión se relacionan con atrofia del hipocampo debido a la pérdida acelerada de las neuronas de esa región y el consecuente deterioro de sus funciones cognitivas. El hipocampo, junto con la corteza y la amígdala, es una de las regiones cerebrales más afectadas por la depresión. En esta enfermedad se ha observado una disminución considerable en la concentración del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), una proteína del grupo de las neurotrofinas, que promueve el crecimiento neuronal en etapa embrionaria, fetal y en la infancia; adicionalmente se sabe que el BDNF actúa en la regulación de la plasticidad en el cerebro adulto. El déficit de éste factor neurotrófico, observable en la depresión, produce atrofia de las áreas cerebrales anteriormente mencionadas y particularmente al hipocampo, lo que provoca deterioro de la memoria de corto plazo (Krishnan, 2008).

Incluso, en modelos de depresión en ratones, el tratamiento con antidepresivos fue capaz de estimular la neurogénesis cerebral. Por ejemplo, se demostró que la fluoxetina promueve la regeneración neuronal, observándose hasta 70% de proliferación celular en el giro dentado del hipocampo, lo que también ha sido observado con otros antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. La acción de los antidepresivos acelera la recuperación de las conexiones locales del hipocampo y con otras áreas cerebrales, lo que provoca la recuperación de habilidades de memoria y aprendizaje (Navailles, 2008).

Nuestros resultados sugieren que la depresión y el DCLa pueden estar asociados en adultos de la ciudad de Hermosillo. Este hallazgo puede explicarse inicialmente porque la depresión se encuentra en una etapa muy temprana del deterioro cognitivo y pudiera ser un detonante del mismo ó incluso ser el factor causal. Es factible desde el punto de vista clínico, especular con la posible retroalimentación entre el DCL y la depresión. ¿Fue primero el estado depresivo que el DCL?, ¿es el DCL una manifestación clínica de la Depresión?, ¿Son la depresión y el DCL, entidades médicas diferentes que se retroalimentan?, ¿La depresión y el DCL forman parte de un espectro patológico más amplio de límites clínico-patológicos aún sin aclarar?

El presente estudio no puede contestar a las preguntas anteriormente expresadas pero los resultados que obtuvimos refuerzan la necesidad de continuar las investigaciones acerca de la relación entre estas dos entidades médicas. También, respecto a estos resultados, es importante tomar en cuenta los sesgos de vigilancia. Éstos ocurren si la condición bajo estudio es asintomática, de moderada intensidad clínica ó difícil de identificar por los procedimientos médicos rutinarios. Es más probable identificar casos entre los que acuden con más frecuencia a procedimientos de vigilancia médica que los que no lo hacen; la consecuencia de ésta diferencia en la vigilancia resulta en un incremento espurio del riesgo relativo (Schlesselman, 1982). Ndetei encontró que el 42% de las personas (mayores de 18 años de edad) que acuden a centros de salud de atención general tiene síntomas de depresión leve a severa aunque solo está diagnosticado el 4.1% (Ndetei, 2009). En las siguientes investigaciones que se realicen al respecto, deben tomarse las precauciones correspondientes para evitar éste y otros tipos de sesgo. Por lo pronto, consideramos conveniente que el personal médico de primer contacto sea capaz de detectar precozmente e iniciar el tratamiento oportuno de la depresión, ya que es probable que se trate de un verdadero DCL ó definitivamente de un estado de demencia potencialmente reversible mediante la terapéutica correcta.

Sin poder sustraernos a la enfermedad de Alzheimer, éstas últimas interrogantes nos hacen pensar en aspectos clínico-patológicos no suficientemente estudiados, donde el proceso de deterioro cognitivo ya no tiene detención y es irreversible. El aspecto de reversibilidad del DCL asociado ó no a la depresión, es otro tópico que debe investigarse para mejorar las intervenciones terapéuticas ó preventivas que tradicionalmente se utilizan para la atención de estas patologías. Por último, es muy conveniente investigar el compromiso cognitivo en las personas jóvenes que sufren de depresión. Los resultados de eventuales estudios al respecto podrían influir trascendentalmente en la comprensión y abordaje de estos procesos que parecen estar muy unidos en su expresión clínica.

En los estudios de casos y controles, la información contenida en los expedientes médicos y las entrevistas de los pacientes son las dos principales fuentes de información acerca de las exposiciones pasadas. Dada la naturaleza retrospectiva de la recolección de datos, la estimación errónea de la exposición puede ocurrir por diversos motivos (sesgo de estimación de la exposición). Uno que es posible haya afectado de forma importante al presente estudio es que ciertas exposiciones de difícil reconocimiento clínico como la DM2 en estadios tempranos, puede hacer que tanto los casos como los controles recuerden de modo impreciso el comienzo de la enfermedad, especialmente si ésta ha ocurrido mucho tiempo atrás, lo que subestimaría la exposición y por lo tanto reduciría la estimación del riesgo relativo.

Por otro lado, la validez de una investigación de casos y controles depende parcialmente de los métodos empleados para la selección de los sujetos de estudio, cualquier error en el diseño del método puede causar sobreestimación o subestimación tanto en los casos/controles, como en los expuestos/no expuestos. Estos errores son genéricamente conocidos como sesgos y pueden ocurrir en el diseño, conducción y análisis de un estudio (Schulz, 2002; Grimes,

2005). De manera particular, las características o exposiciones asociadas a diferencias en los procedimientos de vigilancia, diagnóstico, referencia, manejo o selección de los individuos puede provocar estimaciones sesgadas del riesgo relativo. Discutiremos a continuación, brevemente cuál es el efecto de cuatro potenciales sesgos en los hallazgos de nuestro estudio.

Otro problema que surgió en este apartado es que no fue posible identificar el tiempo de evolución de la exposición a la DM2 ni el grado de control de la misma, pues no evaluamos la frecuencia del seguimiento clínico ni de laboratorio, y con ello, diferencias en la vigilancia de los casos y los controles pueden ser la explicación de la asociación negativa que observamos entre la variable independiente y la dependiente.

Este sesgo ocurre de diversas formas, en nuestro estudio es probable que dado que sólo tomamos una fracción de todos los casos de DM2 que acuden a esas unidades médicas, la muestra estuviera sesgada hacia una subestimación de la exposición, produciendo por lo tanto una reducción en el riesgo relativo real. Esta subestimación de la DM2 pudo deberse a que no nos basamos en la determinación de marcadores biológicos (p.e. glucosa en ayunas, hemoglobina glicada, etc.) para evaluar el estatus diabético, sino únicamente en la información contenida en los registros médicos.

Idealmente, un estudio de casos y controles debe incluir únicamente a casos nuevos (incidentes) del evento de interés, en lugar de casos prevalentes (antiguos y nuevos enfermos), dado que los patrones diagnósticos cambian en el tiempo; los casos incidentes proporcionan más consistencia a los hallazgos que aquellos que se obtienen de casos prevalentes. Por el diseño de nuestro estudio, no fue posible distinguir casos incidentes de los prevalentes, lo que puede haber subestimado la medición del riesgo relativo entre DCLa y DM2.

Adicionalmente, otro asunto que pudo sesgar nuestros hallazgos, es que los controles deben ser personas que representen con claridad a una población que

estuvo en riesgo de ser caso y la selección de los controles debe ser independiente de la exposición investigada. Esto pudo conseguirse si todos los sujetos de estudio hubieran procedido de la misma fuente, pero es algo que no pudimos corroborar. Por ejemplo, es posible que una proporción de casos de DCLa hubiera estado hospitalizada en el Centro Médico Ignacio Chávez, un hospital de referencia para derechohabientes del ISSSTESON, pero que los controles hubieran sido tomados de la consulta externa de las restantes unidades médicas del estudio. Así la historia de exposición (p.e. severidad o duración del cuadro diabético) para los pacientes que estuvieron hospitalizados no reflejaría con precisión la de todos los casos de DCLa, lo que eventualmente también provocaría una subestimación del estimador de la pretendida asociación

## CONCLUSIONES

1. El presente estudio no encontró que los individuos con DCLa hubieran tenido una mayor exposición a la DM2. La asociación inversa que se observó no parece ser biológicamente plausible y puede ser secundaria al efecto confusor de variables no incorporadas en nuestro estudio. La inclusión de covariables como el tiempo de evolución de la DM2 y el grado de control metabólico de la hiperglucemia en modelos que exploren la asociación con DCLa parecen necesarios. Desde el punto de vista metodológico, esta relación puede ser mejor examinada mediante diseños prospectivos que faciliten la recolección sistemática de variables propias de la exposición (DM2), el control de potenciales confusores y el seguimiento clínico y epidemiológico de los pacientes. También es muy conveniente que se planee cuidadosamente el control de sesgos, particularmente de la exposición a la DM2, en estudios de naturaleza retrospectiva como el presente.
2. Nuestros hallazgos indican que la depresión puede estar asociada al DCLa, pues los sujetos con deterioro cognitivo incrementaron hasta siete veces su riesgo de exposición a la depresión. No obstante, no es posible concluir acerca de la relación entre DCLa y depresión, pues la posibilidad de sobrestimar el riesgo relativo (OR en este estudio) debido a sesgos en la selección de los controles y la exposición, y aunque recomendamos cautela para interpretar la posible asociación entre depresión y DCLa, parece conveniente que estudios de tipo prospectivo sean diseñados en la región para examinar esta relación.
3. En tanto no haya evidencia concluyente, parece pertinente que los médicos de primer contacto (p.e. médicos de primer nivel de atención, médicos internistas, geriatras, entre otros) busquen intencionadamente signos del deterioro cognitivo y de la depresión, lo que puede mejorar el pronóstico de los casos al iniciarse oportunamente el tratamiento médico. Nuestra

recomendación es que los programas de atención del adulto mayor de las distintas instituciones de salud, incluyan entre sus prioridades de educación médica continua, el abordaje sistemático de la depresión y el DCLa.

## REFERENCIAS

- 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007. *Journal of hypertension*, 25: 1105-1187.
- Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer Disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004; 61: 661-666.
- Bennet DA, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Wilson RS. 2005. Mild Cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions, *Neurology*. Vol 64, pp. 834-841.
- Burdo JR, Chen Q, Calcutt NA and Schubert D. The pathological interaction between diabetes and presymptomatic Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 2009; 30: 1910-1917.
- Busse A, Hensel A, Guhne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. 2006. Mild cognitive impairment: long-term course of four subtypes. *Neurology*. Vol 67. pp. 2176-85.
- Craft S. 2006. Insulin resistance syndrome and Alzheimer disease: pathophysiologic and therapeutic implications. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. Vol 20(4): pp. 298-301.
- Dotson VM, Davatzikos C et al. Depressive symptomals and brain volumen in older adults: a longitudinal study. *J Pschiatry Neurosci* 2009; 34: 367-75.
- Dudas RB, Clague F, Thomson SA, Graham KS, Hodges JR. 2005. Episodic and Semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychología*. Vol 43, pp. 1266-1276.
- Feldman HH, Jacova C. 2005. Mild Cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry*. Vol 13, pp. 645-655.

- Folstein MF, Folstein SE and McHugh PR. 1975. "Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician". *J Psychiatr Res*, vol. 12, pp. 189-198.
- Ganguli M, Dodge HH, Shen C, Dekosky ST. 2004. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology*. Vol. 63, pp. 115-121.
- Geslani DM, Tierney MC, Herrmann N, Szalai JP. 2005. Mild cognitive impairment: an operational definition and its conversion rate to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. Vol 19, pp. 383-389.
- Grimes D, Schulz K. Compared to what? Finding controls for case-control studies. *Lancet* 2005; 365: 1429-33.
- Haan MN. 2006. Therapy Insight: type 2 diabetes mellitus and the risk of late-onset Alzheimer's disease. *Nat Clin Pract Neurol*. Vol 2(3), pp. 159-66.
- Hanninen K et al. 2002. Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subject. *Acta Neurol Scand*, 106 (3): 148.
- Horner R. Case-control studies. In *Eric Notebook*. University of North of Carolina. School of Public Health. September 1999; Issue 5: 1-4.
- Kivipelto M, Helkala E-L, Hanninen T, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment. A population-based study. *Neurology* 2001; 1683-1689.
- Krishnan V and Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008; 455: 894-901. Dotson VM, Davatzikos C et al. Depressive symptoms and brain volume in older adults: a longitudinal study. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34: 367-75.
- Lovestone S. 1999. Diabetes and dementia. *Neurology* Vol 53, pp. 1907-1909.
- Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang MX, Manly JJ, Mayeux R. Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2007; 64: 570-575.
- Luchsinger JA. Adiposity, hyperinsulinemia, diabetes and Alzheimer's disease. An epidemiological perspective. *Eur J Pharmacol* 2008; 585(1):119-129.

- Luis CA, Loewenstein DA, Acevedo A, Barker MS, Duara R. Mild cognitive impairment: directions for future research. *Neurol* 2003; 61: 438-444.
- Maccioni RB, Lavados M, Maccioni CB, Mendoza-Naranjo A. 2004. Biological Markers of Alzheimer's disease and Mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res*. Vol. 1, pp. 307-314.
- Makesbery WR, Schmitt FA, Kriscio RJ et al. 2006. Neuropathologic substrate of Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol*.63:38-46.
- Maurer K, Maurer U. Alzheimer: La vida de un médico. La historia de una enfermedad. Salamanca. Diaz de Santos, 1998.
- Mejía-Arango S, Miguel-Jaimes A, Villa A, Ruiz-Arregui L, Gutiérrez-Robledo LM. Deterioro cognoscitivo y factores asociados en adultos mayores en México. *Salud Publica Mex* 2007; 49 Suppl 4: S475-S481.
- Morris JC, Cummings J. 2005. Mild cognitive impairment represents an early-stage Alzheimer's disease. *J Alzheimer Dis*. Vol. 7, pp. 235-239.
- Morris JC. Mild Cognitive impairment is Early-Stage Alzheimer Disease. *Arch Neurol*.2006; 63:15-16.
- Nagai M, Hoshida S and Kario K. Hypertension and dementia. *Am J Hypertens* 2010; 23(2): 116-24.
- Navailles S, Hof PR and Schmauss C. Antidepressant drug-induced stimulation of mouse hippocampal neurogenesis is age-dependent and altered by early life stress. *J Comp Neurol* 2008; 509: 372-81.
- Ndeti DM, Khasakhala LI, Kuria MW, Mutiso VN, Ongecha-Owuor FA and Kokonga DA. The Prevalence of Mental Disorders in Adults in Different Level General Medical Facilities in Kenya: A cross-sectional study. *Ann Gen Psychiatry* 2009; 8:1.
- Neumann KF, Rojo L, Navarrete LP, Farías G, Reyes P and Maccioni RB. Insulin resistance and Alzheimer's disease: molecular links and clinical implications. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5(5): 438-47.

- Nordlund A, Rolstad S, Hellstrom P, Sjogren M, Hansen S, Wallin A. 2005 The Goteborg MCI study: mild cognitive impairment is a heterogeneous condition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Vol 76, pp. 1485-1490.
- Ott A, Stolk RP, Van Harskamp F, Pols HAP, Hofman A, Breteler MMB. 1999. Diabetes mellitus and the risk of dementia. *Neurology*. Vol 53, pp. 1937-1942.
- Panzai F, Frisardi V, Capurso C et al. Late-life depression, mild cognitive impairment and dementia: possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18: 98-116.
- Pasquier F, Boulogne A, Leys D, Fontaine P. 2006. Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes metab*. Vol 32, pp. 403-14.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Rabins PV and cols. 2001. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. Vol 58, pp. 1985-1992.
- Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW et al. 2006. Neuropathologic Features of Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol*. 63: 665-672.
- Phillips M, López M y Papaqui J. La Diabetes en México: ¿Qué nos dice la Encuesta Nacional de Salud? *Bol Oficina Sanit Panam* 1994, 117 (4): 307-14.
- Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N and Cols. 2006. Conversion of mild cognitive impairment to dementia: Predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risks factors. *Dement Geriatr Cogn Disord*. Vol 21, pp. 51-58.
- Reitz C, Tang M-X, Mang J et al. 2007. Hypertension and the Risk of Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol*, 64(12):1734-1740.
- Reitz C, Tang MX, Manly J and Luchsinger JA. Hypertension and the Risk of Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol* 2007 ; 64(12) : 1734-1740.
- Roberts RO, Geda YE, Knopman DS et al. 2008. Duration and Severity of Diabetes Are Associated with Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol*. 65(8): 1066-1073.

- Schlesselman JJ, Stolley PD. Sources of Bias. *Ibid.* in: Case-control studies. Oxford University Press Bethesda, Maryland USA, 1982: 124-137.
- Schulz K, Grimes D. Case-control studies: research in reverse. *Lancet* 2002; 359: 431-434.
- Vinkers DJ, Gussekloo J, Stek ML, Westendorp RGJ, van der Mast RC. Temporal relation between depression and cognitive impairment in old age: prospective population based study. *BMJ* doi:10.1136/bmj.38216.604664.DE (published 2 September 2004).
- Vinters HV. 2006. Neuropathology of amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 63(5): 645-6.
- Voisin T, touchon J, Vellas B. 2003. Mild Cognitive impairment: a nosological entity? *Curr Opin Neurol.* Vol 16. Supp. 2, pp. S43-S.
- Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. 1997. Case-Finding Instruments for Depression. *Journal of General Internal Medicine.*12:7, 439-445.
- Xu W, Qiu C, Winblad B, Fratiglione L. 2007. The Effect of Borderline Diabetes on the Risk of Dementia and Alzheimer's Disease. *Diabetes* 56:211-216.
- Yamaguchi H. 2005. Illustration of dynamic changes in Alzheimer's Pathology: from mild cognitive impairment to terminal stage. *Neuropathology.* Vol 25. pp. 285-287.
- Young SE, Mainous AG, Carnemolla M. 2006. Hyperinsulinemia and Cognitive Decline in a Middle-Aged Cohort. *Diabetes Care* 29:2688-2693.

## ANEXO 1

### Anexo 1. Mini Mental Status Exam (FOLSTEIN)

1. Orientación:  (0-10)

Temporal: fecha (1) \_\_\_ mes (1) \_\_\_ día (1) \_\_\_ año (1) \_\_\_ estación (1) \_\_\_  
Espacial: lugar (1) \_\_\_ piso (1) \_\_\_ ciudad (1) \_\_\_ comuna (1) \_\_\_ país (1) \_\_\_

2. Repetición inmediata:  (0-3)

"Le voy a nombrar 3 palabras. Quiero que las repita después de mí. Trate de memorizarlas, pues se las voy a preguntar en 1 minuto más.  
Número de repeticiones: \_\_\_\_\_ (máximo 6 veces en total)

3. Atención y cálculo:  (0-5)

Serial 7: (100 - 7) 93- 86- 79- 72- 65 (hacer check en c/ respuesta correcta)  
Deletrear MUNDO al revés: O \_ D \_ N \_ U \_ M \_  
(\*Anotar mejor puntaje)

4. Memoria  (0-3)

Pedir que repita las 3 palabras, dar 1 punto por cada respuesta correcta.

5. Lenguaje  (0-9)

Nombrar un LAPIZ \_\_\_ y un RELOJ \_\_\_ = (0-2) \_\_\_  
Repetir una frase = (0-1) \_\_\_  
Orden: "Tome este papel un su mano derecha, dóblelo por la mitad y déjelo en el suelo" = (0-3) \_\_\_  
Leer y obedecer: "cierre los ojos" = (0-1) \_\_\_  
Escribir una frase (sujeto, verbo, predicado) = (0-1) \_\_\_  
Copiar pentágonos = (0-1) \_\_\_

Puntaje total: \_\_\_/30

## ANEXO 2

### Cédula de recolección de Datos

B) Número de Expediente: \_\_\_\_\_

C) Edad: \_\_\_\_\_

D) Sexo: \_\_\_\_\_

E) Escolaridad: \_\_\_\_\_

F) Localidad \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ Residencia:

\_\_\_\_\_

G) Unidad \_\_\_\_\_ Médica:

\_\_\_\_\_

### Datos Clínicos

A) Deterioro Cognitivo Leve a) Presente

b) Ausente

B) Diabetes Mellitus tipo-2 a) Presente

b) Ausente

C) Depresión a) Presente

b) Ausente

D) Hipertensión Arterial a) Presente

b) Ausente