



Universidad Autónoma de Querétaro  
Facultad de Medicina  
Maestría en Ciencias en Neurometabolismo

“EFECTO DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL  
COMO POTENCIADOR DE UNA MANIOBRA DE ESTIMULACIÓN  
COGNITIVA EN SUJETOS CON DETERIORO COGNITIVO LEVE”

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de  
Maestro en Ciencias en Neurometabolismo

Presenta  
Georgina Yadira Roque Roque

---

Dirigido por  
Julian Valeriano Reyes López

---

Dr. Julian Valeriano Reyes López  
Presidente

Dr. Nicolás Camacho Calderón  
Secretario

Dra. Josefina Ricardo Garcell  
Vocal

Dra. Mónica Andrea López Hidalgo  
Suplente

Dr. Hebert Luis Hernández Montiel  
Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro.

Noviembre, 2019  
México

## RESUMEN

**Introducción:** El Deterioro cognitivo leve (DCL) se define como un estado intermedio entre el envejecimiento normal y patológico. Se estima que del 3-20% de la población mundial mayor a 65 años se ve afectada. La Estimulación Cognitiva (EC), es un conjunto de técnicas que se dirigen a mejorar las funciones cognitivas y se utiliza como una técnica de rehabilitación en el DCL. La Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (EMTr) es una técnica de neuromodulación que mediante campos electromagnéticos induce la actividad eléctrica cerebral; de manera segura, focal e indolora. Actualmente existe poca evidencia de la mejora de las funciones cognitivas en el DCL utilizando la EC y la EMTr. **Objetivo:** Evaluar el efecto potenciador de la EMTr en EC en sujetos con DCL. **Material y Métodos:** Se muestran los resultados de 22 pacientes con DCL, que completaron la primera fase del protocolo y los resultados de 17 pacientes que terminaron ambas fases. En ambos casos fueron divididos en dos grupos: Grupo Activo (GA) y Grupo SHAM (GS) de EMTr, con una metodología de 30 sesiones, 3 veces por semana combinando ambas técnicas. El deterioro cognitivo se evaluó a través de la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA); Se evaluaron la atención y la memoria en tareas neuropsicológicas mediante la prueba de tarea STROOP y figura del complejo Rey-Osterrieth (ROCF) respectivamente. **Resultados:** Nuestros hallazgos para el análisis intergrupar fueron estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ) para MoCA (pre-post tratamiento); la comparación intragrupo fue significativa solo para GA (MoCA, STROOP y ROFC). **Conclusiones:** Se necesitan más investigaciones para tener una mayor perspectiva de los efectos de EMTr sobre CS.

**Palabras clave:** Deterioro Cognitivo Leve, Estimulación Magnética Transcraneal y Estimulación cognitiva.

## SUMMARY

**Introduction:** Mild Cognitive Impairment (MCI) is defined as an intermediate state between non-pathological and pathological aging. It is estimated that 3-20% of 65 years old population worldwide is affected by this condition. Cognitive Stimulation (CS), is a set of techniques aiming to improve cognitive functions and it is utilized as a rehabilitation tool for MCI. Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) is a neuromodulation technique that uses electromagnetic fields to induce electrical cerebral activity; through safe, focal and painless parameters. Currently, there is little evidence regarding to improvement of the cognitive functions on the MCI by using CS and rTMS combined. **Objective:** To assess the enhancement effect of rTMS in CS on MCI subjects. **Material and Methods:** results are shown for 22 patients with MCI, who completed the first phase of the protocol and the results of 17 patients who accomplished both phases. In both cases patients were divided in two groups: Active Group (AG) and SHAM Group (SG) with rTMS, with a methodology of 30 sessions, 3 times a week combining both techniques. Cognitive Impairment was evaluated with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA); attention and memory in neuropsychological tasks were assessed with Stroop task and Rey-Osterrieth Complex Figure test (ROCF), respectively. **Results:** Our findings for the intergroup analysis were statistically significant ( $p < 0.05$ ) for the MoCA Test (Pre-Post treatment) intragroup comparison was significant only for the active group (MoCA, STROOP Task and ROFC). **Conclusions:** Further analysis must be made in order to obtain a major perspective on the effects of rTMS and CS.

**Key words:** Mild Cognitive Impairment, Transcranial Magnetic Stimulation, Cognitive Stimulation

## DEDICATORIAS

*A mis padres, hermanos, amigos, tutores, a los pacientes y sus familiares y a todas las personas interesadas en la investigación de la salud mental.*

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer al Consejo Nacional de Ciencia e Investigación (CONACyT) por el financiamiento de este proyecto de investigación. A la Clínica del Sistema Nervioso y sus integrantes por el apoyo recibido con las instalaciones y el equipo necesario para la realización de este proyecto, asimismo, el apoyo otorgado por el Coordinador de la Maestría en Ciencias en Neurometabolismo Dr. Hebert Luis Hernández Montiel, por tener siempre las puertas abiertas para orientar y apoyar este proyecto, así como en mi proceso como estudiante de la maestría.

A mi tutor el Dr. Julian V. Reyes López, por permitirme estar dentro de la línea de investigación, por todo el conocimiento que me ha otorgado inclusive antes de ingresar a la maestría y por enseñarme a que las cosas que más nos cuestan son al final, las que más valen la pena. A mis tutores la Dra. Mónica López Hidalgo, la Dra. Josefina Ricardo Garcell, la Dra. Liane Aguilar Fabré, y la Dra. Nallely Amaranta Arias García, por todo su conocimiento impartido, su tiempo y su guía en la estructura de esta investigación.

A mis compañeros de la maestría, en especial a mi amigo Angel Román Calderón Moctezuma, por todo su apoyo, compartir conmigo sus conocimientos y permitirme aprender de él, gracias, porque el trabajar contigo me permitió crecer profesional y personalmente. Se que esto es solo el principio de trabajar juntos en algo que nos apasiona. Edith, Andrea y Fernanda, gracias por poner su empeño y disposición para aprender de cada miembro de la línea de investigación y por su gran motivación y atención hacia con los pacientes.

A mis padres, por todo el apoyo a lo largo de mi vida, por creer en mí y darme siempre las herramientas necesarias para luchar por cada uno de mis sueños. A ti Gerardo, por ser mi apoyo incondicional, mi guía, por caminar conmigo estos 5 años, dándome tu amor y fortaleza, por hacerme creer en mi inclusive en situaciones donde yo no quería hacerlo. Por último, y no menos importante, a cada uno de los familiares y pacientes que participaron en este proyecto y que siempre pusieron su confianza en nuestro trabajo; sin ustedes, este trabajo no hubiera sido posible.

## ÍNDICE

<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
<b>Resumen</b>	i
<b>Summary</b>	ii
<b>Dedicatorias</b>	iii
<b>Agradecimientos</b>	iv
<b>Índice</b>	v
<b>Índice de cuadros</b>	vi
<b>Abreviaturas y siglas</b>	vii
<b>I. Introducción</b>	1
<b>II. Antecedentes/estado del arte</b>	2
<b>III. Fundamentación teórica</b>	14
<b>IV. Hipótesis o supuestos</b>	18
<b>V. Objetivos</b>	19
V.1 General	19
V.2 Específicos	19
<b>VI. Material y métodos</b>	19
VI.1 Tipo de investigación	19
VI.2 Población o unidad de análisis	19
VI.3 Muestra y tipo de muestra	20
VI. Técnicas e instrumentos	27
VI. Procedimientos	31
<b>VII. Resultados</b>	38
<b>VIII. Discusión</b>	56
<b>IX. Conclusiones</b>	58
<b>X. Propuestas</b>	59
<b>XI. Bibliografía</b>	60
<b>XII. Anexos</b>	64

## Índice de cuadros

Cuadro		Página
1	Características sociodemográficas de la muestra	38
2	Datos descriptivos del grupo de 22 pacientes que han terminado la primera fase del protocolo y su mes de seguimiento.	40
3	Análisis intragrupal de la prueba MoCA y MMSE	41
4	Análisis intergrupar de la prueba MoCA y MMSE	41
5	Análisis estadístico no paramétrico intragrupal e intergrupo con U Mann-Whitney, para la evaluación Rey Osterreith Evocación.	43
6	Análisis estadístico no paramétrico intragrupal e intergrupo con U Mann-Whitney, para la evaluación Stroop-Tiempo.	44
7	Análisis estadístico no paramétrico intragrupal e intergrupo con U Mann-Whitney, para la evaluación Detección de Dígitos.	46
8	Análisis estadístico no paramétrico intragrupal e intergrupo con U Mann-Whitney, para la evaluación Cuestionario de Funcionalidad de PFEFFER.	48
9	Datos descriptivos del grupo de 17 pacientes que han terminado ambas fases del tratamiento.	49
10	Análisis estadístico no paramétrico intragrupal e intergrupo con U Mann-Whitney, para la evaluación MoCA y MMSE.	50
11	Análisis estadístico no paramétrico intragrupal (Test de Wilcoxon) e intergrupo con U Mann-Whitney, para la evaluación Stroop-Tiempo.	52
12	Análisis estadístico no paramétrico intragrupal e intergrupo con U Mann-Whitney, para la evaluación Rey Osterreith Evocación	53
13	Análisis estadístico no paramétrico intragrupal e intergrupo con U Mann-Whitney, para la evaluación Neuropsí Atención y Memoria.	55

## Abreviaturas y siglas

**EMTr:** Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva

**EC:** Estimulación Cognitiva

**DCL:** Deterioro Cognitivo Leve

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**GA:** Grupo Activo

**GS:** Grupo Sham

**MoCA:** Montreal Cognitive Assessment

**MMSE:** Examen Mental Mini-Mental State.

**FAQ:** Cuestionario de Actividad Funcional de PFEFFER

**GDS-15:** Escala de Depresión Geriátrica

**ENT-INFO:** Entrevista con el Informante

**CV:** Escala de Calidad de vida

**WHOODAS:** Cuestionario de Percepción de la Discapacidad

**RO-E:** Rey Osterrieth Evocación

**ST:** Stroop Task

**DDG:** Detección de Dígitos

**WCST:** Wisconsin Card Sorting Test

**BIS:** Barratt Impulsivity Scale / Escala de Impulsividad de Barratt.

**SST:** Stop Signal Task / Tarea de Señal de Alto.

## I.-Introducción

El deterioro cognitivo leve (DCL) se define como un estado intermedio entre el envejecimiento normal y una etapa temprana de las enfermedades neurodegenerativas. Aunque no todas las personas diagnosticadas con esta enfermedad evolucionan a un Trastorno neurocognitivo mayor (TNM), los estudios revelan altas tasas de desarrollo hacia trastornos neurodegenerativos. (Reyes-Figueroa et al., S / f)

Se estima que existen 24.3 millones de personas en todo el mundo con trastornos neurocognitivos (Alves et al., 2013). En América Latina, la investigación revela que el 11% de la población mayor de 60 años sufre algún grado de deterioro cognitivo, y en México la prevalencia es de alrededor del 8% (Juárez-Cedillo, s / f). Por lo tanto, se vuelve relevante desarrollar intervenciones diseñadas para mejorar su estado cognitivo y funcional.

Tal es el caso de la Estimulación Cognitiva (EC), que se utiliza como tratamiento de rehabilitación para esta patología, y se define como el conjunto de técnicas y estrategias que apuntan a optimizar la efectividad del funcionamiento cognitivo (Ostrosky-Solis et al., 2007). Por otro lado, la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr) es una técnica de neuromodulación que permite estimular de manera focal y no invasiva la corteza cerebral en condiciones patológicas y no patológicas (De et al., 2012). Existe evidencia sobre la relación entre EC y EMTr para la mejora en los niveles del DCL y las funciones cognitivas, como lo hizo el estudio realizado en 2006 por Solé-Padullés et al. donde los participantes se dividieron por grupos aleatorios para recibir rTMS de alta frecuencia (10 hz) en (CPFDLi) realizando una tarea de memoria por asociación, donde al paciente se le asignó una tarea que comprendía 10 fotografías de individuos con sus nombres, el grupo activo que recibió tratamiento con EMTr mejoró significativamente en contraste con el grupo que no recibió la estimulación. Es por eso que el objetivo de este estudio es profundizar sobre el conocimiento del potencial terapéutico del uso conjunto de ambas técnicas en DCL.

## **II. Antecedentes:**

Actualmente, el deterioro cognitivo leve se define como un estado de transición entre los cambios cognitivos del envejecimiento normal y un estadio temprano de las enfermedades neurodegenerativas, reconociéndolo como una condición patológica en las etapas del envejecimiento, donde el individuo presenta un déficit cognitivo, pero no cumple los criterios suficientes para clasificarlo dentro de un trastorno neurocognitivo mayor (Petersen et al., 2014, p. 200)

De acuerdo a la Asociación americana de psiquiatría el DCL es considerado como un trastorno neurodegenerativo menor (DSM- 5). Estudios reportan que a nivel mundial entre el 3% al 20% de la población mayor a los 65 años padece algún grado de trastornos neurocognitivos. En México el 8% de la población mayor de 60 años padece algún grado de deterioro cognitivo; por tal motivo el desarrollo de intervenciones que permitan mejorar la calidad de vida y la productividad en los adultos mayores toma relevancia.

### Deterioro cognitivo leve:

En 1999, se definieron los criterios principales del DCL puesto que el DSM-4 no incluía los criterios diagnósticos para el DCL. Dichos criterios incluían: Alteración de memoria, (preferiblemente corroborado por un informador), alteración de memoria documentada con test y escalas específicos, normalidad en dominios cognitivos no dependientes de la memoria, actividades de la vida diaria preservadas y no demencia (Petersen et al., 2014).

Para su conceptualización, recientemente el Instituto Nacional del Envejecimiento de los Estados Unidos y la Asociación del Alzheimer, propusieron criterios clínicos centrales como son la evidencia de cambios cognitivos en comparación con un nivel anterior del funcionamiento, alteraciones en una o más

de las funciones cognitivas y alteraciones sutiles en los funcionamientos de la vida diaria social y laboral (Alberts et al., 2002).

Por otra parte, la Asociación Americana de Psiquiatría incluyeron en el DSM-5 un apartado que se denomina Trastornos Neurocognitivos, que reemplaza la categoría de demencias, trastornos amnésicos y otros. Así mismo, recomiendan la sospecha de un trastorno neurocognitivo leve a mayor cuando la persona exprese dificultad para realizar tareas instrumentales de la vida diaria, como pagar facturas o cumplir con actividades del hogar, ya sea porque las exprese como difíciles, o porque requiera utilizar estrategias compensatorias para llevarlas a cabo (5ª edición, American Psychiatric Association [APA], 2013).

#### Subtipos del deterioro cognitivo leve:

Puesto que los criterios diagnósticos señalados con anterioridad muestran una gran heterogeneidad en el concepto de DCL, y que puede existir una afectación amplia de las diversas funciones y no sólo de la memoria, se ha establecido una división y clasificación para diversos tipos de Deterioro Cognitivo Leve:

- DCL amnésico (DCL-A). Es el primer subtipo propuesto. Implicaría la presencia de quejas subjetivas de alteración de la memoria, objetivadas mediante pruebas estandarizadas tomando como referencia datos normativos para la misma edad y nivel de escolaridad del sujeto (Petersen RC, 2014).

- DCL difuso (DCL-D de múltiples dominios): Requiere la presencia de diversas disfunciones cognitivas, no necesariamente de la memoria, ya que pueden ser en el lenguaje, funciones ejecutivas, alteraciones visoespaciales o visoconstructivas en relación a datos normativos, pero con un grado de alteración leve que no permite el diagnóstico de un trastorno neurocognitivo mayor (Bocanegra Y et al, 2014).

- DCL focal no amnésico (DCL-F) de un solo dominio: Implica una alteración leve de alguna función cognitiva que no sea la memoria, como una alteración

específica del lenguaje que pudiera evolucionar hacia una afasia progresiva primaria (Petersen RC, 2014).

#### Epidemiología del deterioro cognitivo leve:

A nivel global, se estima que existen alrededor de 24.3 millones de pacientes con trastornos neurocognitivos, con un incremento de 4.6 millones de pacientes cada año (se estima que se detecta un nuevo caso cada 7 segundos) (Joshi. S., 2006).

La incidencia y la prevalencia de dichos trastornos han ido en aumento en la segunda mitad del siglo XX, en relación con la esperanza de vida en las poblaciones occidentales, siendo la edad el factor de riesgo más importante para un deterioro cognitivo (Fustinoni O, 2002).

En la Encuesta de Salud y Envejecimiento de Latinoamérica (SABE,2001), revelan que el 11% de la población mayor de 60 años padece algún grado de deterioro cognoscitivo. En México la prevalencia de deterioro cognitivo es una condición importante en la población mayor a 65 años, dando un porcentaje alrededor del 8% (ENASEM, 2007).

#### Costos sociales y económicos del Deterioro cognitivo leve:

Los trastornos neurocognitivos, son una de las enfermedades más incapacitantes y caras que se asocian al envejecimiento. En este sentido, el costo social es alto ya que el impacto emocional tanto al paciente como a la familia o cuidador primario puede ser muy desgastante. Se estima a nivel mundial que los costos económicos de los pacientes con enfermedad Alzheimer, se reportan entre los 35 mil y 47 mil dólares, llegando a 140 mil millones de dólares al año en los Estados Unidos, asumiendo que hay 4 millones de personas con dicha enfermedad (Ross W, 2002).

Actualmente en México no se tiene algún reporte estimado de los costos directos e indirectos que se generan por los cuidados a los pacientes. Por lo que un diagnóstico temprano y oportuno del deterioro cognitivo es crucial ya que impacta en el periodo libre de dependencia al mantener una propia funcionalidad física como cognitiva, reduciendo gastos sociales, económicos y desgaste por parte de los cuidadores (Ross W, 2002).

#### Criterios clínicos en el deterioro cognitivo leve:

Cuando el deterioro cognitivo es suficientemente grande de tal manera que hay interferencia con la función diaria, el paciente es diagnosticado con un trastorno neurocognitivo mayor. Es importante comentar, que este cambio es lento y progresivo, que no tiene acontecimientos fijos que definan su aparición por lo que es complicado identificar los momentos de transición exactos entre un trastorno Neurocognitivo leve a uno mayor. Sin embargo, es importante incorporar este continuo deterioro del paciente en la práctica clínica y en la investigación (Marilyn S.Albert et al.,2011).

El Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer recomiendan los siguientes criterios para el síndrome clínico y cognitivo del DCL. A continuación, se describe los síndromes clínicos:

- Preocupación por un cambio en la cognición: Deberá haber evidencia de preocupación acerca de un cambio en las funciones cognitivas en comparación de los niveles anteriores de la persona.
- Deterioro en uno o más dominios cognitivos: Debe haber evidencia de menor rendimiento en uno o más dominios cognitivos que sea mayor de lo que se esperaría para la edad del paciente y sus antecedentes educativos.
- Preservación en la demencia en habilidades funcionales: Generalmente las personas con DCL suelen tener problemas leves al realizar tareas funcionales complejas que antes solían realizar, como pagar facturas, preparar su comida o ir

de compras, estas tareas le pueden llevar más tiempo, ser menos eficientes y cometer más errores al realizar tales actividades que en el pasado.

De igual forma, las pruebas cognitivas son óptimas para evaluar objetivamente el grado de deterioro cognitivo de un individuo, es importante señalar que para dichas evaluaciones es necesario tener los datos de edad, años de estudio y culturales, ya que estos datos son importantes para establecer rangos y pautas para las puntuaciones de corte (Fagan, A.M. et al,2011).

#### Perfil psicopatológico en deterioro cognitivo leve:

Durante el envejecimiento existe un declive cognitivo, sin embargo, es muy heterogéneo ya que hay personas que mantienen las capacidades intelectuales muy conservadas a lo largo del envejecimiento y otras en las cuales el deterioro cognitivo se manifiesta de forma temprana, aunque en algunos casos puede derivar a un trastorno neurocognitivo mayor (Small et al; 2007). Dichos cambios no involucran todos los dominios cognitivos, pero particularmente se relacionan con funciones ejecutivas y atencionales tales como flexibilidad cognitiva, razonamiento, atención concentrada y dividida y velocidad de procesamiento (Stanziano DC et al; 2010). El conocimiento semántico y verbal, por el contrario, parecen estar relativamente preservados (Park DC; 2002).

Una de las áreas cognitivas más disminuidas en dicha patología es la atención, y esta es definida como la capacidad de selección de la información (externa o interna) relevante a la situación, o aquella relacionada con el proceso cognitivo o respuesta motriz adecuada para una acción (Gabrieli JD et al; 2004).

Sin embargo, existen diferentes tipos de atención, Solhberg y Mateer, señalan un modelo que surge en 2003, el cual es realizado de manera jerárquica y asume que cada nivel atencional requiere el funcionamiento correcto del nivel anterior. Propone los siguientes componentes:

-Alerta: Capacidad de estar despierto y de mantener la alerta. Implica la capacidad de seguir estímulos u órdenes.

-Atención focal: Habilidad para enfocar la atención a un estímulo visual, auditivo o táctil.

-Atención sostenida. Capacidad de mantener una respuesta de forma consistente durante un período de tiempo prolongado, puede estar dividida como vigilancia y de noción, en la primera existe una tarea de detección y concentración, y la segunda es aplicada en tareas de mantenimiento y manipulación de información.

-Atención selectiva. Capacidad para seleccionar de entre varias posibles, la información relevante que se va a procesar o el esquema de acción apropiado con la inhibición de la atención a unos estímulos mientras se atiende a otros. Pacientes con alteración en este nivel sufren numerosas distracciones, ya sea por estímulos externos o internos.

-Atención alternante: Capacidad para permitir cambiar el foco de atención entre tareas que implican requerimientos cognitivos diferentes y que controla la información procesada en cada momento. Las alteraciones en este nivel impiden al paciente cambiar rápidamente y de modo fluido entre tareas.

-Atención dividida. Es el proceso que permite distribuir los recursos atencionales en diferentes tareas o requisitos de una misma tarea.

Las alteraciones en el deterioro cognitivo relacionadas con esta área atencional, clínicamente muestra un exceso de estimulación externa, lo que lleva a un aumento de la distracción, sin capacidad de seleccionar el estímulo relevante a la situación (Anderson et al, 2001). En algunos casos extremos el sujeto usa repetidamente y de modo impulsivo, objetos que tiene delante de él, aunque sea inapropiado e innecesario en ese momento, también se han observado manifestaciones conductuales como la inflexibilidad o la perseverancia. (Kennedy KM et al; 2009)

Es importante mencionar que también se ha encontrado en relación con la edad disfunciones en la memoria, como lo son a corto plazo, episódica, a largo plazo y de trabajo (Singer T et al; 2003).

En cuanto al proceso cognitivo de la memoria se define como la capacidad que tiene el cerebro de almacenar las consecuencias que aprende de lo que experimenta (Bauer et al; 1993). El concepto de memoria no es unitario, ya que existen diferentes tipos de memoria y podemos distinguirlos en diferentes fases:

-La codificación. Es la transformación de los estímulos en una representación mental.

-Almacenamiento. Consiste en retener los datos en la memoria para una utilización posterior.

-Recuperación. Es la forma en que las personas acceden a la información almacenada en su memoria (reconocimiento, recuerdo, reaprendizaje).

Las alteraciones más frecuentes relacionadas con la memoria en el envejecimiento patológico son la dificultad en evocar datos concretos y la de recordar fragmentos de propia experiencia (Haaland et al;2003). En general, el sujeto es consciente del déficit y se muestra preocupado (De Luca et al;2003).

Se encuentra una afectación de la memoria leve. Para establecer un diagnóstico es necesario que el paciente supere los 60 años de edad, y presente quejas subjetivas de pérdida de memoria en su vida diaria (Gathercole et al; 1993) Además, tiene que haber un diagnóstico diferencial de ausencia de demencia, siendo normal su función intelectual general. (Gathercole et al; 1993)

La capacidad de fijar información nueva es una de las funciones que se ven mermadas de un modo más importante durante el envejecimiento, siendo la tarea más sensible el asociar nombres con caras (Grady et al; 2000). Distintos estudios han demostrado que el envejecimiento afecta a la memoria en casi todas las modalidades (corto, medio y largo plazo, verbal y visual, memoria episódica y

semántica), aunque no todas las modalidades se afectan por igual y no todos los individuos padecen el mismo tipo de defecto amnésico (Gómez-Pérez et al; 2006)

#### Aspectos Neurobiológicos del deterioro cognitivo leve:

Los neurotransmisores son componentes moleculares que han sido relacionados con el envejecimiento y las alteraciones cognitivas, habiéndose identificado cambios o alteraciones tanto en la síntesis como en la degradación de sus receptores. Tal es el caso de la acetilcolina, implicada en el funcionamiento de diversos procesos cognitivos, como son la atención, el aprendizaje, la memoria a corto plazo y la toma de decisiones (Blatt, J et al., 2016).

A medida que envejecemos se produce una reducción significativa en la síntesis de acetilcolina, así como la disminución de receptores muscarínicos en la corteza cerebral, hipocampo y cuerpo estriado, provocando trastornos de memoria, tanto en el envejecimiento normal como en procesos neurocognitivos mayores (Klinkerberg I et al., 2011).

Es por ello que ha sido objeto de múltiples investigaciones y del desarrollo de nuevos medicamentos, cuyo fin ha sido Incrementar la disponibilidad sináptica de acetilcolina, para mejorar de esta manera los síntomas cognitivos y la capacidad funcional de los pacientes, llegando a ralentizar el ritmo del deterioro cognitivo. (M. Roselli y A. Ardila.,2012).

El glutamato, es el principal neurotransmisor con acción sináptica excitatoria, activando comunicaciones entre distintas regiones del sistema nervioso (corticales y subcorticales) (Riese, F et al., 2015).

La adecuada función del glutamato en los circuitos neuronales facilita la discriminación efectiva de los estímulos ambientales, por esta razón es un indicador positivo para un buen funcionamiento cognitivo al implicarse en procesos de

aprendizaje y memoria. Un exceso de acción glutamatérgica sobre sus receptores específicos (Neuro, NMDA), tienen un efecto tóxico a nivel celular denominado excito-toxicidad, ya que tiene implicaciones cognitivas negativas (Abu-Taweel GM et al., 2014). La modulación farmacológica del receptor NMDA mejora los síntomas cognitivos de la enfermedad, reestableciendo el equilibrio de la transmisión glutamatérgica (Bruna Rabassa,2011)

Las vías neuronales que liberan dopamina en áreas estratégicas del cerebro presentan una degeneración lenta y progresiva con el envejecimiento, provocando un descenso de la velocidad de procesamiento y en la memoria de trabajo, tareas que requieren la participación activa del sujeto (Cristhoper L et al.,2014).

Se ha observado que una disminución de los receptores D2 en el cuerpo estriado puede explicar las alteraciones motoras desarrolladas por algunos adultos mayores (Morgan RG et al.,2015). El tratamiento para esta enfermedad es restaurativo, al intentar compensar la pérdida de dopamina que se produce por la muerte neuronal dopaminérgica. (M. Roselli y A. Ardila.,2012)

La disminución de la noradrenalina en el tejido cerebral, pueden ser la causa de la depresión y apatía que a menudo se asocian con el envejecimiento (Knopman DS et al., 2014). Se ha comprobado en algunos estudios, que la reducción de los niveles de adrenalina en áreas motoras de la corteza, puede guardar relación con el declinar de funciones posturales y de tono muscular (Hugo J et al.,2014). Otras pérdidas funcionales que se relacionan con este fenómeno es la incapacidad para controlar el comportamiento irritativo, lo que va ligado a alteraciones en el metabolismo de las catecolaminas a nivel del sistema reticular (R. Fernández-Ballesteros, 2010).

### Evaluación clínico y cognitivo para el deterioro cognitivo leve:

Es fundamental para el diagnóstico una historia clínica dirigida a identificar distintos aspectos de deterioro cognitivo. Se debe incidir en el inicio de los síntomas cognitivos, ritmo de la progresión, empeoramientos recientes y factores relacionados, historia y presencia de síntomas psiquiátricos acompañantes, fármacos y sustancias tóxicas que consume o ha consumido, cambios en la personalidad, repercusión en actividades que ha dejado de hacer, síntomas neurológicos acompañantes e historia familiar de algún trastorno neurocognitivo mayor (Grupo de estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología,2007).

La valoración de las funciones cognitivas es fundamental en el diagnóstico de demencia. Debe incluir examen de la atención, orientación, lenguaje, memoria, habilidades constructivas, cálculo, razonamiento y capacidad de abstracción. Debe tenerse en cuenta la influencia de factores como déficit sensorial, ansiedad, depresión, edad y nivel educativo a la hora de interpretar los resultados (Martínez Lage JM,2009).

Existen numerosas herramientas neuropsicológicas que pueden emplearse para este fin, pero antes de utilizar cualquiera de ellas conviene conocer la técnica de administración, la fiabilidad y validez, su sensibilidad, especificidad y sensibilidad a los cambios (Smith GE et al; 2004). Debe tenerse en cuenta la influencia de factores como déficit sensorial, ansiedad, depresión, edad y nivel educativo a la hora de interpretar los resultados (Knopman DS et al 2006).

Algunos de los tests breves que se han mostrado útiles en la detección del deterioro cognitivo son:

Mini Mental State Examination (MMSE): Es el instrumento más ampliamente utilizado por los expertos para la detección del DCL y examina la orientación,

atención, cálculo, memoria inmediata y diferida, capacidad visoespacial, lenguaje y habilidad constructiva (Folstein et al; 1975). Sin embargo, se han reportado varias deficiencias del instrumento para la detección del DCL, por ejemplo, la mayoría de individuos que cumplen determinados criterios clínicos para DCL, obtienen una puntuación de 26 en el MMSE, el cual indica una puntuación para personas sanas (Beyermann S et al; 2013).

Por otro lado, existe otro instrumento de evaluación, conocido como: Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA), dicho test ha sido concebido para evaluar el deterioro cognitivo leve, este instrumento examina las siguientes habilidades: atención, concentración, funciones ejecutivas (incluyendo la capacidad de abstracción), memoria, lenguaje, capacidades visoconstructivas, cálculo y orientación (Nasreddine ZS et al; 2006).

De igual forma, existen baterías de evaluación neuropsicológica, las cuales son un conjunto de pruebas o elementos que exploran las principales funciones cognitivas de forma sistematizada, con el objetivo de detectar y determinar la existencia de un daño cerebral (Binetti et al, 2000)

Las principales ventajas de estas baterías, son que permiten estudiar los principales síndromes y alteraciones neuropsicológicas en un tiempo relativamente breve (Mathuranath et al; 2000). Además, los datos obtenidos a través de estas baterías permiten disponer de una base de datos con la intención de obtener perfiles de las diferentes afectaciones cognitivas (Flores et al; 2008).

Una de estas baterías neuropsicológicas validada para la población mexicana, es el instrumento: Neuropsi atención y memoria, el cual fue diseñado para evaluar diferentes tipos de atención entre los que se encuentran la atención selectiva, sostenida y el control atencional; así como tipos y etapas de memoria incluyendo memoria de trabajo, y memoria a corto y largo plazo (Ostrosky-Solís et al; 2012).

Dentro del diagnóstico para el deterioro cognitivo leve se incluye la alteración en las funciones cognitivas y de las habilidades para funcionar en actividades complejas de la vida diaria (por ejemplo, la utilización de medios de transporte, el manejo de las finanzas, etc.) (Ravaglia et al.,2008).

Es por ello necesario incluir dentro de la evaluación neuropsicológica instrumento de evaluación de las mismas. Existen dos tipos de de escalas funcionales; aquellas que evalúan las funciones básicas de la vida diaria (bañarse, comer, ir al baño sin ayuda, etc.) y aquellas que evalúan funciones más complejas (como el manejo financiero, y el uso de los medios de transporte) (Saunders et al.,2008).

Por definición, el DCL no debe asociarse con alteraciones en el funcionamiento de la vida diaria. Sin embargo, recientemente se ha sugerido que algunos individuos con DCL presentan dificultades en el funcionamiento diario (Ríos et al., 2001). Por ejemplo, Binigar et al. (2009) encontraron que el uso del transporte público, la preparación de comidas y el manejo diario de las finanzas y de las dosis de las medicaciones puede modificarse en casos de DCL. Es probable que estos pacientes sean quienes evolucionan posteriormente a un cuadro demencial.

### III. Fundamentación Teórica:

#### Tratamiento de Estimulación Cognitiva: Definición y Concepto:

La Estimulación Cognitiva (EC) se define como “el conjunto de técnicas y estrategias que pretenden optimizar la eficacia del funcionamiento de las distintas capacidades y funciones cognitivas (percepción, atención, razonamiento, abstracción, memoria, lenguaje, procesos de orientación y praxias) mediante una serie de actividades estructuradas en lo que se denominan Programas de Estimulación” (Neurohealth, 2011).

Esta técnica pretende activar, estimular y entrenar determinadas capacidades cognitivas y los componentes que la integran, de forma adecuada y sistemática, para transformarlas en una habilidad, un hábito y/o una destreza (John E., 2011).

Un estudio realizado con dos grupos comparativos en un diseño cruzado, realizó un programa de estimulación cognitiva específica para estrategias de funciones ejecutivas y atención. En dicho estudio, posterior a la primera evaluación, el primer grupo participó en un programa de estimulación cognitiva (temporalidad de seis meses), para la segunda evaluación, el segundo grupo recibió el tratamiento, al final, ambos grupos fueron evaluados. En los resultados obtenidos los dos grupos presentaron mejora en el desempeño cognitivo como efecto de la EC, sin embargo, en el periodo sin entrenamiento, el desempeño del segundo grupo empeoró mientras que el primer grupo mantuvo los resultados en el tiempo (Moro, V., 2014).

Existen múltiples tipos de estimulación cognitiva que a pesar de la variabilidad de la evidencia genera un impacto positivo global en las funciones cognitivas y los trastornos neurocognitivos (John E., 2011).

Esto ha permitido a los investigadores explorar y probar los mecanismos neuronales específicos posiblemente beneficiados por la EC, la evidencia de estos estudios ha llevado a concebir formas de EC como medidas preventivas y terapéuticas para las enfermedades neurodegenerativas basados en marcos de la estructura del cerebro, la función y la conectividad (Kelly ME et al., 2014)

### Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva:

La Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr), es una técnica de neuromodulación que permite a los investigadores estimular de manera focal y no invasiva la corteza cerebral tanto en condiciones patológicas y no patológicas (Grisaru N, et.al., 1998).

Es una técnica aprobada por Estados Unidos, La Unión Europea, Canadá y Australia para su uso en el tratamiento de TDM (Marangell LB et al., 2007) y desde el año 2008 aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) con nivel 1 de evidencia (requiere > 2 ensayos aleatorios controlados y/o meta-análisis con un intervalo de confianza estrecho) por su eficacia aguda (Bewernick et al., 2016).

El mecanismo de acción de la estimulación magnética transcraneal repetitiva consiste en estimular directamente regiones cerebrales, activando ciertas partes del cerebro como la corteza prefrontal y otras áreas asociadas con la regulación del estado de ánimo; mediante el uso de la energía eléctrica que pasa a través de una bobina de estimulación para crear un campo magnético potente.

Durante una sesión de tratamiento, la energía de este campo magnético se transfiere en el cerebro de un paciente cuando se aplica el dispositivo de bobina en la cabeza de una persona. La energía magnética pasa fácilmente a través de la piel y el cráneo, la activación cerebral es sin dolor y sin necesidad de cirugía o sedación (Bewernick et al., 2016).

De igual forma, se puede decir que produce una corriente eléctrica específicamente en zonas concretas del cerebro, que en función del tipo de campo aplicado producirá aumento o disminución de la excitabilidad neuronal.

La EMTr ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de diferentes condiciones psiquiátricas y neurológicas, entre ellas la Depresión Mayor, Trastorno por estrés postraumático y alucinaciones auditivas resistentes a tratamiento (Lefaucheur J-P, André-Obadia N, 2014)

Múltiples estudios han permitido demostrar la eficacia de la EMTr en comparación con la Terapia Electroconvulsiva (TEC) mostrando en la mayoría de estos un efecto similar (Grunhaus L, et al., 2000).

Uno de los aspectos más importantes, es la seguridad del paciente durante la intervención, por lo que se ha buscado disminuir parámetros de riesgo que lleven a una posible actividad convulsiva al utilizar frecuencias altas durante el tratamiento (Rossi et al., 2011), como lo es utilizando frecuencias de 20Hz y 10Hz. Por esta razón se ha buscado el uso de frecuencias a 5Hz, considerándola dentro del rango de altas frecuencias, pero de menor escala, demostrando resultados similares en cuanto a la mejoría progresiva de la sintomatología depresiva de la paciente reflejada en la disminución de puntajes en las escalas para medir depresión (González- Olvera et al 2013).

Diferentes estudios han demostrado que la EMTr representa una herramienta prometedora para estudiar e influir en las funciones cognitivas con enfermedades neurodegenerativas, tal es el caso un estudio realizado por Drumond Marra HL en el 2015, donde se evaluó los efectos de la alta frecuencia de la EMTr (10Hz) en la memoria en 34 adultos mayores con el diagnóstico de DCL; durante 10 sesiones de EMTr activa o simulada. Dicho estudio fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, utilizando EMTr sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPDLi). Se realizó una evaluación neuropsicológica al inicio del estudio, después

de la última sesión y al mes de seguimiento. Los resultados arrojaron una  $p=0.05$  para el grupo activo en la prueba de memoria de Rivermead y la mejora se mantuvo al mes de seguimiento.

Otro estudio que se realizó en adultos mayores con una disminución en la memoria, los participantes fueron divididos por grupos aleatorios para recibir EMTr a alta frecuencia (5hz) sobre (CPFDLi) y con una tarea de memoria por asociación, donde se le daba al sujeto una tarea que comprendía en dar 10 fotografías de individuos con sus nombres, al grupo activo que recibió EMTr la memoria de asociación mejoró significativamente al contrario del grupo que no recibió la estimulación. (Solé- Padullés, et al.2006).

En un metaanálisis donde se estudiaron un total de 7 estudios de 94 pacientes con enfermedad Alzheimer de leve a moderada, se encontró un efecto significativo global del tratamiento con EMTr sobre la cognición en los pacientes con EA. El análisis mostró que este efecto fue gracias a la frecuencia de la estimulación y dependiente del hemisferio. La estimulación de alta frecuencia ( $>1\text{Hz}$ ) fue significativamente efectiva para mejorar la cognición en los pacientes ( $p>0.05$ ), mientras que la estimulación a frecuencias bajas ( $\leq 1\text{Hz}$ ) no obtuvo resultados significativos, de igual forma la EMTr en la corteza prefrontal dorsolateral derecha los resultados no fueron concluyentes, sin embargo, en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda fue significativamente eficaz ( $p>0.05$ ), para la mejoría de las funciones cognitivas (Liao X et al., 2015).

#### **IV. Hipótesis:**

##### Hipótesis Clínica:

H1 La maniobra activa de EMTr a 5Hz tendrá un efecto potenciador sobre la estimulación cognitiva induciendo mejoría clínica en las variables de discapacidad, calidad de vida e independencia de los sujetos con deterioro cognitivo leve.

H0 La maniobra activa de EMTr a 5 Hz no tendrá un efecto potenciador sobre la estimulación cognitiva induciendo mejoría clínica en las variables de discapacidad, calidad de vida e independencia de los sujetos con deterioro cognitivo leve.

##### Hipótesis Neuropsicológica:

H2 La maniobra activa de EMTr 5 Hz tendrá un efecto potenciador sobre la estimulación cognitiva induciendo cambios en las variables neuropsicológicas como: flexibilidad cognitiva, atención, memoria, impulsividad y control inhibitorio.

H0 La maniobra activa de EMTr a 5 Hz no tendrá un efecto potenciador sobre la estimulación cognitiva induciendo cambios en las variables neuropsicológicas como: flexibilidad cognitiva, atención, memoria, impulsividad y control inhibitorio.

## **V. Objetivos:**

### **V.1 Objetivo General:**

Evaluar si una maniobra activa de EMTr a 5 Hz tendrá un efecto potenciador sobre la estimulación cognitiva en comparación con una maniobra placebo de EMTr en sujetos con deterioro cognitivo leve.

### **V.2 Objetivos Específicos:**

1. Determinar el desempeño cognitivo en las áreas de atención, memoria, flexibilidad cognitiva, impulsividad y control inhibitorio de los sujetos con DCL.

2. Evaluar el efecto potenciador de la EMTr activa sobre la estimulación cognitiva en las áreas de atención, memoria, flexibilidad cognitiva, impulsividad y control inhibitorio de los sujetos con DCL.

3. Determinar el desempeño clínico en las áreas de discapacidad, independencia y calidad de vida de los sujetos con DCL.

4. Evaluar el efecto potenciador de la EMTr sobre la estimulación cognitiva en las áreas de discapacidad, independencia y calidad de vida de los sujetos con DCL.

## **VI. Material y Métodos:**

### **VI.1 Tipo de investigación:**

Se realizó un ensayo clínico crossover doble ciego aleatorizado.

### **VI.2 Población o unidad de análisis:**

Pacientes de 60-85 años que acudan a la Clínica del Sistema Nervioso de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro (CSNFMUAQ), con diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve, bajo los criterios diagnósticos del Manual Estadístico de Trastornos Mentales 5ta edición (DSM-5), que no presentaron actividad de tipo paroxístico en EEG o mapeo cerebral, sin riesgo

suicida y que aceptaron formar parte del estudio tras haber contestado cuestionario de seguridad y firmado la carta de consentimiento informado.

### **VI.3 Muestra y tipo de muestra:**

El estudio es un ensayo clínico aleatorizado con una muestra no probabilística la cual se determinó a conveniencia.

#### **VI.3.1 Criterios de selección:**

##### Criterios de inclusión:

- Personas con una edad entre 60 y 85 años.
- Personas con una escolaridad mínima de 6 años.
- Personas sin deterioro grave de la capacidad visual y auditiva.
- Personas sin antecedentes personales ni familiares de enfermedades neurológicas.
- Personas con o sin enfermedades renales, hepáticas, cerebrovasculares, tiroideas, metabólicas, controladas.
- Personas sin antecedentes de consumo de drogas de abuso.
- Personas sin antecedentes de abuso en el consumo de alcohol.
- Personas sin enfermedad psiquiátrica de acuerdo con la prueba M.I.N.I. plus.

##### Criterios de exclusión:

- Sujetos con antecedentes de traumatismo craneoencefálico con pérdida del estado de conciencia.
- Objetos metálicos intracraneales o placas metálicas en cráneo.
- Sujetos que padezcan enfermedades crónicas no controladas al momento de ingresar al estudio (por ejemplo: hipertensión, diabetes, enfermedades reumáticas).
- Sujetos con síntomas psicóticos, trastornos afectivos bipolares y dependencia a sustancias.
- Sujetos con alteraciones en electroencefalograma (actividad epileptiforme).
- Sujetos con cualquier tipo de enfermedad médica crónica o neurológica no controlada.

Criterios de eliminación:

- Sujetos que no completen el estudio por molestias relacionadas a la aplicación de pruebas clinimétricas o neuropsicológicas.
- Sujetos que no asistan a dos sesiones de evaluación o de estimulación en forma consecutiva.
- Sujetos que deseen abandonar el estudio por voluntad propia.

**VI.3.2 Variables estudiadas:**

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDADES DE MEDIDA.
<b>Deterioro Cognitivo Leve</b>	<p>El término DCL dentro del DSM-5, queda englobado como un Trastorno Neurocognitivo menor y los criterios de diferenciar el un trastorno Neurocognitivo mayor con uno menor es que las dificultades cognitivas no deben influir en la capacidad de la persona para realizar sus actividades de la vida diaria.(5th ed.:DSM-5)</p>	Cualitativa	-DSM-V	Cumple Criterios.
			-Montreal Cognitive Assessment (MOCA)	<p><b>Puntos de corte:</b></p> <p>No alteración Cognitiva: &gt;26 Alteración Cognitiva : &lt;26</p>
			-Examen cognoscitivo - Minimental, (MMSE-ICS)	<p><b>Puntos de corte:</b></p> <p>No alteración Cognitiva: 30 Alteración Cognitiva : &lt;24</p>

				<p><b>Puntos de corte:</b></p> <p>Normal: 0-4,</p> <p>Depresión Leve: 5-8,</p> <p>Depresión Moderada 9-11</p> <p>Depresión Severa 11-15</p>
			<p>-Escala de Depresión Geriátrica (GDS—15)</p>	
			<p>-MINI-</p> <p>International Neuropsychiatric Interview</p>	<p>Cumple Criterios.</p>
<p><b>Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva.</b></p>	<p>Técnica de neuromodulación que permite la estimulación focal y no invasiva de la corteza cerebral</p> <p>(Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, Belmaker RH., 1998).</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>Amperaje</p>	<p>Ampers/Microsegndo</p>

Estimulación Cognitiva.	<i>Técnicas y estrategias que pretenden optimizar la eficacia del funcionamiento de las distintas capacidades y funciones cognitivas mediante una serie de situaciones y actividades concretas que se estructuran en lo que se denominan Programas de Estimulación. (Neurohealth, 2011)</i>	Cualitativa	“¿Problemas de Atención y Memoria?. Un programa para su estimulación y rehabilitación.”, (Ostrosky, F., et.al, 2013)	Percepción y Abstracción Atención y Memoria Lenguaje y Orientación Praxias.
-------------------------	---	-------------	--	--

Electroencefalograma	<i>Técnica electrofisiológica que permite de manera no invasiva observar las características de la corteza cerebral del paciente. (Tamayo Rojas., 2007)</i>	Cuantitativo	Electroencefalograma (EEG)	Medición de ritmo de ondas: Alfa 8-13 Hz. Beta: 1430Hz. Theta: 4Hz. Delta: 5Hz
Atención	<i>Es la capacidad de selección de la información (externa o interna) relevante a la situación, o la selección del proceso cognitivo o respuesta motriz adecuada para la acción.</i>	Cualitativo	Evaluación de Funciones Cognoscitivas, NEUROPSI.	Puntos de corte: Normal Alto: >116 Normal: >85-115 Alteración Leve: >70-84

				Alteración Severa:<69
Memoria	<i>Es la capacidad de registrar, codificar, consolidar, retener, almacenar, recuperar y evocar la información previamente almacenada.</i>	Cualitativo	Evaluación de Funciones Cognoscitivas, NEUROPSI.	<p>Puntos de corte:</p> <p>Normal Alto: &gt;116</p> <p>Normal: &gt;85-115</p> <p>Alteración Leve: &gt;70-84</p> <p>Alteración Severa:&lt;69</p>
Discapacidad	<i>Es un término general que abarca las deficiencias, las limitaciones de la actividad y las restricciones de la participación en situaciones vitales de la vida diaria.</i>	Cualitativo	<p>Cuestionario de Percepción de la Discapacidad WHODAS 2.0</p>	<p>Likert:</p> <p>La suma de los puntajes indica el grado de</p>

			(OMS),	limitaciones funcionales.
Independencia	<i>Se refiere a aquellas personas que no necesitan</i>	Cualitativa	Cuestionario de	Puntajes de

	<i>el apoyo de otro para la realización de actividades de la vida diaria.</i>		Actividad Funcional de PFEFFER (FAQ)	Corte:  <6 No dependencia  >6 Dependencia
Calidad de Vida	<i>Se refiere a la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, normas y sus inquietudes.</i>	Cualitativa	Escala de calidad de vida de Whoqol-Bref	Cada ítem tiene 5 opciones de respuesta ordinales tipo Likert y todos ellos producen un perfil de cuatro áreas: salud física, psicológica, relaciones sociales y ambiente.
Edad.	<i>Edad cronológica, tiempo transcurrido desde el evento de nacimiento de la</i>	Cuantitativo	Historia Clínica	Años.

Años de Estudio	<i>Se refiere al número total de años de estudio de un sujeto, que haya aprobado efectivamente en la enseñanza formal</i>	Cuantitativo	Historia Clínica	Años.
Impulsividad	<i>Predisposición a una reacción inesperada, rápida y desmedida ante una situación externa o estímulo interno propio del sujeto.</i>		Escala de impulsividad Barrat. de	Impulsividad cognitiva. Impulsividad motora. Impulsividad no planeada
Control inhibitorio.	<i>Supresión de respuestas tanto explícitas como implícitas ante ciertos estímulos modulando de esta forma comportamientos impulsivos.</i>	Cuantitativa	STOP SIGNAL.  Tarea de Señal Alto. de	Errores  Aciertos  Tiempos de reacción

#### VI.4 Técnicas e Instrumentos:

Los pacientes serán captados del servicio de consulta externa de la CSNFMUAQ para realizar una evaluación diagnóstica, y asegurar que los sujetos cubran los criterios de inclusión. Se realizará el diagnóstico de DCL, por un clínico experto y mediante la aplicación de siguientes pruebas clinimétricas:

- MINI-International Neuropsychiatric Interview
- Montreal Cognitive Assessment (MOCA)
- Examen cognoscitivo - Minimental, (MMSE-ICS)
- Cuestionario de Actividad Funcional de PFEFFER (FAQ)
- Escala de Depresión Geriátrica (GDS—15)
- Cuestionario de Percepción de la Discapacidad WHODAS 2.0 (OMS)
- Escala de calidad de vida de Whoqol-Bref (Whoqol-Bref)
- Evaluación de Funciones Cognoscitivas, NEUROPSI.
- Stop Signal Task
- Wisconsin Sorting Card Test
- Escala de Impulsividad de Barrat (BIS)

Si el participante obtiene una puntuación >26 puntos en escala Montreal Cognitive Assessment (MOCA), se le invitará a formar parte del protocolo de investigación, obteniendo la aprobación mediante una carta de consentimiento informado.

#### Pruebas clinimétricas:

La clinimetría es el proceso de validación de instrumentos de medición en términos de exactitud y su reproducibilidad en el que se evalúan síntomas, signos y otros fenómenos. (Lara M., 2003).

**MINI-International Neuropsychiatric Interview:** Es una entrevista diagnóstica estructurada de breve duración que explora los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y la CIE-10. Se estima su fiabilidad y validez en un 70%. Se ha demostrado que la MINI tiene una puntuación de validez y

confiabilidad aceptablemente alta, puede ser administrada en un período de tiempo de 15 minutos. Puede ser utilizada por clínicos tras una breve sesión de entrenamiento. (OMS,2015)

**Montreal Cognitive Assessment (MOCA):** El Montreal Cognitive Assessment (MoCA) es un test de tamizaje breve, diseñado para ayudar en la detección del deterioro cognitivo leve (DCL) y el trastorno neurocognitivo mayor. Sus características psicométricas describen un alto nivel de confiabilidad y validez con una sensibilidad de 87% y una especificidad en un rango de 90% para DCL con un punto de corte <26, para el trastorno neurocognitivo mayor su especificidad es de <18. (Nasreddine Z,2005)

**Examen cognoscitivo - Minimental, (MMSE-ICS):** El test estándar para el examen del estado mental abreviado es en la actualidad, es, también, el test estándar para la evaluación rápida de la alteración cognitiva y los trastornos neurocognitivos mayores. El MMSE dispone de versiones en casi todos los idiomas importantes, e incluso, de versiones cortas (12 puntos) de utilidad semejante a la forma más extensa de 30 puntos, que es la habitualmente utilizada. Los puntos de corte son en ambas versiones 23/24 para la detección de trastorno neurocognitivo mayor. (F. Bermejo pareja, 2008)

**Cuestionario de Actividad Funcional de PFEFFER (FAQ):** El Cuestionario de Actividad Funcional (Functional Activities Questionnaire, FAQ) fue diseñado por Pfeffer y está basado en un estudio previo del mismo autor. Se trata de una escala de screening de casos leves de trastornos neurocognitivos leves a través de cuestiones que evalúan la capacidad para desarrollar actividades sociales complejas y actividades instrumentales de la vida diaria. El cuestionario cuenta con 4 ítems sobre actividades diarias y otro sobre iniciativa. Se puntúa cada ítem del modo siguiente:0: Normal; o nunca lo hizo pero podría hacerlo solo/a. 1: Con dificultad pero se maneja solo; o nunca lo hizo y si tuviera que hacerlo ahora tendría dificultad. 2: Necesita ayuda (pero lo hace). 3: Dependiente (no puede realizarlo).

Es importante mencionar que Una puntuación por debajo de 6 indica normalidad (no dependencia) y una puntuación de 6 o más indica alteración funcional. (F. Bermejo pareja, 2008)

**Escala de Depresión Geriátrica (GDS—15):** La escala de Yesavage para Depresión Geriátrica (GDS), tiene la particularidad de que explora únicamente síntomas cognoscitivos de un episodio depresivo mayor, con un patrón de respuesta dicotómica para facilitar el diligenciamiento por el evaluado. Excluye intencionalmente los síntomas depresivos somáticos, debido a la alta prevalencia en adultos mayores, que podrían limitar la validez del cuestionario. Se da un punto a cada respuesta sugestiva de un episodio depresivo. Para diligenciar esta escala se necesitan cinco minutos, en promedio. (GDS,2010)

**Cuestionario de Percepción de la Discapacidad WHODAS 2.0 (OMS):** Permite a los usuarios generar puntuaciones para los seis dominios de funcionamiento y calcular una puntuación general. Para cada respuesta positiva, se realizará una pregunta de seguimiento para indagar acerca del número de días (en los últimos treinta) en los que el entrevistado haya experimentado la dificultad específica. Esta versión se encuentra disponible en tres formas diferentes: administrada por un entrevistador, por la propia persona o por un representante. El tiempo promedio de la entrevista para la versión de 36 preguntas administrada por un entrevistador es de 20 minutos. En el análisis psicométrico se mostró que la estructura de WHODAS 2.0 es unidimensional y cuenta con una alta consistencia interna 76%. Como resultado, la suma de los puntajes de las preguntas en todos los dominios constituye una estadística que es suficiente para describir el grado de las limitaciones funcionales. (OMS, 2015)

**Escala de calidad de vida de Whoqol-Bref (Whoqol-Bref):** contiene un total de 26 preguntas, una pregunta de cada una de las 24 facetas contenidas en el WHOQOL-100 y dos preguntas globales: calidad de vida global y salud general. Cada ítem tiene 5 opciones de respuesta ordinales tipo Likert y todos ellos producen

un perfil de cuatro áreas: salud física, psicológica, relaciones sociales y ambiente. El WHOQOL- BREF se muestra tal como fue utilizado en el trabajo de campo. El tiempo de referencia que contempla el WHOQOL es de dos semanas. Dicho cuestionario debe ser autoadministrado. Cuando la persona no sea capaz de leer o escribir por razones de educación, cultura o salud puede ser entrevistado. (Badía X,1999).

**Evaluación de Funciones Cognoscitivas, NEUROPSI:** Es una prueba neuropsicológica que evalúa un amplio espectro de funciones cognoscitivas, las cuales incluyen: orientación, atención y concentración, memoria de trabajo, memoria verbal y visual, y funciones ejecutivas y motoras. El Neuropsi Atención y Memoria cuenta con normas obtenidas en la población mexicana, considerando la edad y la escolaridad. Su especificidad es de un rango del 100% para una alteración cognitiva menor. Los datos naturales se convierten a puntuaciones normalizadas con una media de 100 y una desviación estándar de 15. Además de las puntuaciones totales, con los datos independientes de cada habilidad cognoscitiva, se obtiene un perfil individual. Este perfil señala las habilidades e inhabilidades del sujeto en cada una de las áreas cognoscitivas evaluadas. Los datos naturales de las 29 subpruebas se convierten a puntuaciones normalizadas con una media de 10 y una desviación estándar de 3. Tanto para la puntuación total como para las diversas subpruebas, los parámetros de normalización permiten obtener un grado o nivel de alteración de las funciones cognitivas que se clasifican en: 1) normal alto, 2) normal, 3) alteraciones leves, o 4) alteraciones severas. (Ardila y Ostrosky-Solís, 2013).

**Stop Signal Task:** Es una tarea que sirve para la medición de procesos inhibitorios. Consiste en estímulos a los que debe haber una respuesta (“go”) y a los que no se debe responder (“no go”). Dichos estímulos van apareciendo en un período de tiempo determinado y el paciente debe discernir entre efectuar una respuesta o no. El diseño consta de dos partes, la primera en donde el sujeto debe

responder a todos los estímulos, mientras que en la segunda se alternará con estímulos visuales o auditivos a los que no debe haber una respuesta en lo absoluto. La tarea utiliza un diseño de escalera para el retraso de la señal de parada (SSD), lo que permite que la tarea se adapte al rendimiento del participante, reduciendo la tasa de éxito del 50% para la inhibición. (J Neurosci, 2006)

**Escala de Impulsividad de Barrat (BIS):** Se realiza de manera autoaplicada, consta de 30 ítems que evalúan los signos y síntomas relacionados con la impulsividad en la última semana previa a la encuesta. Es un instrumento que relaciona la ansiedad con las conductas de impulsividad (cognitiva, motora y no planeada). Sin embargo no cuenta con un punto de corte por lo que a mayor o menor puntaje indica la manera de reaccionar del sujeto ante diferentes situaciones. Describe un alto nivel de confiabilidad y validez con una sensibilidad de 87% (Patton et al., 1995)

#### **VI.5 Procedimientos:**

##### Firma de carta consentimiento:

Una vez que los pacientes aceptaron, se les explicó a ellos y aun familiar de forma detallada en qué consistía el proyecto de investigación, invitándoles a formar parte del mismo; de igual manera se les explicó de forma minuciosa el proceso de consentimiento informado, se les leyó la carta de consentimiento informado y aclaró cualquier duda que tuvieron. Se hizo hincapié en la libertad de los pacientes, en su decisión de participar en el proyecto y/o suspender su participación en el momento en que dado el caso lo decidieran. Una vez que todas las dudas fueron aclaradas y si aceptaron participar, se les solicitó que firmen la carta de consentimiento informado.

Una vez realizada la evaluación inicial, a los pacientes que fueron candidatos a recibir estimulación magnética transcraneal, se les realizó un registro

electroencefalográfico para descartar la presencia de anomalías de la actividad eléctrica. Los pacientes candidatos fueron aleatorizados para recibir tratamiento activo o simulado de estimulación magnética transcraneal; posterior al proceso de aleatorización serán evaluados con las pruebas clínicas y neuropsicológicas.

#### Protocolo de estimulación magnética transcraneal repetitiva.

Posterior a la obtención del EEG y una vez que fueron descartadas alteraciones en actividad eléctrica, fueron asignados al azar a recibir una de las dos modalidades de emtr (activa o placebo), la emtr activa fue aplicada a una frecuencia de 5 Hz sobre Corteza pre frontal dorsolateral izquierda (cpfdli); mientras que en la maniobra placebo los pacientes recibieron pequeños pulsos de estimulación eléctrica que simulan la sensación de la emtr activa. El equipo utilizado será magventure Pro R30, con el tipo de bobina Cool-B65 AP. Magventure ha recibido la autorización de la FDA 510 de estados unidos para el uso clínico de sus equipos.

Con la finalidad de que el estudio sea doble ciego tanto el paciente como el operador del equipo desconocieron si se recibió emtr activa o placebo; dicha condición es realizada por un investigador que asigna un código aleatoriamente para cada paciente, el cual se ingresó al estimulador y este indicaba si la bobina se encontraba preparada para la sesión o si debía girarse. Cabe mencionar que la bobina es idéntica por ambos lados.

Cada paciente recibió 60 sesiones de tratamiento; consistentes en 3 sesiones por semana, divididas en dos fases de 30 sesiones cada una. Se llevo a cabo un registro diario de los parámetros de estimulación, así como probables molestias y observaciones generales. En cada sesión, se estableció el umbral motor en cada sujeto, utilizando el método visual, estimulando la región motora primaria izquierda (M1) con pulsos simples y observándose el movimiento del abductor corto del pulgar contralateral a la región motora. (González-Olvera,2013)

Para la estimulación activa (5 Hz), cada sesión consistía en la aplicación de 1500 pulsos sobre la cpfdli al 100% del umbral motor de cada paciente; mientras que para la estimulación simulada se realizó de acuerdo a lo descrito previamente.

Al finalizar las sesiones de estimulación los pacientes fueron evaluados nuevamente con las pruebas clinimétricas y neuropsicológicas, al terminar con estas pruebas se dió el cruce de códigos con lo que el paciente recibió 30 sesiones más con la modalidad contraria a la primera.

#### Protocolo de estimulación cognitiva:

Posterior a la sesión de EMTr los pacientes recibieron una sesión de Estimulación Cognitiva con una duración aproximada de 30 minutos, consistentes en 3 sesiones por semana. En esta etapa se le dió al sujeto diversos ejercicios prácticos y escritos dirigidos a mejorar las funciones cognitivas como son: la atención, memoria, lenguaje, praxias y gnosias.

El objetivo comprendió en la activación, estimulación y desarrollo de manera práctica las distintas capacidades mentales y/o mejorar su funcionamiento. Dichos ejercicios se encuentran descritos en los cuadernillos de Estimulación Cognitiva, titulados “¿Problemas de Atención y Memoria? Un programa para su estimulación y rehabilitación.”, (Ostrosky, F., et.al,2013) adaptados para la población mexicana por el laboratorio de neuropsicología y psicofisiológica, de la facultad de psicología de la UNAM.

Se expusieron ejercicios variados y específicos para un adecuado tratamiento de cada nivel atencional y de la memoria, cuentan con actividades que indican índices de objetivos, manejo de cada paciente y su control. En cada sesión se tuvo registro de observaciones generales del comportamiento del sujeto.

Al finalizar las sesiones de estimulación cognitiva los participantes fueron evaluados nuevamente con las pruebas clinimétricas y neuropsicológicas.

Protocolo de seguridad:

Como medida precautoria de bioseguridad la Clínica del Sistema Nervioso de la Facultad de Medicina de la UAQ cuenta con un carro rojo, con todo lo necesario para reanimación cardiopulmonar y con medicamentos anticonvulsivantes.

Atención y seguimiento a los sujetos. Los pacientes que acudieron al protocolo de investigación llevaron tratamiento farmacológico y/o psicoterapéutico con su servicio de salud adscrito, así como aquellos que lo realizarán de manera particular y de igual manera aquellos sujetos que requerían seguimiento psiquiátrico en la Clínica del Sistema Nervioso. El individuo y su cuidador tuvieron contacto diario, así como atención disponible las 24 horas con los encargados del protocolo de investigación Dr. Julian V. Reyes López (Médico Especialista en Psiquiatría y Maestría en Ciencias por el Instituto de Neurobiología de la UNAM campus Juriquilla, Querétaro. Diplomado de alta especialidad en Neurofisiología aplicada a la Psiquiatría, Investigador de Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Querétaro.), así como con la Lic. en Psic. Georgina Yadira Roque Roque (Psicóloga Clínica/Estudiante de la Maestría en Ciencias en Neurometabolismo). También es importante destacar que el procedimiento de EMTr se realizó con la supervisión del especialista en EMTr (Dr. Julian V. Reyes López) y que la Clínica del Sistema Nervioso cuenta con numerosos especialistas laborando en la institución: Dr. Hebert Luis Hernández Montiel (Coordinador de la Maestría en Ciencias en Neurometabolismo, SNI I), Dra. Liane Aguilar Fabré (Med. Especialista en Neurofisiología), Dr. René Rodríguez Valdés (Med. Especialista en Neurofisiología), Dr. Moisés López (Med. Especialista en Neurología), dos Médicos Generales (Dr. Arturo García y Dra. Alejandra Domínguez), por lo que se garantizó a los participantes de este estudio una atención óptima con personal capacitado en caso de ser requerirlo.

El paciente desde el inicio de su evaluación hasta la culminación de este tuvo una vigilancia constante de su evolución, el sujeto tuvo un seguimiento de 24 semanas total durante todo el curso del tratamiento, sin dejar de tener continuidad en el tratamiento con su psiquiatra de cabecera. Para aquellos sujetos que no cumplían con los criterios de inclusión se les invito a continuar con su servicio de salud adscrito, así como los servicios ofertados por la Clínica del Sistema Nervioso.

Seguridad: Para seguridad de los pacientes se solicitó su número de seguridad social (IMSS, ISSSTE, SEGURO POPULAR.) los cuales cubren crisis epilépticas y eventos convulsivos. En caso de que se llegara a presentar un evento convulsivo se contaba con medicamentos anticonvulsivantes, los cuales están ubicados en el carro rojo y serían administrados por los médicos presentes al momento de la estimulación en caso de ser necesario.

#### **VI.5.1 Análisis Estadístico:**

Para las variables socio demográficas se utilizó estadística no paramétrica, para los aspectos clínicos y neuropsicológicas se aplicó una prueba de homogeneidad de varianza y con base a los resultados se decidió realizar estadística no paramétrica. Estos análisis se llevaron a cabo mediante el software SPSS Ver. 24 y el paquete estadístico Graph Prism, Versión 6.0.

Para el análisis estadístico, se obtuvieron datos descriptivos para las variables sociodemográficas. Para comparar el efecto de la EMTr entre los grupos (Activos vs. Sham) sobre el las variables clínicas (síntomas afectivos, discapacidad, calidad de vida e independencia), así como, para las variables neuropsicológicas (atención, memoria, flexibilidad cognitiva e impulsividad) se llevó a cabo un análisis no paramétricos de comparación de medias a nivel intragrupal entre muestras pareadas (Wilcoxon) y de forma intergrupala entre muestras no pareadas (MannWhitney) con cada uno de los puntajes totales de las escalas clínicas y neuropsicológicas.

## **VI.5.2 Consideraciones éticas:**

Desde abril de 2014, México cuenta con la actualización de las normas de investigación, las cuales estaban basadas en el reglamento de la Ley General de la Salud de 1986. Desde el año 2001, la Secretaría de Salud de México tiene una agencia reguladora que actúa como autoridad sanitaria, desconcentrada y con autonomía para la regulación y el control de la investigación clínica: La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), la cual cuenta desde 2013 con un Registro Nacional de Ensayos Clínicos. La unidad administrativa de la COFEPRIS que se encarga de la evaluación de los ensayos clínicos es la Comisión de Autorización Sanitaria (CAS), misma que se encarga de: expedir, prorrogar o revocar la autorización de proyectos para el empleo de medicamentos, materiales, aparatos, procedimientos o actividades experimentales en seres humanos con fines de investigación científica, respecto de los cuales no se tenga evidencia científica suficiente para probar su eficacia preventiva, terapéutica o de rehabilitación.

Estudios Clínicos (COFEPRIS): Se define como estudio clínico a cualquier estudio sistemático que emplea un diseño elaborado cuidadosamente para efectuarse en sujetos humanos, sean estos voluntarios sanos o voluntarios enfermos y que respeta los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki.

Aprobación por parte de COFEPRIS: Según el artículo 14 del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios establece que, corresponde a la Comisión de Autorización Sanitaria expedir, prorrogar o revocar la autorización de proyectos para el empleo de medicamentos, materiales, aparatos, procedimientos o actividades experimentales en seres humanos con fines de investigación científica, respecto de los cuales no se tenga evidencia científica suficiente para probar su eficacia preventiva, terapéutica o de rehabilitación.

La Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr), es una técnica de neuromodulación que permite a los investigadores estimular de manera focal y no invasiva la corteza cerebral tanto en condiciones patológicas y no patológicas (Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, Belmaker RH., 1998).

Este protocolo se realizará bajo el acuerdo de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, Título Segundo, Capítulo 1, bajo el Artículo 13, Artículo 14, Artículo 15, Artículo 16 y Artículo 17, donde el presente estudio es considerado como una investigación con riesgo mayor que el mínimo. La Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr), es una técnica aprobada por Estados Unidos, La Unión Europea, Canadá y Australia para su uso en el tratamiento de TDM (Marangell LB et al., 2007) y desde el año 2008 aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) con nivel 1 de evidencia (requiere > 2 ensayos aleatorios controlados y/o meta-análisis con un intervalo de confianza estrecho) por su eficacia aguda (Bewernick et al., 2016). Analizando la referencia científica utilizada se puede observar que, aunque constituye un estudio clínico, no requiere la autorización por parte de COFEPRIS.

Asimismo, el presente estudio fue autorizado por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro, y fue registrado en el Instituto Nacional de Salud (NIH), de Estados Unidos y tuvo el número clínico de registro: NCT03906903. Se realizó en la Clínica del Sistema Nervioso de esta Facultad y en el proyecto colaboraron especialistas en Neurofisiología Clínica, Neurología, Medicina Interna y Medicina Familiar.

## VII. RESULTADOS

### Datos Sociodemográficos:

Se evaluó un total de 76 pacientes (26 hombres, 50 mujeres), con una edad media de 66.68,  $s=9.04$  años (Hombres,  $x=69$ ,  $s=6.57$  años; mujeres,  $x=66.79$ ,  $s=5.62$  años) y una media de años de estudio de 13.74,  $s=4.77$  (Hombres,  $x=15.46$ ,  $s=4.04$ ; Mujeres,  $x=13.05$ ,  $s=4.79$  años) (Véase Tabla 1).

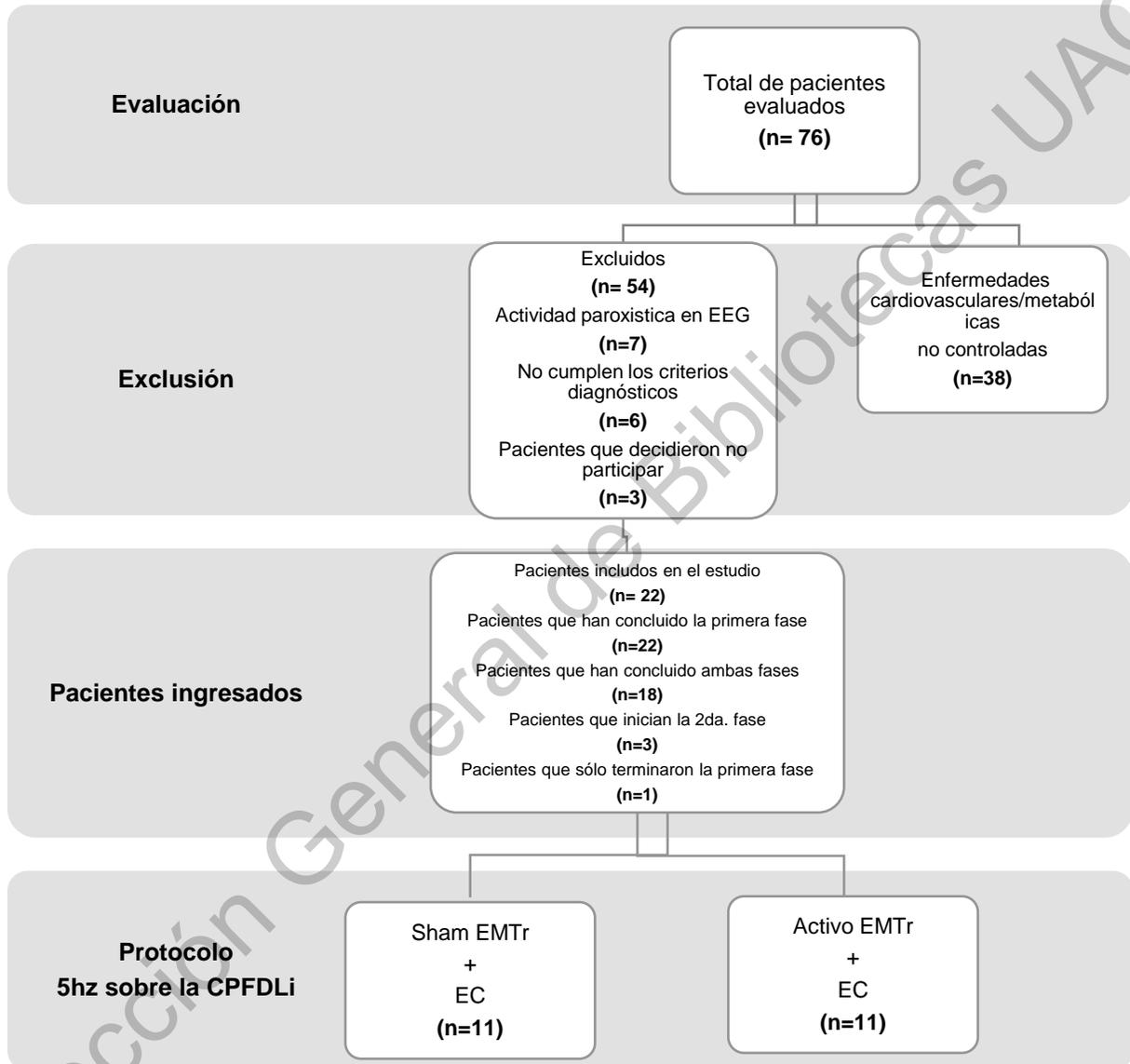
Tabla 1. Características sociodemográficas de la muestra

Género	Número (%)	Edad media	Años de estudio
Mujeres	50 (67.09%)	66.79±5.62	13.05±4.79
Hombres	26 (32.91%)	69±6.57	15.46±4.04
Total	76	66.68±9.04	13.74±4.77

De los 76 pacientes solo 22 ingresaron al protocolo, de los cuales 17 han terminado ambas fases del tratamiento, 1 paciente se encuentra en evaluación final de ambas fases y 3 se encuentran por ingresar a la segunda fase del tratamiento y 1 paciente decidió abandonar el protocolo en la sesión 10 de la 2da etapa; para todos los casos se realizaron evaluaciones neuropsicológicas y la evaluación diagnóstica cognitiva de Montreal (MoCA) que arrojaron puntajes de corte para la detección del DCL; asimismo, de los sujetos excluidos (54) fueron por: contraindicaciones de seguridad con el uso de EMTr, enfermedades cardiovasculares no controladas, enfermedades metabólicas no controladas, pacientes que no cumplían los criterios diagnósticos para un DCL y pacientes que

abandonaron el estudio. A continuación, se muestran las características en el Diagrama 1.

Diagrama 1. Características de los pacientes ingresados al protocolo.



De manera inicial, se presentarán los resultados de los 22 pacientes que han terminado la primera fase del tratamiento, junto con su medición al mes del seguimiento (entendiendo a esta última, la evaluación inicial de la segunda fase).

Para los datos sociodemográficos de dicho grupo, se obtuvo una edad media (media  $\pm$  D.E.) de  $66.36 \pm 5.12$  y con una media en años de estudio de  $15.07 \pm 4.27$ , siendo 13 mujeres (59.09%) y 9 hombres (40.90%). Se dividieron de manera aleatorizada en dos grupos (SHAM VS. ACTIVO) correspondiendo 11 sujetos para el grupo activo y 11 para el Sham. Asimismo, el análisis estadístico intergrupar se realizó utilizando la prueba exacta de Fisher para estadística descriptiva. Sin embargo, el análisis no mostró diferencias significativas para ambos grupos en edad ( $p=.224$ ), escolaridad ( $p=.384$ ) y género ( $p=.370$ ). (Véase en la Tabla 2).

Tabla 2. Datos descriptivos del grupo de 22 pacientes que han terminado la primera fase del protocolo y su mes de seguimiento.

<b>Grupo</b>	<b>SHAM</b>	<b>ACTIVO</b>	<b>Prueba Exacta de Fisher</b>
<b>Edad</b>	<i>67.22<math>\pm</math>4.86</i>	<i>67.09<math>\pm</math>7.17</i>	<b>.224</b>
<b>Escolaridad</b>	<i>14.72<math>\pm</math>4.10</i>	<i>15.09<math>\pm</math>4.50</i>	<b>.384</b>
<b>Género (M/F)</b>	<i>6/5</i>	<i>3/8</i>	<b>.370</b>

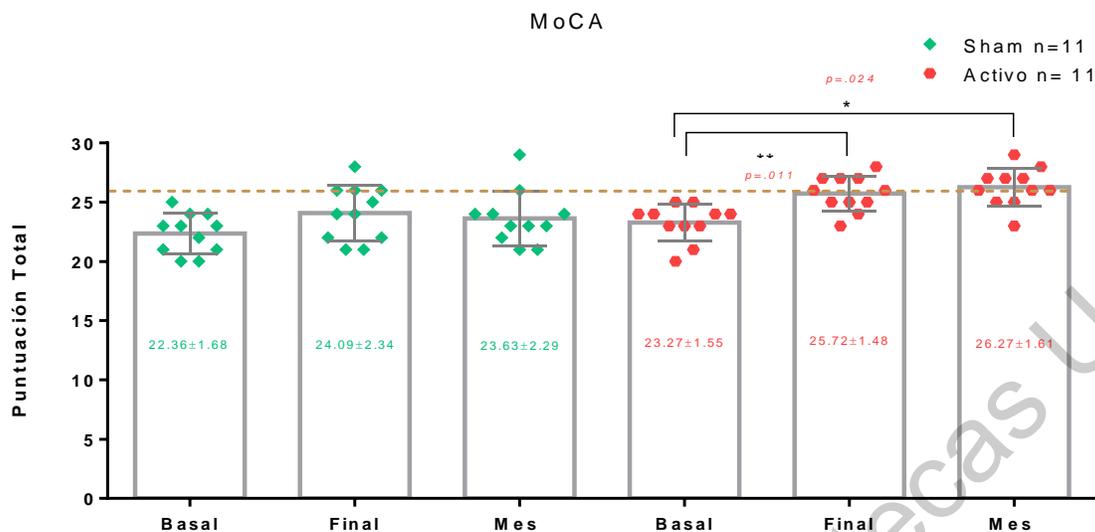
Dentro de las evaluaciones diagnósticas realizadas para el DCL (Montreal Cognitive Assessment, MoCA; y Examen Cognoscitivo-Minimental, MMSE) los resultados se muestran como la media  $\pm$  desviación estándar para ambos grupos: Activo (GA) 23.27 $\pm$ 1.43 para MoCA y 28.65 $\pm$ 1.56 en MMSE, y Sham (GS) 22.36 $\pm$ 1.68 en MoCA, y 28.63 $\pm$ 1.56 para MMSE. Para el análisis estadístico mediante pruebas no paramétricas de manera intragrupal pre-post y al mes de seguimiento se mostró diferencias significativas para el GA en la prueba MoCA ( $p=.011$ ), así como al mes de seguimiento ( $p=.024$ ), mientras que, para el GS no se obtuvieron diferencias posteriores al tratamiento ( $p=.063$ ). En la prueba MMSE no se encontraron diferencias en ambos grupos GA ( $p=.680$ ), y GS ( $p=.056$ ). De manera intergrupala, se encontraron diferencias significativas en la prueba MoCA al mes de seguimiento ( $p=.005$ ), mientras que para la prueba MMSE ( $p=.016$ ) de manera final. (Véase Tabla 3, Tabla 4 y Gráfica 1)

**Tabla 3. Análisis intragrupal de la prueba MoCA y MMSE**

PRE GA	POST GA	VALOR P	MES GA	VALOR P	Wilcoxon Test	PRE GS	POST GS	VALOR P	MES GS	VALOR P	Wilcoxon Test
<b>EVALUACIÓN CLINICA</b> Montreal Cognitive Assessment (MoCA test)											
23.27 $\pm$ 1.55	25.72 $\pm$ 1.48	.011*	26.27 $\pm$ 1.61	.024*	*	22.36 $\pm$ 1.68	24.0 $\pm$ 2.34	.063	23.6 $\pm$ 2.29	.303	NS
<b>Examen Cognoscitivo-Minimental, MMSE</b>											
28.63 $\pm$ 1.56	29.09 $\pm$ 1.04	.680	29.27 $\pm$ .09	.389	NS	28.6 $\pm$ 1.12	27.6 $\pm$ 1.36	.056	28.5 $\pm$ 1.29	.739	NS

**Tabla 4. Análisis intergrupala de la prueba MoCA y MMSE**

<b>ANALISIS U MANN-WHITNEY</b>									
ITEMS	GA BASAL	GS BASAL	VALOR P	GA FINAL	GS FINAL	VALOR P	GA MES	GS MES	VALOR P
MoCA	23.27 $\pm$ 1.55	22.36 $\pm$ 1.68	.243	25.72 $\pm$ 1.48	24.0 $\pm$ 2.34	.101	26.27 $\pm$ 1.61	23.6 $\pm$ 2.29	.005*
MMSE	28.63 $\pm$ 1.56	28.6 $\pm$ 1.12	.748	29.09 $\pm$ 1.04	27.6 $\pm$ 1.36	.016	29.27 $\pm$ .09	28.5 $\pm$ 1.29	.193

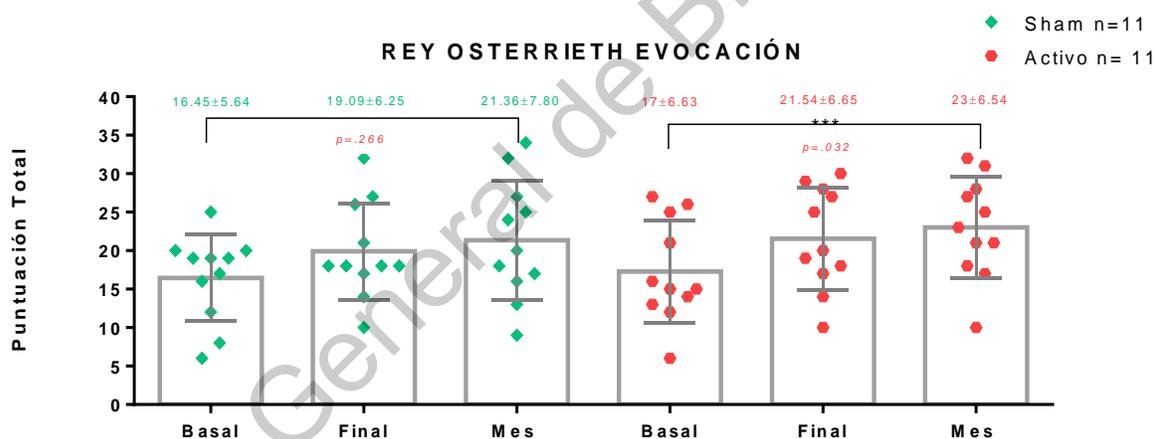


Gráfica 1. Se muestran los resultados de la evaluación diagnóstica para el DCL con la prueba Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Los datos se muestran como la media  $\pm$  desviación estándar, de manera basal, final y al mes del tratamiento. Para el análisis estadístico mediante pruebas no paramétricas de manera intragrupal mostró diferencias significativas para el GA en la prueba MoCA ( $p=.011$ ), así como al mes de seguimiento ( $p=.024$ ) mientras que, para el GS no se obtuvieron diferencias posteriores al tratamiento ( $p=.063$ ).

Para la evaluación de los resultados de memoria se utilizó la subprueba Rey Osterrieth Evocación (RO-E) de la evaluación neuropsicológica Neuropsí, Atención y Memoria. Se muestran como la media  $\pm$  desviación estándar para ambos grupos de manera inicial: GA  $17\pm 6.63$  y  $16.4\pm 5.64$  para el GS; el análisis estadístico mediante pruebas no paramétricas de manera intragrupal mostró diferencias significativas para el GA ( $p=.005$ ), así como al mes del tratamiento ( $p=.006$ ), sin embargo para el GS no se obtuvieron diferencias al mes de haber terminado la primera fase ( $p=.266$ ); por otro lado, para el análisis de manera intergrupala no se encontraron diferencias significativas. Véase Tabla 5 y Gráfica 2.

Tabla 5. Análisis estadístico no paramétrico intragrupal (Test de Wilcoxon) e intergrupo con U Mann-Whitney, para la evaluación Rey Osterrieth Evocación.

PRE GA	POST GA	VALOR P	MES GA	VALOR P	Wilcoxon Test	PRE GS	POST GS	VALOR P	MES GS	VALOR P	Wilcoxon Test
<b>EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA</b> Rey Osterrieth (evocación) .											
17±6.77	21.5±6.65	.005*	23±6.54	.006*	*	16.4±5.64	19.09±6.2	.448	21.3±7.8	.266	NS
<b>ANALISIS U MANN-WHITNEY</b>											
ITEMS	GA BASAL	GS BASAL	VALOR P	GA FINAL	GS FINAL	VALOR P	GA MES	GS MES	VALOR P		
RO-E	17±6.77	17±6.77	.949	21.5±6.65	19.09±6.2	.519	23±6.54	21.3±7.8	.401		

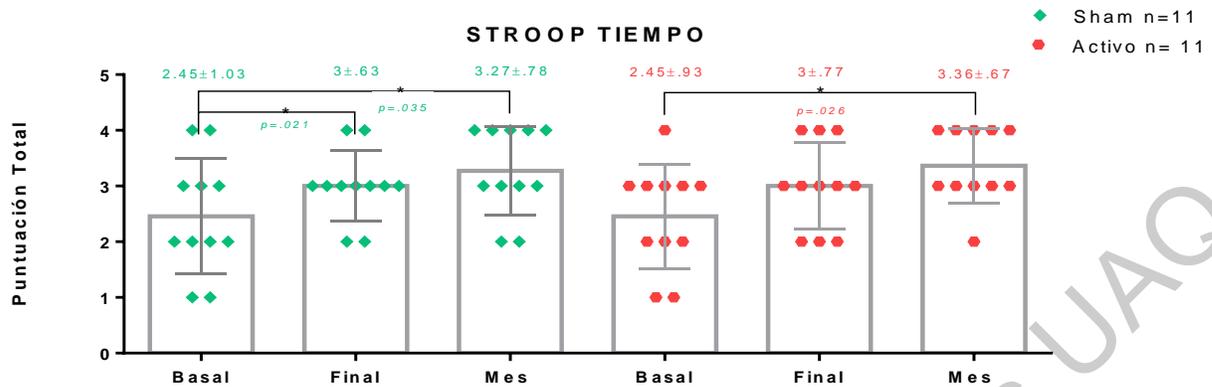


Gráfica 2. Se muestran los resultados de la evaluación Rey Osterrieth Evocación. Los datos se muestran como la media  $\pm$  desviación estándar, de manera basal, final y al mes del tratamiento. Para el análisis estadístico mediante pruebas no paramétricas de manera intragrupal mostró diferencias significativas para el GA ( $p = .005$ ), así como al mes de seguimiento ( $p = .006$ ) mientras que, para el GS no se obtuvieron diferencias al finalizar ( $p = .448$ ) y mes de haber recibido el tratamiento ( $p = .266$ ).

Para las evaluaciones en el área de la Atención se utilizó la subprueba Stroop-Tiempo (ST). Se muestran los resultados como la media  $\pm$  desviación estándar para ambos grupos: Activo  $2.45 \pm .93$ , Sham  $2.45 \pm 1.03$ ; Para el análisis estadístico mediante pruebas no paramétricas de manera intragrupal solo se mostró diferencias significativas para el GA ( $p=.026$ ) al mes del tratamiento, mientras que, para el GS se obtuvieron diferencias posteriores ( $p=.032$ ) y al mes del tratamiento ( $p=.021$ ). Para la evaluación intergrupala no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Véase en la Tabla 6 y Gráfica 3.

Tabla 6. Análisis estadístico no paramétrico intragrupal (Test de Wilcoxon) e intergrupo con U Mann-Whitney, para la evaluación Stroop-Tiempo.

PRE GA	POST GA	VALOR P	MES GA	VALOR P	Wilcoxon Test	PRE GS	POST GS	VALOR P	MES GS	VALOR P	Wilcoxon Test
<b>EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA STROOP- TIEMPO (ST)</b>											
2.4 $\pm$ .93	3.1 $\pm$ .77	.124	3.3 $\pm$ .67	.026*	NS	2.45 $\pm$ 1.03	3 $\pm$ .63	.032*	3.27 $\pm$ .78	.021*	NS
<b>ANALISIS U MANN-WHITNEY</b>											
ITEMS	GA BASAL	GS BASAL	VALOR P	GA FINAL	GS FINAL	VALOR P	GA MES	GS MES	VALOR P		
ST	2.4 $\pm$ .93	2.45 $\pm$ 1.03	.949	3.1 $\pm$ .77	3 $\pm$ .63	.797	3.3 $\pm$ .67	3.27 $\pm$ .78	.847		



Gráfica 3. Resultados de la evaluación Stroop-Tiempo. Los datos se muestran como la media  $\pm$  desviación estándar, de manera basal, final y al mes del tratamiento. Para el análisis estadístico mediante pruebas no paramétricas de manera intragrupal mostró diferencias significativas para el GA ( $p=.026$ ) al mes del tratamiento, mientras que, para el GS se obtuvieron diferencias al final ( $p=.035$ ) y al mes de haber recibido el tratamiento ( $p=.021$ ).

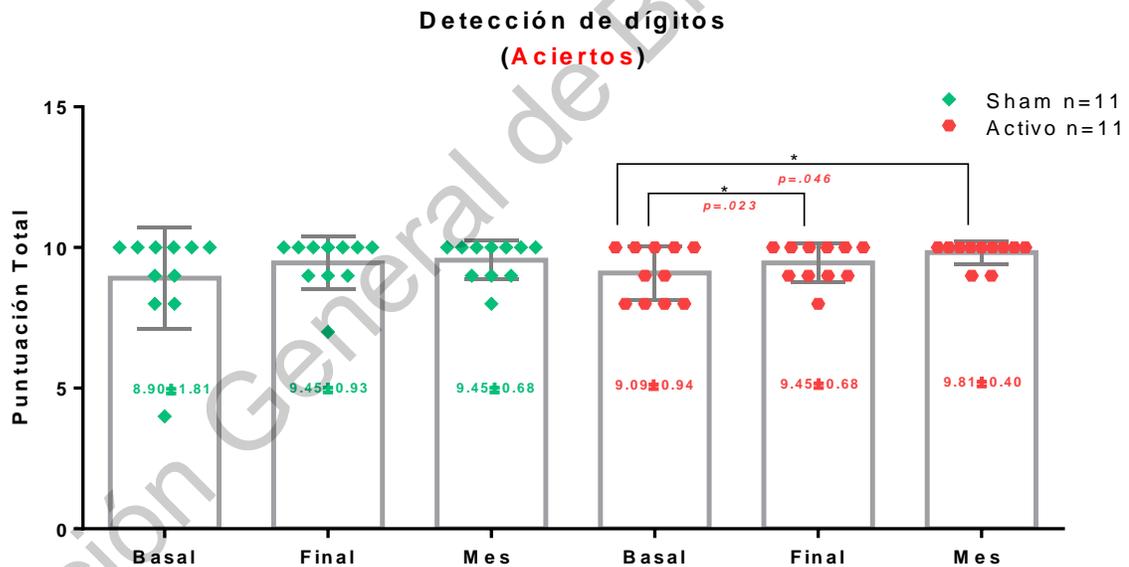
Para la evaluación de los resultados de atención se utilizó la subprueba Detección de Dígitos de la evaluación neuropsicológica Neuropsí, Atención y Memoria. Se muestran como la media  $\pm$  desviación estándar para ambos grupos de manera inicial: GA  $9.09 \pm .94$  y  $8.90 \pm 1.81$  para el GS; el análisis estadístico mediante pruebas no paramétricas de manera intragrupal mostró diferencias significativas para el GA ( $p=.023$ ), así como al mes del tratamiento ( $p=.046$ ), sin embargo para el GS no se obtuvieron diferencias al mes de haber terminado la primera fase ( $p=.109$ ); por otro lado, para el análisis de manera intergrupala no se encontraron diferencias significativas. Véase Tabla 7 y Gráfica 4.

Tabla 7. Análisis estadístico no paramétrico intragrupal (Test de Wilcoxon) e intergrupo con U Mann-Whitney, para la evaluación Detección de Dígitos.

PRE GA	POST GA	VALOR P	MES GA	VALOR P	Wilcoxon Test	PRE GS	POST GS	VALOR P	MES GS	VALOR P	Wilcoxon Test
<b>EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DETECCIÓN DE DÍGITOS (DET-DIG)</b>											
9.09±.94	9.45±.68	.023*	9.81±.68	.046*	*	8.90±1.81	9.45±.93	.109	9.54±.68	.109	NS

<b>ANÁLISIS U MANN-WHITNEY</b>									
ITEMS	GA BASAL	GS BASAL	VALOR P	GA FINAL	GS FINAL	VALOR P	GA MES	GS MES	VALOR P
DET-DIG	9.09±.94	8.90±1.81	.797	9.45±.68	9.45±.93	.797	9.81±.68	9.54±.68	.438



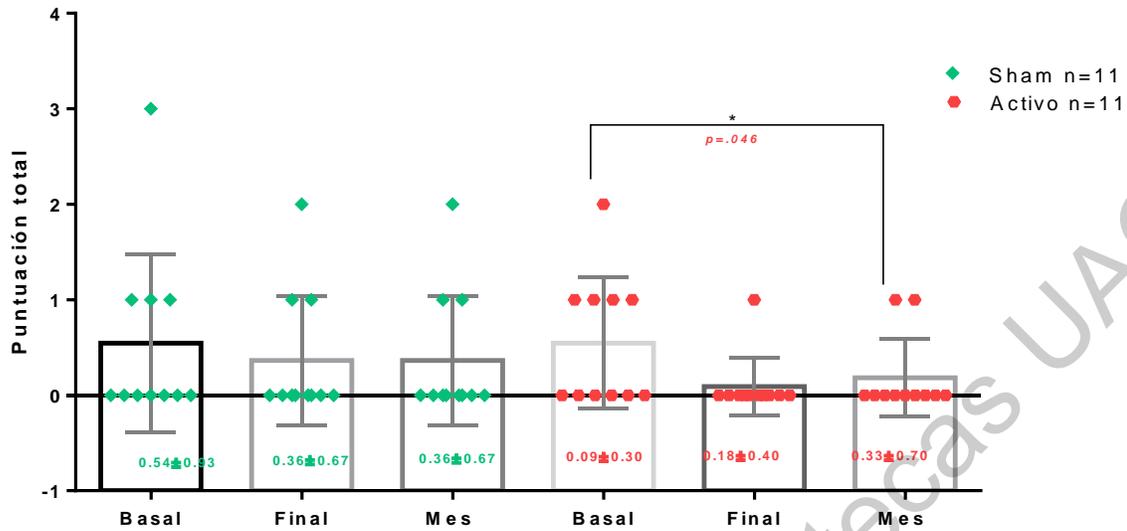
Gráfica 4. Resultados de la evaluación Detección de Dígitos. Los datos se muestran como la media ± desviación estándar, de manera basal, final y al mes del tratamiento. Para el análisis estadístico mediante pruebas no paramétricas de manera intragrupal mostró diferencias significativas para el GA ( $p = .023$ ) al finalizar el tratamiento, así como al mes ( $p = .046$ ) mientras que, para el GS no se obtuvieron diferencias al final y al mes de haber recibido el tratamiento ( $p = .109$ ).

Para la evaluación de la independencia de las actividades diarias de los pacientes se utilizó el Cuestionario de Actividad Funcional de PFEFFER. Se muestran los resultados como la media  $\pm$  desviación estándar para ambos grupos: Activo  $.09\pm.30$ , Sham  $.54\pm.93$ ; Para el análisis estadístico mediante pruebas no paramétricas de manera intragrupal solo se mostró diferencias significativas para el GA ( $p=.046$ ) al mes del tratamiento, mientras que, para el GS no se obtuvieron diferencias posteriores ( $p=.317$ ) y al mes del tratamiento ( $p=.317$ ). Para la evaluación intergrupala no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Véase en la Tabla 8 y Gráfica 5.

Tabla 8. Análisis estadístico no paramétrico intragrupal (Test de Wilcoxon) e intergrupo con U Mann-Whitney, para la evaluación Cuestionario de Funcionalidad de PFEFFER.

PRE GA	POST GA	VALOR P	MES GA	VALOR P	Wilcoxon Test	PRE GS	POST GS	VALOR P	MES GS	VALOR P	Wilcoxon Test
<b>EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA CUESTIONARIO DE FUNCIONALIDAD (FAQ)</b>											
$.09\pm.30$	$.48\pm.40$	.059	$.33\pm.70$	.046*	*	$.54\pm.93$	$.36\pm.67$	.317	$.36\pm.67$	.317	NS
<b>ANALISIS U MANN-WHITNEY</b>											
ITEMS	GA BASAL	GS BASAL	VALOR P	GA FINAL	GS FINAL	VALOR P	GA MES	GS MES	VALOR P		
FAQ	$.09\pm.30$	$.54\pm.93$	.797	$.48\pm.40$	$.36\pm.67$	.478	$.33\pm.70$	$.36\pm.67$	.699		

**Cuestionario de Actividad Funcional  
(FAQ)**



Gráfica 5. Resultados del Cuestionario de Funcionalidad de PFEFFER. Los datos se muestran como la media  $\pm$  desviación estándar, de manera basal, final y al mes del tratamiento. Para el análisis estadístico mediante pruebas no paramétricas de manera intragrupal mostró diferencias significativas para el GA ( $p=.046$ ) al mes del tratamiento, mientras que, para el GS no se obtuvieron diferencias al final y al mes de haber recibido el tratamiento ( $p=.317$ ).

A continuación, se presentarán los resultados de los 17 pacientes que han terminado ambas fases del protocolo. Para los datos sociodemográficos de dicho grupo, se obtuvo una edad media (media  $\pm$  D.E.) de  $67.05 \pm 4.96$  y con una media en años de estudio de  $14.73 \pm 4.38$ , siendo 10 mujeres (58.82%) y 7 hombres (41.17%). Se dividieron de manera aleatorizada en dos grupos (SHAM VS. ACTIVO) correspondiendo 8 pacientes para el GA y 9 para el GS. Asimismo, el análisis estadístico intergrupar se realizó utilizando la prueba exacta de Fisher para estadística descriptiva. Sin embargo, el análisis no mostró diferencias significativas para ambos grupos en edad ( $p=.204$ ), escolaridad ( $p=.506$ ) y género ( $p=1.00$ ). (Véase en la Tabla 9).

Tabla 9. Datos descriptivos del grupo de 17 pacientes que han terminado ambas fases del tratamiento.

<b>Grupo</b>	<b>SHAM</b>	<b>ACTIVO</b>	<b>Prueba Exacta de Fisher</b>
<b>Edad</b>	67.22±4.86	66.87±5.40	<b>.204</b>
<b>Escolaridad</b>	14.75±4.97	14.72±4.10	<b>.506</b>
<b>Género (M/F)</b>	2/6	2/4	<b>1.00</b>

En las evaluaciones diagnósticas realizadas para el DCL (Montreal Cognitive Assessment, MoCA; y Examen Cognoscitivo-Minimental, MMSE) los resultados se muestran como la media  $\pm$  desviación estándar para ambos grupos: GA 23.5±1.60 para MoCA y 28.63±1.84 en MMSE y GS 22.22±1.56 en MoCA, y 28.55±1.13 para MMSE. Para el análisis estadístico mediante pruebas no paramétricas de manera intragrupal, se mostró diferencias significativas para el GA en la prueba MoCA ( $p=.011$ ) al final de la primera fase, así como al mes de seguimiento ( $p=0.24$ ), de igual forma se obtuvieron diferencias al terminar el tratamiento ( $p=0.12$ ) mientras que, para la prueba MMSE se obtuvieron diferencias significativas al terminar el tratamiento ( $p=.039$ ), así como al inicio y al final de la segunda fase para este grupo ( $p=.023$ ).

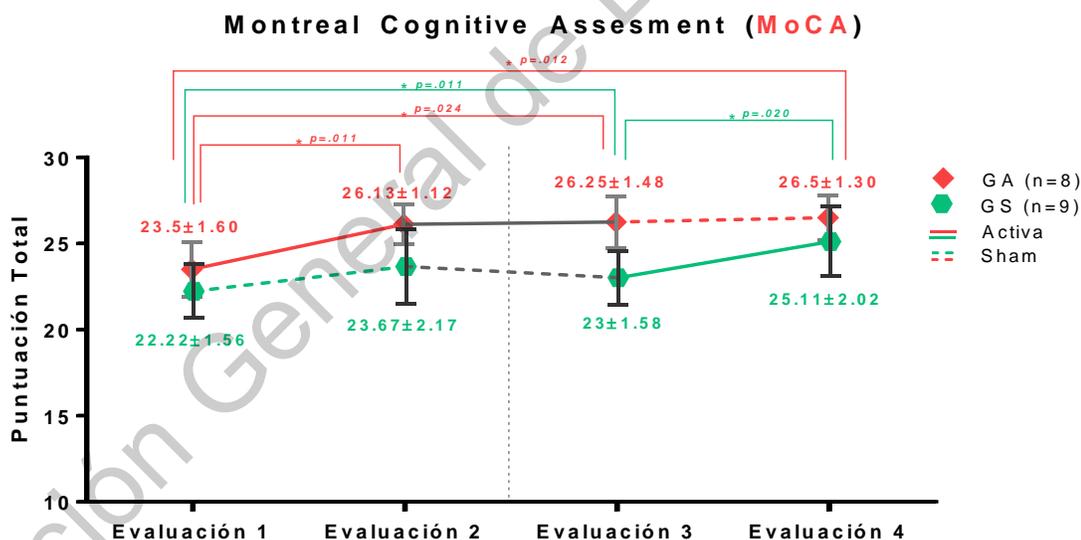
Para el GS sólo se obtuvieron diferencias para la prueba MoCA ( $p=.011$ ) al mes de haber iniciado el protocolo, así como de manera final para la segunda fase del tratamiento ( $p=.020$ ). De manera intergrupala, se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la prueba MoCA al final del tratamiento ( $p=.027$ ), y al inicio de la segunda fase del protocolo ( $p=.002$ ), mientras que para la prueba MMSE ( $p=.015$ ) de manera final a la primera fase. (Véase Tabla 10 y Gráfica 6 y 7)

Tabla 10. Análisis estadístico no paramétrico intragrupal (Test de Wilcoxon) e intergrupo con U Mann-Whitney, para la evaluación MoCA y MMSE.

PRE Fase 1 GA-GS	POST Fase 1 GA-GS	PRE Fase 2 GA-GS	POST Fase 2 GA-GS					PRE Fase 1 GS-GA	POST Fase 1 GS-GA	PRE Fase 2 GS-GA	POST Fase 2 GS-GA
<b>EVALUACIÓN CLÍNICA</b> Montreal Cognitive Assessment (MoCA test)											
23.5±1.60	26.1±1.12*	26.2±1.4*	26.5±1.30*					22.2±1.56	23.6±2.17	23±1.58*	25.1±2*
<b>Examen Cognoscitivo-Minimetal, MMSE</b>											
28.63±1.84	29.25±1.16	29.25±.8*	28.25±1.28*					28.55±1.13	27.55±1.13	28.4±1.42	28.4±1.2

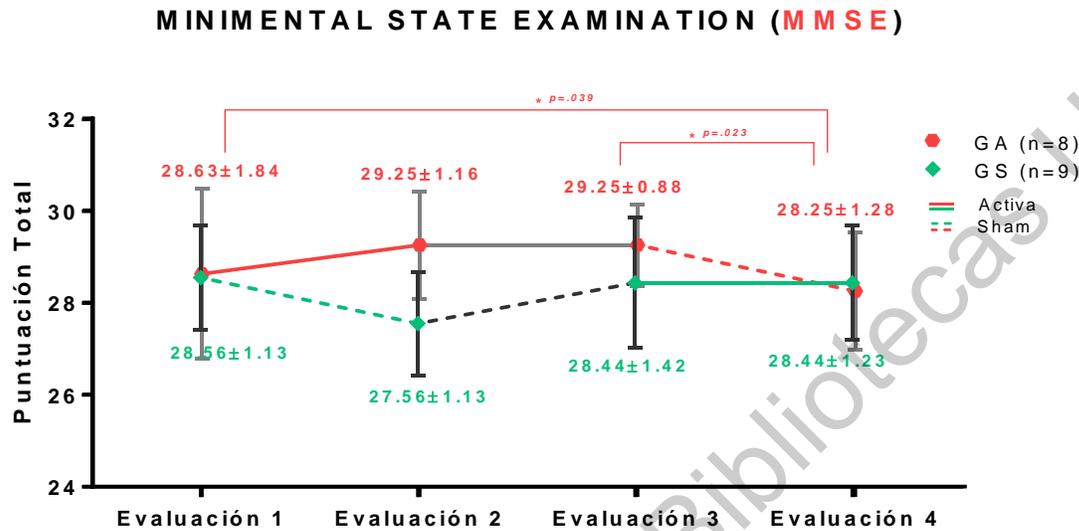
  

<b>ANÁLISIS U MANN-WHITNEY</b>									
ITEMS	GA BASAL	GS BASAL	VALOR P	GA intermedio	GS Intermedio	VALOR P	GA FINAL	GS FINAL	VALOR P
MoCA	23.5±1.60	22.2±1.56	NS	26.2±1.48	23±1.58	.002*	26.5±1.30	25.1±2.0	.027*
MMSE	28.63±1.84	28.55±1.13	NS	29.25±.88	28.4±1.42	.015*	28.25±1.28	28.4±1.2	.662



Gráfica 6. Resultados de la prueba MoCA, los datos se muestran como la media ± desviación estándar, de manera basal, final, al mes del tratamiento y al finalizar el protocolo. Para el análisis estadístico mediante pruebas no paramétricas de manera intragrupal para el GA se mostró diferencias significativas ( $p=.011$ ) al final de la primera fase, así como al mes de seguimiento ( $p=0.24$ ), de igual forma se obtuvieron diferencias al terminar el tratamiento ( $p=012$ ). Para el GS sólo se obtuvieron

diferencias para la prueba MoCA ( $p=.011$ ) al mes de haber iniciado el protocolo, así como de manera final para la segunda fase del tratamiento ( $p=.020$ ).



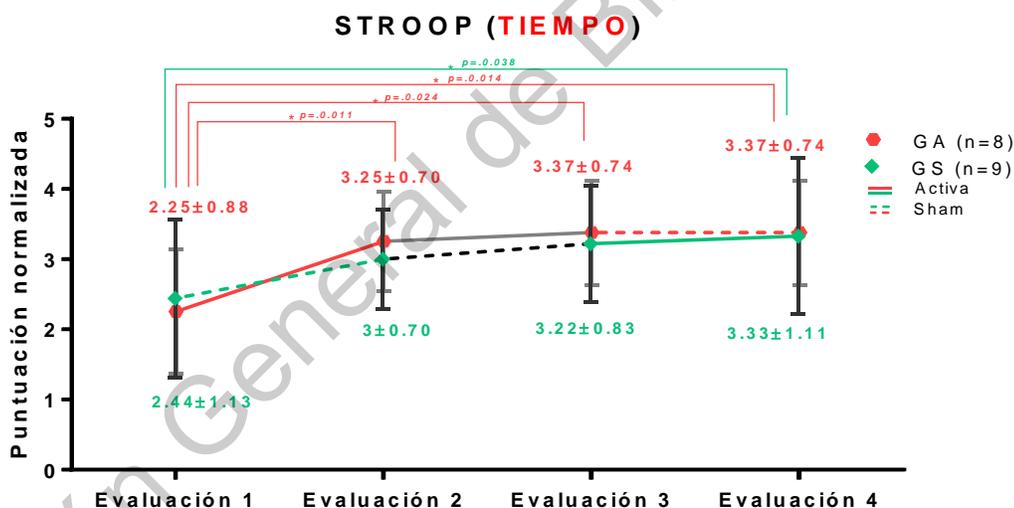
Gráfica 7. Resultados de la prueba MMSE, los datos se muestran como la media  $\pm$  desviación estándar, de manera basal, final, al mes del tratamiento y al finalizar el protocolo. Para el GA se obtuvieron diferencias significativas al terminar el tratamiento ( $p=.039$ ), así como al inicio y al final de la segunda fase para este grupo ( $p=.023$ ).

Para las evaluaciones en el área de la Atención se utilizó la subprueba Stroop-Tiempo (ST). Se muestran los resultados como la media  $\pm$  desviación estándar para ambos grupos: Activo  $2.25 \pm .88$ , Sham  $2.44 \pm 1.13$ ; Para el análisis estadístico mediante pruebas no paramétricas de manera intragrupal se mostró diferencias significativas para el GA ( $p=.011$ ) al término de la primera fase, así como al mes de tratamiento ( $p=.024$ ) y al finalizar el protocolo ( $p=.014$ ), mientras que, para el GS solo se obtuvieron diferencias al finalizar el tratamiento ( $p=.038$ ) Para la evaluación intergrupala no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Véase en la Tabla 11 y Gráfica 8.

Tabla 11. Análisis estadístico no paramétrico intragrupal (Test de Wilcoxon) e intergrupo con U Mann-Whitney, para la evaluación Stroop-Tiempo.

PRE	POST	PRE	POST					PRE	POST	PRE	POST
Fase 1	Fase 1	Fase 2	Fase 2					Fase 1	Fase 1	Fase 2	Fase 2
GA-GS	GA-GS	GA-GS	GA-GS					GS-GA	GS-GA	GS-GA	GS-GA
<b>EVALUACIÓN CLÍNICA STROOP TIEMPO (ST)</b>											
2.25±.88	3.25±.70*	3.37±.74*	3.37±.74*					2.44±1.13	3±.70	3.22±.83	3.33±1*

ANÁLISIS U MANN-WHITNEY									
ITEMS	GA BASAL	GS BASAL	VALOR P	GA Intermedio	GS Intermedio	VALOR P	GA FINAL	GS FINAL	VALOR P
ST	2.25±.88	2.44±1.13	.792	3.37±.74	3.22±.83	.662	3.37±.74	3.33±1.11	.931



Gráfica 8. Resultados de la evaluación Stroop-Tiempo. Los datos se muestran como la media ± desviación estándar, de manera basal, final, al mes del tratamiento y al finalizar el protocolo. Para el análisis estadístico mediante pruebas no paramétricas de manera intragrupal mostró diferencias significativas para el GA ( $p=.011$ ) al término de la primera fase, así como al mes de tratamiento ( $p=.024$ ) y al finalizar el protocolo ( $p=.014$ ), mientras que, para el GS solo se obtuvieron diferencias al finalizar el tratamiento ( $p=.038$ ).

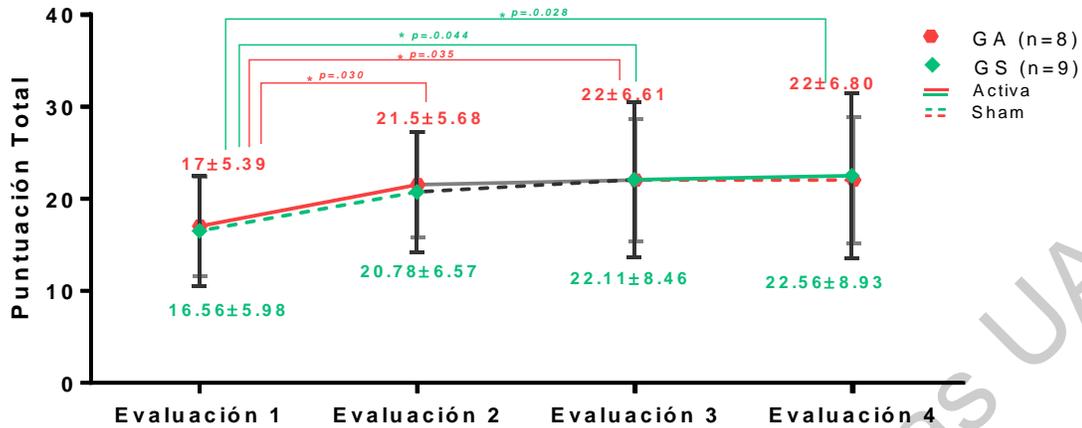
Para la evaluación de los resultados de memoria se utilizó la subprueba Rey Osterrieth Evocación (RO-E) de la evaluación neuropsicológica Neuropsí, Atención y Memoria. Se muestran como la media  $\pm$  desviación estándar para ambos grupos de manera inicial: GA  $17\pm 5.39$  y  $16.56\pm 5.98$  para el GS; el análisis estadístico mediante pruebas no paramétricas de manera intragrupal mostró diferencias significativas para el GA ( $p=.035$ ) al finalizar la primera fase del tratamiento, mientras que para el GS obtuvieron diferencias al mes de haber terminado la primera fase ( $p=.044$ ) y al haber terminado el protocolo ( $p=.028$ ), por otro lado, para el análisis de manera intergrupala no se encontraron diferencias significativas. Véase Tabla 12 y Gráfica 9.

Tabla 12. Análisis estadístico no paramétrico intragrupal (Test de Wilcoxon) e intergrupo con U Mann-Whitney, para la evaluación Rey Osterrieth Evocación.

PRE Fase 1 GA-GS	POST Fase 1 GA-GS	PRE Fase 2 GA-GS	POST Fase 2 GA-GS					PRE Fase 1 GS-GA	POST Fase 1 GS-GA	PRE Fase 2 GS-GA	POST Fase 2 GS-GA
<b>EVALUACIÓN CLINICA</b> Rey Osterrieth Evocación (RO-E)											
17 $\pm$ 5.39	21.5 $\pm$ 5.68*	22 $\pm$ 6.61	22 $\pm$ 6.80					16.56 $\pm$ 5.98	20.78 $\pm$ 6.57	22.11 $\pm$ 8.46*	22.5 $\pm$ 8*

<b>ANALISIS U MANN-WHITNEY</b>									
ITEMS	GA BASAL	GS BASAL	VALOR P	GA Intermedio	GS Intermedio	VALOR P	GA FINAL	GS FINAL	VALOR P
RO-E	17 $\pm$ 5.39	16.56 $\pm$ 5.98	.792	22 $\pm$ 6.61	22.11 $\pm$ 8.46	.662	22 $\pm$ 6.80	22.5 $\pm$ 8.93	.931

### REY OSTERRIETH (EVOCACIÓN)



Gráfica 8. Se muestran los resultados de la evaluación Rey Osterrieth Evocación. Los datos se muestran como la media  $\pm$  desviación estándar, de manera basal, final, al mes del tratamiento y al finalizar el protocolo. De manera intragrupal se mostró diferencias significativas para el GA ( $p=0.035$ ) al finalizar la primera fase del tratamiento, mientras que para el GS obtuvieron diferencias al mes de haber terminado la primera fase ( $p=0.044$ ) y al haber terminado el protocolo ( $p=0.028$ ).

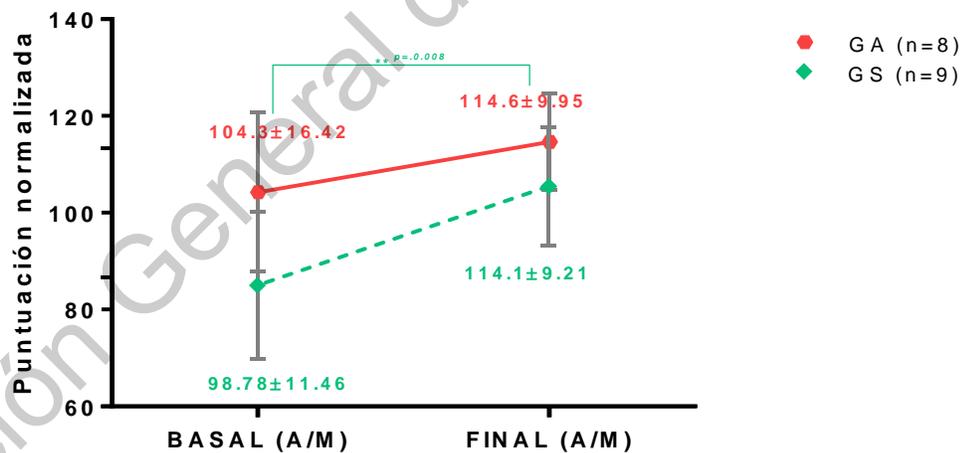
Para la evaluación de los resultados de la evaluación neuropsicológica Neuropsí, Atención y Memoria de manera Inicial y final, se muestran como la media  $\pm$  desviación estándar para ambos grupos de manera basal: GA  $104.3 \pm 16.42$  y  $98 \pm 11.46$  para el GS; el análisis estadístico mediante pruebas no paramétricas de manera intragrupal no mostró diferencias significativas para el GA ( $p=0.069$ ) al finalizar ambas fases del tratamiento, mientras que para el GS se obtuvieron diferencias al haber terminado el protocolo ( $p=0.008$ ) por otro lado, para el análisis de manera intergrupala no se encontraron diferencias significativas. Véase Tabla 13 y Gráfica 10.

Tabla 13. Análisis estadístico no paramétrico intragrupal (Test de Wilcoxon) e intergrupo con U Mann-Whitney, para la evaluación Neuropsí Atención y Memoria.

PRE			POST					PRE			POST
Fase 1			Fase 2					Fase 1			Fase 2
GA-GS			GA-GS					GS-GA			GS-GA
<b>EVALUACIÓN CLÍNICA</b> Neuropsí Atención y Memoria											
104.3±16.42			114.6±9.95					98.78±11.46			114.1±9.21*

ANÁLISIS U MANN-WHITNEY									
ITEMS	GA BASAL	GS BASAL	VALOR P				GA FINAL	GS FINAL	VALOR P
Neuropsí	104.3±16.42	98.78±11.46	.423				114.6±9.95	114.1±9.21	.815

### NEUROPSÍ (ATENCIÓN Y MEMORIA)



Gráfica 8. Se muestran los resultados de la evaluación Neuropsí Atención y Memoria. Los datos se muestran como la media ± desviación estándar, de manera basal, final, al mes del tratamiento y al finalizar el protocolo. El análisis estadístico mediante pruebas no paramétricas de manera intragrupal no mostró diferencias significativas para el GA ( $p=.069$ ) al finalizar ambas fases del tratamiento, mientras que para el GS se obtuvieron diferencias al haber terminado el protocolo ( $p=.008$ ).

## VIII. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio con resultados que muestran un programa completo de 20 semanas de duración combinando la EC y la EMTr con la valoración en tres áreas diferentes (atención, memoria y funciones ejecutivas), demostrando el efecto coadyuvante sobre variables clínicas y neuropsicológicas de la EMTr sobre la EC.

La EMTr representa una herramienta prometedora para el estudio de las funciones cognitivas sobre las enfermedades neurodegenerativas y podría funcionar con efectos terapéuticos sobre el DCL. Drumond et al., evaluó 34 pacientes con DCL en un estudio aleatorizado, Sham doble ciego, los efectos sobre la memoria y el uso de la EMTr (10Hz) aplicándola sobre CPFDLI durante 10 sesiones. Reportando diferencias estadísticamente significativas para el GA con mejorías observadas al aplicarse el Test de Memoria Rivermead, permaneciendo los efectos durante el mes de seguimiento. Moro et al., estudió dos grupos comparativos con EC, demostrando mejoras en el desempeño cognitivo relacionado con esta terapia, en este estudio el GA continuó con EC, mientras que GS no tuvo un periodo de entrenamiento reportando peor desempeño a diferencia de GA, que mantuvo los resultados a lo largo del tiempo.

Numerosos estudios han relacionado a la CPFDLI con atención, memoria y funciones ejecutivas, no solamente de manera aislada, sino como una red neuronal conjunta con otras áreas corticales (parietales y temporales) y áreas subcorticales (Hipocampo), convirtiéndose en la diana anatómica principal en este protocolo.

Otra perspectiva tomada en cuenta para este estudio yace en el uso de frecuencias excitatorias como 5Hz y EC (no estudiada previamente), observándose efectos potenciadores en áreas cognitivas, especialmente en la memoria, aún posteriores a la sesión de EMTr, así como la representación de una gran tolerabilidad y una disminución en el riesgo de efectos adversos.

Aunque clínicamente hubo una mejoría reflejada en el Test MoCA para el grupo activo de los 17 pacientes que terminaron ambas maniobras, es importante observar las diferencias mostradas en el análisis intergrupar, lo cual sugiere la necesidad de una muestra mayor para poder comparar las diferencias entre ambos grupos. De igual manera, en el GS de los 22 pacientes que terminaron la primera fase del protocolo, demostraron tener diferencias significativas en la prueba RO-E, pero debemos entender que dichos pacientes reciben estimulación cognitiva por lo que posiblemente estemos observando efectos de la misma. En los dominios neuropsicológicos el GA tuvo mejoría en áreas relacionadas a la memoria, situación que es comparable con lo reportado por Cotelli et al., y el estudio de Manenti et al., en las áreas de Atención demostraron diferencias significativas para ambos grupos, sin embargo, para el grupo que termino ambas fases del protocolo, es importante señalar que se necesita esperar la finalización de todos los participantes para poder evaluar el efecto potenciador de la EMTr sobre la EC.

Otra limitación de este estudio yace en el hecho de que la muestra reducida no nos permitió categorizar a los pacientes acorde al tipo de DCL, aun así, debemos considerar que este es un diseño experimental en el cual obtener una población más grande podría mejorar el desarrollo de ambas técnicas (EMTr/EC) como una posible opción terapéutica para el DCL.

## IX. CONCLUSIONES

Se han sugerido diversos programas de estimulación para los trastornos neurocognitivos, sin embargo, el tiempo de respuesta para una mejoría suele ser prolongado. En el presente estudio pudimos observar una mejoría clínica correspondiente a las alteraciones cognitivas, así como una mejoría en las áreas de Atención y de Memoria, permitiéndonos visualizar una posible técnica metodológica para la intervención en las funciones cognitivas de los pacientes con diagnóstico de trastornos neurocognitivo leve y observar una respuesta potenciadora de la EMTr sobre la EC, sugiriendo una disminución en el tiempo de tratamiento de esta última técnica.

Sin embargo, una de las limitantes de dicho proyecto de intervención, es que solo se han obtenido los resultados de 22 participantes en la primera fase del tratamiento, así como al mes del tratamiento, los cuales hasta el momento se desconoce el tipo de maniobra de EMTr que llevan; por lo que delimita poder observar de manera global el comportamiento durante ambas maniobras, de igual forma, para este grupo, así como para el grupo de 17 pacientes que han concluido su tratamiento, se puede observar una mejoría en ambos para la prueba diagnóstica Montreal Cognitive Assessment (MoCA), e inclusive colocando a algunos participantes sin DCL. Es importante señalar que de igual forma se observa un mantenimiento a largo plazo de estos resultados inclusive después de haber recibido la maniobra activa de EMTr. Se debe considerar importante la espera de los resultados finales para poder visualizar el efecto potenciador y poder proponer dicha metodología como coadyuvante para el tratamiento del DCL.

## X. PROPUESTAS

Se considera importante aumentar la muestra para poder dividir a los pacientes por tipo de DCL y poder analizar de manera más profunda el efecto potenciador de la EMTr. Por otro lado, se propone realizar la evaluación a través del tiempo de los participantes que integraron el presente estudio, debido a que podría delimitarse un estudio longitudinal que permita visualizar el desarrollo del DCL comparado con pacientes que no hayan recibido ningún tipo de tratamiento.

Asimismo, con respecto a la técnica de EMTr como coadyuvante para la mejoría de las funciones cognitivas en pacientes con trastornos neurocognitivos, sería importante hacer más exploración en otras dianas anatómicas, como por ejemplo sobre las Dorsomediales dado a que se ha visto que tiene proyecciones hacia la corteza cingulada anterior, la cual se ha relacionado con algunas funciones cognitivas, así como a procesos emocionales y conductuales; así como incluir marcadores biológicos y de neuroimagen que nos permitan tener una mayor aproximación a la comprensión de la evolución del DCL.

## X. BIBLOGRAFÍAS

1. González F, Palaua, Federico Buonanotteb y Magdalena M. Cáceresc. Del deterioro cognitivo leve al trastorno neurocognitivo menor: Avances en Torno al constructo. *Neurol.Arg.*2015;7(1):51–58.
2. Petersen Rc. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004; 256:183-194.
3. Crook T, Bahar H, Sudilovsky A. Age-associated memory impairment: Diagnostic criteria and treatment strategies. *Int J Neurol.* 1987-1988;21- 22:73–82.
4. Reisberg B, Ferris SH. Brief Cognitive Rating Scale (BCRS). *Psychopharmacol Bull.* 1988;24:629–36.
5. Albert MS1, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. 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. 2011 May;7(3):270-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. Epub 2011 Apr 21.
6. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Revisión 5th edition (DSM-IV-R). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. p. 143–7.
7. Joshi S1, Morley JE. Cognitive impairment. *Med Clin North Am.* 2006 Sep;90(5):769-87.
8. Fustinoni O. Deterioro cognitivo y demencia. *Cuadernos de Medicina Forense.* 2002; 1(1):39-44.
9. SABE. Salud Bienestar y Envejecimiento (SABE) En América Latina y el Caribe, Organización Panamericana de la Salud. Oficina Sanitaria Panamericana, Organización Mundial de la Salud Original: Español XXXVI
10. 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 Pública Méx* 2007; Vol. 49(sup 4):475-481.
11. Ross GW, Bowen JD. The diagnosis and differential diagnosis of dementia. *Med Clin N Am.* 2002;86:455– 476.
12. Marilyn S. Albert 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." *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 2011;7(3):270 – 279.
13. Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):280-92. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003. Epub 2011 Apr 21.
14. Markesbery WR1, Schmitt FA, Kryscio RJ, Davis DG, Smith CD, Wekstein DR. Neuropathologic substrate of mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2006 Jan;63(1):38-46.

15. Andrew Lawrence, Krystal Hemingway. Molecular Effects and Population Responses. 17 DEC 2007. DOI: 10.1002/9780470999691
16. Dennis J Selkoe 1 and John Hardy. Corresponding active site of the intramembrane-cleaving  $\gamma$ -secretase enzyme. 2016 Jun; 8(6): 595–608. doi: 10.15252/emmm.201606210.
17. Hampel H, Blennow K. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers of Dementia: the role of CSF and blood analysis in the early and differential diagnosis of dementia. *World J Biol Psychiatry*. 2005;6(2):69-84.
18. Neurohealth, John Elber Tafur. Lima, Perú. Versión. 2011
19. Moro, M. T. Condoleo, V. Valbusa, E. Broggio, G. Moretto, and G. Gambina. Cognitive Stimulation of Executive Functions in Mild Cognitive Impairment: Specific Efficacy and Impact in Memory. 2014.
20. *Am J Geriatr Psychiatry*. Cognitive Intervention Programs for Individuals With Mild Cognitive Impairment: Systematic Review of the Literature. 18:4, April 2010
21. Busse A1, Bischkopf J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC. Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *Br J Psychiatry*. 2003 May;182:449-54.
22. Grupo de estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología, 2007.
23. Knopman DS, Jack CR Jr, Geda YE, Rocca WA, Petersen RC Predicting the risk of mild cognitive impairment in the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*. 2015 Apr 7;84(14):1433-42. doi: 10.1212/WNL.0000000000001437.
24. Martínez Lage JM, Del Ser Quijano T. Alzheimer 2004: La pragmática necesaria. Madrid: Aula Médica, 2004.
25. M. Roselli y A. Ardila. Deterioro cognitivo leve: definición y clasificación. *Revista neuropsicología, neuropsiquiatría o neurociencias*. (2012); 12 (1); 151- 162.
26. BRUNA RABASSA, O., ROIG, T., PUYUELA, M. y RUANO, A. (2011). Rehabilitación neuropsicológica. Intervención y práctica clínica. Elsevier España. S. L.
27. R. Fernández- Ballesteros García, M.D. Zamarrón Casinello, M.D. López Bravo, M. A. Molina Martínez, J. Diez Nicolás, P. Montero López y R. Schettini del Moral. Envejecimiento con éxito: criterios y predictores. *Psicothema* (2010); 22 (4): 641- 647.
28. Winblad B, Palmer K, Kivipeto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256: 240-6.
29. Nagaraja D1, Jayashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. *Am J Psychiatry*. 2001 Sep;158(9):1517-9.
30. Buschert VC1, Friese U, Teipel SJ, Schneider P, Merensky W, Rujescu D, Möller HJ, Hampel H, Buerger K. Effects of a newly developed cognitive

intervention in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: a pilot study. *J Alzheimers Dis.* 2011;25(4):679-94. doi: 10.3233/JAD-2011-100999.

31. Grisar N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, Belmaker RH. Catatonia treated with transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry.* 1998 Nov;155(11):1630.

32. Lefaucheur JP Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol.* 2014 Nov;125(11):2150-206. doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.021. Epub 2014 Jun 5.

33. Bewernick, Functional Circuitry Effect of Ventral Tegmental Area Deep Brain Stimulation: Imaging and Neurochemical Evidence of Mesocortical and Mesolimbic Pathway Modulation. *Front Neurosci.* 2017; 11: 104.

34. Anderkova L1, Rektorova I2. Cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with neurodegenerative diseases - clinician's perspective. *J Neurol Sci.* 2014 Apr 15;339(1-2):15-25. doi: 10.1016

35. Solé-Padullés C1, Bartrés-Faz D, Junqué C, Clemente IC, Molinuevo JL, Bargalló N, Sánchez-Aldeguer J, Bosch B, Falcón C, Valls-Solé J. Repetitive transcranial magnetic stimulation effects on brain function and cognition among elders with memory dysfunction. A randomized sham- controlled study. *Cereb Cortex.* 2006 Oct;16(10):1487-93.

36. Ardila y Ostrosky-Solís. *Neuropsi: Atención y Memoria. Manual*,ed. 2013,Mexico,Mex.

37. Nasreddine Z, Phillips N, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I. et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Amer Geria Soci.* 2005; 53 (4): 695-699.

38. F. Bermejo pareja, c. Villanueva iza, c. Rodríguez, a. Villarejo, 10-ESCALAS (131-181) 3/6/08 11:35 Página 174.

39. Patton, Stanford & Barratt. (1995). Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *Journal of Clinical Psychology*, 51, 768 -774

40. González-Olvera, Jorge J., Ricardo-Garcell, Josefina, García-Anaya, María de Lourdes, Miranda-Terrés, Edgar, Reyes-Zamorano, Ernesto, & Armas-Castañeda, Gabriela. (2013). Análisis de fuentes del EEG en pacientes tratados con estimulación magnética transcraneal a 5 Hz como tratamiento antidepressivo. *Salud mental*, 36(3), 235-240.

41. Ostrosky, F., Perez E., Chayo-Dichi, R., Flores, J. ¿Problemas de Atención? Un programa para su estimulación y rehabilitación,2013.

42. Bogotá, Colombia v. 10 no. 3 PP. 735-743 seP-dic. 2011 issn 1657-9267. 735. Escala de Yesavage para Depresión. *Geríátrica (GDS-15 y GDS- 5)*,2010.

43. Blatt J, Vellage A, Baier B, Müller NG.(2014). The contribution of acetylcholine and dopamine to subprocesses of visual working memory--what patients with amnesic mild cognitive impairment and Parkinson's disease can tell us. *Neuropsychologia.* 2014 Aug;61:89-95.

44. Klinkenberg I1, Sambeth A, Blokland A. Acetylcholine and attention. *Behav Brain Res.* 2011 Aug 10;221(2):430-42.

45. Riese F1, Gietl A1, Zölch N2, Henning A3, O'Gorman R4, Kälin AM1, Leh SE1, Buck A5, Warnock G5, Edden RA6, Luechinger R2, Hock C1, Kollias S7, Michels L8. Posterior cingulate  $\gamma$ -aminobutyric acid and glutamate/glutamine are

reduced in amnesic mild cognitive impairment and are unrelated to amyloid deposition and apolipoprotein E genotype. *Neurobiol Aging*. 2015 Jan;36(1):53-9.

46. Abu-Taweel GM1, A ZM1, Ajarem JS2, Ahmad M3. Cognitive and biochemical effects of monosodium glutamate and aspartame, administered individually and in combination in male albino mice. *Neurotoxicol Teratol*. 2014 Mar-Apr;42:60-7.

47. Christopher L1, Marras C, Duff-Canning S, Koshimori Y, Chen R, Boileau I, Segura B, Monchi O, Lang AE, Rusjan P, Houle S, Strafella AP. Combined insular and striatal dopamine dysfunction are associated with executive deficits in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Brain*. 2014 Feb;137(Pt 2):565-75.

48. Morgan RG1, Gibbs JT1, Melief EJ1, Postupna NO1, Sherfield EE1, Wilson A1, Keene CD1, Montine TJ1, Palmiter RD2, Darvas M3. Relative contributions of severe dopaminergic neuron ablation and dopamine depletion to cognitive impairment. *Exp Neurol*. 2015 Sep;271:205-14.

49. Knopman DS1, Petersen RC2. Mild cognitive impairment and mild dementia: a clinical perspective. *Mayo Clin Proc*. 2014 Oct;89(10):1452-9.

50. Hugo J1, Ganguli M2. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clin Geriatr Med*. 2014 Aug;30(3):421-42.

51. Drumond Marra HL1, Myczkowski ML1, Maia Memória C2, Arnaut D1, Leite Ribeiro P1, Lancelote Alberto R1, Boura Bellini B1, Alves Fernandes da Silva A1, Tortella G1, Ciampi de Andrade D3, Teixeira MJ3, Forlenza OV2, Marcolin MA3. Transcranial Magnetic Stimulation to Address Mild Cognitive Impairment in the Elderly: A Randomized Controlled Study. *Behav Neurol*. 2015;2015:287843.

## X. ANEXOS

### XI.1 Cuestionario de seguridad para estimulación magnética transcraneal repetitiva



#### CUESTIONARIO DE SEGURIDAD PARA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL REPETITIVA.

Nombre: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Expediente: \_\_\_\_\_

Por favor conteste las siguientes preguntas marcando con una X en la opción *Si* ó *No*, según su caso. Si tiene alguna pregunta consulte al evaluador.

Preguntas	Si	No
1. ¿Ha tenido o tiene convulsiones o ataques epilépticos?		
2. ¿Ha tenido desmayos o síncope? Si la respuesta es afirmativa, por favor describa en que ocasión (es).		
3. ¿Ha tenido golpes fuertes en la cabeza (por ejemplo con pérdida del estado de alerta)?		
4. ¿Tiene problemas de audición o zumbido de oídos?		
5. ¿Está usted embarazada o existe alguna posibilidad de que pudiera estarlo?		
6. ¿Tiene alguna pieza de metal en su cabeza/cráneo (excepto titanio)? (por ejemplo, astillas, fragmentos, clips, etc).		
7. ¿Tiene un implante coclear?		
8. ¿Tiene un implante neuroestimulador? (por ejemplo, estimulación cerebral profunda, epidural/subdural, estimulación del nervio vago)		
9. ¿Tiene un marcapasos, líneas intracardíacas o metal en su cuerpo?		
10. ¿Tiene algún dispositivo de infusión?		
11. ¿Ha tomado algún medicamento? (por favor haga una lista al reverso de la hoja)		
12. ¿Alguna vez ha tenido una cirugía en médula espinal?		
13. ¿Alguna vez ha tenido derivaciones espinales o ventriculares?		
14. ¿Ha estado en tratamiento con Estimulación Magnética transcraneal en el pasado?		
15. ¿Le han realizado un estudio de Resonancia magnética en el pasado?		

### **XI.1.2 MINI-International Neuropsychiatric Interview (MINI-PLUS)**

Dirección General de Bibliotecas UAQ

MÓDULOS	PERÍODO EXPLORADO	CUMPLE LOS CRITERIOS	DSM-IV	ICD-10
A EPISODIO DEPRESIVO MAYOR	Actual (2 semanas)	<input type="checkbox"/>	296.20-296.26 Único	F32.x
	Pasado	<input type="checkbox"/>	296.30-296.36 Recidivante	F33.x
TRASTORNO DEL ESTADO DEL ÁNIMO DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	<input type="checkbox"/>	293.83	F06.xx
	Pasado	<input type="checkbox"/>	293.83	F06.xx
TRASTORNO DEL ESTADO DEL ÁNIMO INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	<input type="checkbox"/>	29x.xx	none
	Pasado	<input type="checkbox"/>	29x.xx	none
EDM CON SÍNTOMAS MELANCÓLICOS	Actual (2 semanas)	<input type="checkbox"/>	296.20-296.26 Único	F32.x
		<input type="checkbox"/>	296.30-296.36 Recurrente	F33.x
B TRASTORNO DISTÍMICO	Actual (Últimos 2 años)	<input type="checkbox"/>	300.4	F34.1
	Pasado	<input type="checkbox"/>	300.4	F34.1
C RIESGO DE SUICIDIO	Actual (Último mes)	<input type="checkbox"/>	ninguno	ninguno
	Riesgo: <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Alto			
D EPISODIO MANÍACO	Actual	<input type="checkbox"/>	296.00-296.06	F30.x-F31.9
	Pasado	<input type="checkbox"/>	296.00-296.06	F30.x-F31.9
EPISODIO HIPOMANÍACO	Actual	<input type="checkbox"/>	296.80-296.89	F31.8-F31.9/F34.0
	Pasado	<input type="checkbox"/>	296.80-296.89	F31.8-F31.9/F34.0
BIPOLAR II DISORDER	Actual	<input type="checkbox"/>	296.89	F31.8
	Pasado	<input type="checkbox"/>	296.89	F31.8
EPISODIO MANÍACO DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	<input type="checkbox"/>	293.83	F06.30
	Pasado	<input type="checkbox"/>	293.83	F06.30
EPISODIO HIPOMANÍACO DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	<input type="checkbox"/>	293.83	ninguno
	Pasado	<input type="checkbox"/>	293.83	ninguno
EPISODIO MANÍACO INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	<input type="checkbox"/>	291.8-292.84	ninguno
	Pasado	<input type="checkbox"/>	291.8-292.84	ninguno
EPISODIO HIPOMANÍACO INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	<input type="checkbox"/>	291.8-292.84	ninguno
	Pasado	<input type="checkbox"/>	291.8-292.84	ninguno
E TRASTORNO DE ANGUSTIA	Actual (Último mes)	<input type="checkbox"/>	300.01/300.21	F40.01-F41.0
	De por Vida	<input type="checkbox"/>	300.01/300.21	F40.01-F41.0
TRASTORNO DE ANSIEDAD CON CRISIS DE ANGUSTIA DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	<input type="checkbox"/>	293.89	F06.4
TRASTORNO DE ANSIEDAD CON CRISIS DE ANGUSTIA INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	<input type="checkbox"/>	291.8-292.89	ninguno
F AGORAFOBIA	Actual	<input type="checkbox"/>	300.22	F40.00
G FOBIA SOCIAL (Trastorno de Ansiedad Social)	Actual (Último mes)	<input type="checkbox"/>	300.23	F40.1
H FOBIA ESPECÍFICA	Actual	<input type="checkbox"/>	300.29	F40.2
I TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO (TOC)	Actual (Último mes)	<input type="checkbox"/>	300.3	F42.8
	Actual	<input type="checkbox"/>	293.89	F06.4
TOC DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	<input type="checkbox"/>	291.8-292.89	none
TOC INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	<input type="checkbox"/>	291.8-292.89	none
J ESTADO POR ESTRES POSTRAUMÁTICO	Actual (Último mes)	<input type="checkbox"/>	309.81	F43.1
K DEPENDENCIA DE ALCOHOL	Últimos 12 Meses	<input type="checkbox"/>	303.9	F10.2x
	De por Vida	<input type="checkbox"/>	303.9	F10.2x
DEPENDENCIA DE ALCOHOL	Últimos 12 Meses	<input type="checkbox"/>	305.00	F10.1
ABUSO DE ALCOHOL	Últimos 12 Meses	<input type="checkbox"/>	305.00	F10.1
ABUSO DE ALCOHOL	De por Vida	<input type="checkbox"/>	305.00	F10.1
L DEPENDENCIA DE SUSTANCIAS (No-alcohólicas)	Últimos 12 Meses	<input type="checkbox"/>	304.00-90/305.20-90	F11.0-F19.1
	De por Vida	<input type="checkbox"/>	304.00-90/305.20-90	F11.0-F19.1
DEPENDENCIA DE SUSTANCIAS (No-alcohólicas)	Últimos 12 Meses	<input type="checkbox"/>	304.00-90/305.20-90	F11.0-F19.1
ABUSO DE SUSTANCIAS (No-alcohólicas)	Últimos 12 Meses	<input type="checkbox"/>	304.00-90/305.20-90	F11.0-F19.1
M TRASTORNOS PSICOTICOS	De por Vida	<input type="checkbox"/>	295.10-295.90/297.1/	F20.xx-F29
	Actual	<input type="checkbox"/>	297.3/293.81/293.82/ 293.89/298.8/298.9	
TRASTORNO DEL ESTADO DEL ÁNIMO CON SÍNTOMAS PSICÓTICOS	Actual	<input type="checkbox"/>	296.24	F32.3/F33.3
ESQUIZOFRENIA	Actual	<input type="checkbox"/>	295.10-295.60	F20.xx
	De por Vida	<input type="checkbox"/>	295.10-295.60	F20.xx
TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO	Actual	<input type="checkbox"/>	295.70	F25.x
	De por Vida	<input type="checkbox"/>	295.70	F25.x
TRASTORNO ESQUIZOFRENIFORME	Actual	<input type="checkbox"/>	295.40	F20.8
	De por Vida	<input type="checkbox"/>	295.40	F20.8
TRASTORNO PSICÓTICO BREVE	Actual	<input type="checkbox"/>	298.8	F23.80-F23.81
	De por Vida	<input type="checkbox"/>	298.8	F23.80-F23.81

### XI.1.3 Escala de Impulsividad de Barratt (BIS-11)

9.11. Escala de Impulsividad de Barratt  
(Barratt Impulsiveness Scale, BIS-11)

PT: \_\_\_\_\_

NOMBRE: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

**Instrucciones:** Las personas son diferentes en cuanto a la forma en que se comportan y piensan en distintas situaciones. Ésta es una prueba para medir algunas de las formas en que usted actúa y piensa. No se detenga demasiado tiempo en ninguna de las oraciones. Responda rápida y honestamente. (Entrevistador: Lea cada oración al respondiente y marque la contestación. Si la persona no entiende la pregunta, píntela de la forma que está entre paréntesis).

	Raramente o nunca (0)	Ocasionalmente (1)	A (2)	Siempre o casi siempre (3)
1. Planifico mis tareas con cuidado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Hago las cosas sin pensarlas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Casi nunca me tomo las cosas a pecho (no me perturbo con facilidad)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Mis pensamientos pueden tener gran velocidad (tengo pensamientos que van muy rápido en mi mente)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Planifico mis viajes con antelación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Soy una persona con autocontrol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Me concentro con facilidad (se me hace fácil concentrarme)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Ahorro con regularidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Se me hace difícil estar quieto/a durante largos periodos de tiempo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Pienso las cosas cuidadosamente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Planifico para tener un trabajo fijo (me esfuerzo por asegurar que tendré dinero para pagar mis gastos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Digo las cosas sin pensarlas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Me gusta pensar sobre problemas complicados (me gusta pensar sobre problemas complejos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Cambio de trabajo frecuentemente (no me quedo en el mismo trabajo durante largos periodos de tiempo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Actúo impulsivamente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Me aburro con facilidad tratando de resolver problemas en mi mente (me aburre pensar en algo por demasiado tiempo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Visito al médico y al dentista con regularidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Hago las cosas en el momento en que se me ocurren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Soy una persona que piensa sin distraerse (puedo enfocar mi mente en una sola cosa por mucho tiempo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Cambio de vivienda a menudo (me mudo con frecuencia o no me gusta vivir en el mismo sitio por mucho tiempo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Compró cosas impulsivamente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Terminó lo que empiezo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Cambio de nuevo con rapidez	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Resuelvo los problemas experimentando (resuelvo los problemas empleando una posible solución y viendo si funciona)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Gasto en efectivo o a crédito más de lo que gano (gasto más de lo que gano)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Hablo rápido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Tengo pensamientos extraños cuando estoy pensando (a veces tengo pensamientos irrelevantes cuando pienso)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Me interesa más el presente que el futuro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Me siento inquieto/a en clases o charlas (me siento inquieto/a si tengo que oír a alguien hablar durante un largo periodo de tiempo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Planifico el futuro (me interesa más el futuro que el presente)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



**Cuestionario de ACTIVIDAD FUNCIONAL de PFEFFER  
(FAQ)**

Pfeffer et al. (1982)

**Informador (relación con el paciente):**

Nombre: \_\_\_\_\_ Varón [ ] Mujer [ ]  
 Fecha: \_\_\_\_\_ F. nacimiento: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_  
 Estudios/Profesión: \_\_\_\_\_ N. HP: \_\_\_\_\_  
 Observaciones: \_\_\_\_\_

**Puntuar cada ítem del modo siguiente:**

- 0 *Normal; o nunca lo hizo pero podría hacerlo solo/a*
- 1 *Con dificultad pero se maneja solo; o nunca lo hizo y si tuviera que hacerlo ahora tendría dificultad*
- 2 *Necesita ayuda (pero lo hace)*
- 3 *Dependiente (no puede realizarlo)*

1. ¿Maneja su propio dinero ?	3	2	1	0
2. ¿Puede hacer solo/a la compra (alimentos, ropa, cosas de la casa)?	3	2	1	0
3. ¿Puede prepararse solo/a el café o el té y luego apagar el fuego?	3	2	1	0
4. ¿Puede hacerse solo/a la comida?	3	2	1	0
5. ¿Está al corriente de las noticias de su vecindario, de su comunidad?	3	2	1	0
6. ¿Puede prestar atención, entender y discutir las noticias de la radio y los programas de TV, libros, revistas?	3	2	1	0
7. ¿Recuerda si queda con alguien, las fiestas familiares (cumpleaños, aniversarios), los días festivos?	3	2	1	0
8. ¿Es capaz de manejar su propia medicación?	3	2	1	0
9. ¿Es capaz de viajar solo/a fuera de su barrio y volver a casa?	3	2	1	0
10. ¿Saluda apropiadamente a sus amistades?	3	2	1	0
11. ¿Puede salir a la calle solo/a sin peligro?	3	2	1	0
<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b>				

## XI.1.6 Mini Mental State (MMSE)

### ESTADO COGNITIVO

**Mini Mental State (MMSE - FOLSTEIN) Modificado.**  
Consenso Mexicano para el Síndrome de Deterioro Intelectual.

**ORIENTACIÓN**  
¿Qué fecha es hoy? – sólo preguntar lo omitido:  
1. ¿Qué día de la semana es?  
2. ¿Qué día del mes es?  
3. ¿En qué mes estamos?  
4. ¿Qué años es?  
5. ¿Qué hora es aproximadamente? ¿Qué estación es?

¿En dónde nos encontramos ahora? – sólo preguntar lo omitido:  
6. ¿Qué lugar estamos? ¿Cómo se llama este hospital?  
¿En que planta nos encontramos?  
7. ¿En que país?  
8. ¿En qué estado?  
9. ¿En qué ciudad o población?  
10. ¿En qué colonia, delegación o municipio?

**MEMORIA INMEDIATA**  
1. Flor  
2. Coche  
3. Nariz

**ATENCIÓN Y CALCULO:** 40 – 4 y así sucesivamente  
4. 36  
5. 32  
6. 28  
7. 24  
8. 20  
o deletrear MUNDO de atrás-adelante.

**RECUERDO DIFERIDO**  
9. Flor  
10. Coche  
11. Nariz

**LENGUAJE Y CONSTRUCCION**  
Nominación de objetos  
12. Lápiz  
13. Reloj

Repetir la frase:  
14. "No voy si tú no llegas temprano"

**COMPRESION**  
Coloque Una hoja de papel sobre el escritorio y pida al sujeto que realizar correctamente las 3 órdenes siguientes:  
15. Tome la hoja de papel (con la mano derecha).  
16. Dóblela por la mitad y  
17. Póngala sobre el escritorio.

3

## XI.1.7 Carta Consentimiento Informado para pacientes



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO



FACULTAD DE MEDICINA

### Carta de consentimiento informado para pacientes

"EFECTO DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL COMO POTENCIADOR DE UNA MANIOBRA DE ESTIMULACIÓN COGNITIVA EN SUJETOS CON DETERIORO COGNITIVO LEVE"

Como parte de este estudio usted será candidato potencial para recibir tratamiento con Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (EMTr). Bajo la supervisión del Dr. en C. Julian V. Reyes López adscrito a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro con dirección en Calle Clavel no. 200 Col. Prados de la capilla, Querétaro, Qro. Teléfono (442)1921200 Ext. 6248. Así mismo, este estudio será realizado por la responsable del proyecto Psicóloga Georgina Yadira Roque Roque estudiante del programa de Maestría en Ciencias en Neurometabolismo de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro.

Lo invitamos a tomar parte en un estudio de investigación en la Clínica del Sistema Nervioso Central, de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro. Esta hoja de consentimiento puede tener términos médicos con los que usted no esté familiarizado, por favor siéntase libre de preguntar todo aquello que no entienda claramente.

El Deterioro Cognitivo Leve es un estado transicional entre los cambios cognitivos del envejecimiento normal y patológico. En la actualidad, el concepto Deterioro Cognitivo Leve (DCL) se reconoce como una condición patológica, no como un proceso normal asociado a la edad, y se utiliza específicamente para referirse a un grupo de individuos que presentan problemas en distintas áreas cognitivas ( como lo son: atención, memoria, lenguaje, etc.). El objetivo del estudio es evaluar si una maniobra activa de Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr) tendrá un efecto potenciador sobre la Estimulación Cognitiva en sujetos de 60 a 85 años con deterioro cognitivo leve. La EMTr se aplica en diversas partes del mundo y ha sido aprobada por las autoridades sanitarias de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA, Food and Drug Administration) como un procedimiento seguro y eficaz en el tratamiento de la depresión. En el Instituto Nacional de Psiquiatría se cuenta con 10 años de experiencia en el estudio de los efectos de la EMTr. La Estimulación Cognitiva engloba todas aquellas actividades que se dirigen a mejorar el funcionamiento cognitivo en general (memoria, lenguaje, atención, concentración, razonamiento, abstracción, operaciones aritméticas y praxias) por medio de ejercicios de estimulación.

El presente estudio es un estudio doble ciego por lo cual el tratamiento tendrá un tiempo de duración de 12 semanas, los estudios doble ciego son aquellos en los que se puede tener un tratamiento activo o un tratamiento no activo, esto es que si usted inicialmente recibe el tratamiento no activo al finalizar esas doce semanas deberá continuar durante doce semanas más para recibir el tratamiento activo, los investigadores responsables no conocen que tratamiento está recibiendo usted ya que el código asignado lo programa un investigador ajeno que es quien nos indica si debe seguir 12 semanas más.

#### Descripción del Estudio.

**FASE DE EVALUACIÓN INICIAL:** Evaluación de presencia de Deterioro Cognitivo Leve, así como de su condición general (Esta será realizada en dos a tres sesiones, de acuerdo a su disponibilidad de tiempo). **Registro de actividad eléctrica cerebral mediante electroencefalograma (EEG):** Se realizará la medición de la actividad eléctrica cerebral a través de esta técnica la cual no se asocia a molestias importantes y consiste en colocar electrodos en la superficie del cuero cabelludo, si no se encuentran datos que contraindiquen la EMTr; usted será invitado a recibir sesiones de EMTr.

**FASE DE PRUEBAS CLINIMÉTRICAS Y NEUROPSICOLÓGICAS:** La evaluación de las pruebas clínicas y neuropsicológicas se realizarán al inicio y al final del tratamiento, con la intención de valorar su desarrollo durante el mismo. A continuación, se describen de manera general cada una de las pruebas que se utilizarán:

- **FAQ, Whoqol-Bref, GDS-15, WHODAS 2.0:** Evalúa el desarrollo de actividad de la vida diaria, discapacidad e independencia.
- **MINI-International Neuropsychiatric Interview:** Evalúa la presencia o ausencia de Trastornos Psiquiátricos.
- **NEUROPSI, MoCA, BANFE-2, TAREA DE SEÑAL DE ALTO (Stop Signal Task), Minimental:** Evalúan las áreas cognitivas como memoria, atención, impulsividad, flexibilidad cognitiva y control de impulsos.

**FASE DE ESTIMULACIÓN:** Aplicación de cuestionario de seguridad. Para saber si usted es candidato a recibir EMTr bajo

Dirección General de Bibliotecas UAQ

**RIESGOS Y MOLESTIAS: Registro de EEG:** No causa ninguna molestia. Sin embargo, durante la obtención del EEG las luces centelleantes o la respiración rápida (hiperventilación) requeridas pueden desencadenar convulsiones en aquellas personas con trastornos convulsivos. El médico responsable del EEG está capacitado para cuidar de usted si esto sucede y en caso de ser necesario será acompañado al servicio de atención psiquiátrica continua.

**EMTr** puede inducir crisis convulsivas en aquellas personas que las han presentado previamente o que tienen riesgo de presentarlas, el porcentaje de riesgo de presentarlas es de 0.01%; para que usted pueda ser incluido(a) en este estudio, se solicitará de forma indispensable que cuente con un EEG normal. La **EMTr** puede ser dañina para las personas que portan objetos metálicos en la cabeza (como **clipajes, placas, tornillos**), en los ojos o en el cerebro (como **esquirlas**). También

Dirección General de Bibliotecas UAQ

QUERÉTARO, QRO.

DD

MM

AÑO

Testigo 1 (Nombre, Parentesco y Firma): \_\_\_\_\_