



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**PREVALENCIA DE DETERIORO COGNITIVO LEVE EN
RESIDENTES DEL CENTRO POBLADO LA RINCONADA A 5100
MSNM (FEBRERO 2019)**

TESIS

PRESENTADA POR:

Bach. SAMIR COLQUEHUANCA CHUQUIJA

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

MÉDICO CIRUJANO

PUNO – PERÚ

2023



Reporte de similitud

NOMBRE DEL TRABAJO

PREVALENCIA DE DETERIORO COGNITIVO LEVE EN RESIDENTES DEL CENTRO P OBLADO LA RINCONADA A 5100 MSNM (F)

AUTOR

SAMIR COLQUEHUANCA CHUQUIJA

RECuento de palabras

16190 Words

RECuento de caracteres

88032 Characters

RECuento de páginas

82 Pages

Tamaño del archivo

2.0MB

Fecha de entrega

Apr 28, 2023 6:32 AM GMT-5

Fecha del informe

Apr 28, 2023 6:34 AM GMT-5

● **19% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos:

- 18% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 11% Base de datos de trabajos entregados
- 8% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Material bibliográfico
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material citado

U. 30 17/04/23 RB

Dr. René Mamani Yucra
Ginecólogo - Obstetra
DOCTOR EN CIENCIAS DE LA SALUD
C.M.P. 42200 R.N.E. 31079

Resumen



DEDICATORIA

A Dios, por guiarme y hacer posible la culminación de esta etapa, por ponerme en los momentos precisos y personas indicadas, haciendo de mí un instrumento, a través del cual pude ayudar en la recuperación de la salud de las personas y por fortalecer mi fe y permitirme seguir avanzando en múltiples ocasiones.

A mis padres Victor Colquehuanca y Sabina Chuquiya, mis principales motores, quienes han velado y depositado su confianza en mí a lo largo de estos años, de quienes he aprendido el servicio, la humildad, la responsabilidad, pero sobre todo el realizar cada acción con el compromiso de dar lo mejor y hacerlo desde el amor.

A mi hermano Franclin Colquehuanca, quien, con su forma de ser, su amabilidad y quien con su complicidad y admiración me ha acompañado, este camino que decidí elegir la medicina, deseo seguir trabajando día a día con el fin de encontrarme a la altura de su admiración.

A mis maestros en la carrera de Medicina Humana, los cuales contribuyeron en mi formación, y especialmente al Dr. Walker Apaza por tener las palabras más adecuadas y en los momentos oportunos.

A mi compañera entrañable Eliana Peggy, quien comparte conmigo la visión de vida, deseo de superación y crecimiento personal; quien comprende cada reto, acompaña y me impulsa a seguir adelante, para alcanzar y cumplir en conjunto cada sueño ideado en nuestras mentes.

A mis amigos, quienes, en diferentes momentos de la vida, me han brindado su apoyo incondicional, con palabras y actos.

Samir Colquehuanca Chuquiya



AGRADECIMIENTOS

- A mis padres Victor Colquehuanca y Sabina Chuquiya, por impulsarme a esforzarme día a día y disfrutar del presente, sin perder el foco en el futuro.
- A mi hermano Franclin Colquehuanca, por ser mi amigo y cómplice en el día a día.
- A mi alma mater, la Universidad Nacional del Altiplano – Puno y en especial a la Facultad de Medicina Humana.
- Al Dr. Walker Apaza, por el tremendo apoyo, aliento y guía, en mis inicios cruciales e importantes de este bello y hermoso camino, como es la Medicina Humana.
- A mi asesor de tesis, el Dr. Rene Mamani, por la amabilidad, disponibilidad, compromiso y apoyo en la realización de la presente tesis, poniendo al servicio sus amplios conocimientos y curiosidad por la investigación en pro de la salud de los pacientes.
- Al presidente de mis jurados Dr. Luis Alberto Villalta, así como al Dr. Natali Abad Illacutipa y Dr. Francisco Armando Lajo miembros del jurado, por su valiosa contribución en la realización de esta investigación, con un alto profesionalismo, compromiso y humanidad.

Samir Colquehuanca Chuquiya



ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

RESUMEN 11

ABSTRACT..... 12

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1 JUSTIFICACIÓN..... 13

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 14

1.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA..... 15

1.3.1 Pregunta general..... 15

1.4 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN 15

1.4.1 Objetivo general..... 15

1.4.2 Objetivos específicos 15

1.5 HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN..... 15

1.5.1 Hipótesis general..... 15

CAPÍTULO II

REVISIÓN DE LITERATURA

2.1 ANTECEDENTES..... 16

2.1.1 Nivel Internacional..... 16

2.1.2 Nivel Nacional 22



2.2	MARCO TEÓRICO	23
2.2.1	Definición de deterioro cognitivo leve.....	23
2.2.2	Clasificación del deterioro cognitivo leve.....	24
2.2.3	Fisiopatología del deterioro cognitivo.....	25
2.2.3.1	Flujo sanguíneo cerebral (FSC o CBF).....	26
2.2.3.2	Hipoxemia, contenido de oxígeno y regulación del flujo sanguíneo cerebral.....	28
2.2.3.3	Circulación cerebral en altura	30
2.2.3.4	Habitantes de altura de toda la vida	37
2.2.4	Criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve.....	38
2.2.5	Clasificación de los tests de rastreo cognitivo en DCL.....	39
2.2.6	Niveles de sensibilidad, especificidad, puntos de corte, educación y criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve del MMSE.	40

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1	DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	44
3.2	DELIMITACIÓN ESPACIAL	44
3.2.1	Población.....	44
3.2.2	Muestra.....	44
3.3	TÉCNICA DE MUESTREO	45
3.4	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	45
3.5	MÉTODO	46
3.5.1	Procedimiento	46
3.5.2	Manejo estadístico.....	47
3.5.3	Consideraciones éticas	47
3.6	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	48



CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 RESULTADOS	51
4.2 DISCUSIÓN	57
V. CONCLUSIONES.....	63
VI. RECOMENDACIONES	65
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	66
ANEXOS.....	75

Área: Ciencias Biomédicas.

Línea de Investigación: Ciencias Médicas Clínicas.

Fecha de sustentación: 09 de mayo del 2023



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Niveles de sensibilidad, especificidad y criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve del MMSE (41).	41
Tabla 2.	Operacionalización de variables.....	48
Tabla 3.	Se muestra los valores promedios y desviación estándar de las variables estudiadas en el total de la muestra (V=289, M=83; muestra total 372)...	51
Tabla 4.	Se muestra los valores promedio y desviación estándar de las variables estudiadas en el sexo femenino (N=83).....	52
Tabla 5.	Se muestran los valores promedio y desviación estándar de las variables estudiadas en el sexo masculino (N=289).	53
Tabla 6.	Prevalencia de deterioro cognitivo (N=372).	54
Tabla 7.	Asociación entre tiempo de residencia y estado cognitivo, del total de la muestra (N=372).....	56



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Corrección por edad y nivel de escolaridad (versión NORMACODEM, Blesa et al) (51).....	43
Figura 2.	Relación entre el estado cognitivo y el sexo.	55
Figura 3.	Correlación entre el Puntaje de MMSE y Tiempo de residencia (años) del total de la muestra (N=372).....	57



ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

DCL	: Deterioro cognitivo leve
HA	: Gran altitud
CMS	: Mal de montaña crónico
MMSE	: Mini prueba del estado mental
PaO ₂	: Presión parcial de oxígeno
PaCO ₂	: Presión parcial de dióxido de carbono



RESUMEN

El deterioro cognitivo leve (DCL) se refiere a la disminución sostenida de las funciones cognitivas, la cual se determina mediante la mini prueba del estado mental o test de los 7 minutos. **Objetivo:** Determinar la prevalencia del deterioro cognitivo leve, asociación entre el grado de deterioro cognitivo y los años de residencia en extrema altura en residentes del centro poblado la Rinconada a 5100msnm. **Método:** Durante una campaña de atención primaria, en conjunto con la “Expedición 5300”^a desde el 12 hasta el 25 de febrero del 2019; se incluyeron a 372 sujetos que cumplían con los criterios de inclusión, conformado por 83 personas del sexo femenino y 289 personas de sexo masculino. **Resultados:** La edad promedio es de 41 años \pm 10, el tiempo de residencia promedio de 12 años \pm 8 (de los cuales, 321 participantes residen más de 3 años en la Rinconada); con respecto al estado cognitivo (de acuerdo MMSE), se obtuvo de que el 43% se encuentra normal, un 30.6% presenta sospecha de DCL y 26.6% presentan DCL; la asociación y correlación entre el grado de deterioro cognitivo y los años de residencia es estadísticamente muy significativa ($p = 0,000015$). **Conclusiones:** La prevalencia de Deterioro Cognitivo Leve del es del 26.61% en el total de la muestra, en caso de las mujeres se obtuvo una prevalencia de DCL de 18.1% y en el caso de varones es de 29%, siendo más prevalente en el sexo masculino. la prevalencia de DCL se irá incrementando y el grado de deterioro cognitivo cada vez será mayor, a medida que aumentan los años de residencia; porque los habitantes de la Rinconada aún no se encuentran adaptadas.

Palabras Clave: Deterioro cognitivo; Hipoxia; Extrema altura; Disfunción cognitiva, Isquemia cerebral.



ABSTRACT

Mild cognitive impairment (MCI) refers to the sustained decline in cognitive functions, which is determined by the mini mental state test or 7-minute test. Objective: To determine the prevalence of mild cognitive impairment, association between the degree of cognitive impairment and the years of residence at extreme altitude in residents of the La Rinconada town center at 5100 masl. Method: During a primary care campaign, in conjunction with "Expedition 5300" from February 12 to 25, 2019; 372 subjects who met the inclusion criteria were included, made up of 83 females and 289 males. Results: The average age is 41 ± 10 years, the average residence time is 12 ± 8 years (of which, 321 participants reside for more than 3 years in La Rinconada); Regarding cognitive status (according to MMSE), it was obtained that 43% are normal, 30.6% have suspected MCI and 26.6% have MCI; the association and correlation between the degree of cognitive deterioration and the years of residence is statistically highly significant ($p = 0.000015$). Conclusions: The prevalence of Mild Cognitive Impairment is 26.61% in the total sample, in the case of women a prevalence of MCI of 18.1% was obtained and in the case of men it is 29%, being more prevalent in the male sex. the prevalence of MCI will increase and the degree of cognitive impairment will increase as the years of residence increase; because the inhabitants of La Rinconada are not yet adapted.

Keywords: Cognitive impairment; Hypoxia; Extreme height; Cognitive dysfunction, Cerebral ischemia.



CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1 JUSTIFICACIÓN

Se sabe que más de 140 millones de personas viven permanentemente a gran altitud por necesidad económica y social (1). Cada año, una gran cantidad de personas se traslada de tierras bajas a gran altitud debido a trabajo, estudio o capacitación, durante varios meses o varios años (2).

El Perú es un país minero por excelencia, y la región de Puno en particular es conocida su riqueza minera desde el milenio pasado. El centro poblado La Rinconada, ubicado a 5100msnm en la provincia de San Antonio de Putina (Puno) es el centro poblado de habitantes permanentes más alto del mundo (3), donde se dedican a la minería desde mediados del siglo anterior (4), siendo un entorno natural de extrema altura.

En los entornos de gran altitud a 2500m o más sobre el nivel del mar, a medida que aumenta la altitud la presión barométrica disminuye, lo que da lugar a reducciones paralelas de la presión parcial de oxígeno (PaO_2) en el aire y, por lo tanto, el suministro de adecuado de oxígeno a los tejidos (1). Existen órganos cuyo funcionamiento es altamente dependiente de oxígeno y glucosa, siendo uno de ellos el cerebro.

La perfusión cerebral se modula en respuesta a alteraciones en las presiones parciales de oxígeno (PaO_2) y dióxido de carbono ($PaCO_2$), es decir, la hipercapnia y la hipoxia inducen vasodilatación cerebral, mientras que la hipocapnia y la hiperoxia inducen vasoconstricción (5).

La exposición crónica a grandes alturas está asociada a hipoxemia y poliglobulia severa (6), el incremento de los niveles de hematocrito es particularmente pronunciado



en los habitantes de las alturas andinas (7) y más aún en aquellos que padecen mal de montaña crónico (CMS) (8). El CMS se caracteriza por hematocritos superiores al 60% y diversos síntomas, como fatiga y deterioro cognitivo (9). Se cree que muchos de los síntomas del CMS son causados por hipoxia cerebral (10), y esto puede verse exacerbado por la alta viscosidad de la sangre produciendo un bajo flujo sanguíneo cerebral, provocando en pequeños microinfartos, que con el transcurrir de los años afectaran las funciones cognitivas superiores (11).

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque los efectos de la hipoxia hipobárica a gran altura (HA) se han descrito previamente, los efectos conductuales, y cognitivos no se han investigado lo suficiente, algunos informes sugieren que las exposiciones hipóxicas a una altitud por debajo de 3658 m ya producen deterioro cognitivo en la memoria espacial y de corto plazo, llevando a una serie de déficits en el desempeño neuropsicológico (12). La cantidad de deficiencias cognitivas a grandes altitudes está relacionada con la cronicidad de la exposición (12).

Existe poca investigación en personas que residen a extrema altura (>5000msnm), sobre los efectos de la exposición prolongada a hipoxia hipobárica en las funciones cognitivas, específicamente en el desarrollo de deterioro cognitivo, esta última se detecta mediante la mini prueba del estado mental (MMSE) o test de los 7 minutos (13).



1.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.3.1 Pregunta general

¿Cuál es la prevalencia de deterioro cognitivo leve en pobladores del centro poblado la Rinconada y la asociación entre el grado de deterioro cognitivo y los años de residencia en extrema altura?

1.4 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.4.1 Objetivo general

Determinar la prevalencia de deterioro cognitivo leve y asociación entre el grado de deterioro cognitivo y los años de residencia en el centro poblado la Rinconada a 5100msnm.

1.4.2 Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de deterioro cognitivo leve en residentes del centro poblado la Rinconada a 5100msnm.
- Determinar si existe asociación entre el grado deterioro cognitivo y los años de residencia en residentes del centro poblado la Rinconada a 5100msnm

1.5 HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN

1.5.1 Hipótesis general

El grado de deterioro cognitivo y la prevalencia es mayor a medida que aumenta el tiempo de residencia en el centro poblado la Rinconada a 5100msnm.



CAPÍTULO II

REVISIÓN DE LITERATURA

2.1 ANTECEDENTES

2.1.1 Nivel Internacional

Kramer AF, Coyne JT, Strayer DL. Función cognitiva a gran altura. Los efectos de la altitud en el rendimiento y la cognición humanos se evaluaron en un estudio de campo realizado en el monte Denali en Alaska durante el verano de 1990. Los escaladores realizaron una serie de tareas perceptivas, cognitivas y sensoriomotoras antes, durante y después de escalar el Oeste. Ruta de contrafuerte en Denali. En relación con un grupo de control emparejado que realizó las tareas al nivel del mar, los escaladores mostraron déficits de aprendizaje y retención en las tareas de percepción y memoria. Además, los escaladores se desempeñaron más lentamente en la mayoría de las tareas que el grupo de control, lo que sugiere déficits a largo plazo que pueden atribuirse a incursiones repetidas a grandes altitudes (14).

Asmaro D, Mayall J, Ferguson S. Cognición en altura: deterioro en los procesos ejecutivos y de memoria en condiciones hipóxicas. *Aviat Space Environ Med* 2013; 84: 1159-65. Antecedentes: el efecto negativo de la hipoxia sobre la función cognitiva ha sido bien descrito. Sin embargo, se ha publicado menos sobre la disfunción cognitiva resultante de la hipoxia producida por la exposición a diferentes altitudes. Métodos: Medimos la capacidad de la memoria de trabajo y a corto plazo (tareas Digit Span), la flexibilidad cognitiva y la atención selectiva (Word-Color Stroop Task) y el funcionamiento ejecutivo (Trailmaking A y B tests) en altitudes de referencia y simuladas iguales a 17,500 pies. (5334m) y 25 000 pies (7620m) para obtener más información sobre



el papel de la exposición a la altitud en tareas cognitivas importantes para un funcionamiento óptimo en el entorno de la aviación. Resultados: se observaron disminuciones marcadas en el rendimiento cognitivo para todas las pruebas a 25 000 pies, y las puntuaciones indicaron un mayor deterioro en esta condición en relación con otras. Los sujetos también mostraron un mayor deterioro cuando las puntuaciones obtenidas en la condición de 17 500 pies se compararon con la línea de base, aunque los efectos no estaban tan claramente definidos en relación con los contrastes de 25 000 pies frente a la línea de base. Discusión: Los resultados de este estudio sugieren que las versiones electrónicas de estas pruebas pueden ser útiles en la detección de síntomas agudos de hipoxia y podrían proporcionar información sobre cómo los procesos cognitivos discretos se deterioran con la privación de oxígeno en diversas altitudes. Dado que estas pruebas también evalúan el funcionamiento neuropsicológico, nuestros resultados permiten hacer inferencias sobre los efectos de la hipoxia en el funcionamiento del cerebro humano (15).

Rimoldi SF, Rexhaj E, Duplain H, et al. Disfunción cognitiva aguda y crónica inducida por la altitud en niños y adolescentes. *J Pediatr*. Objetivo: Evaluar si la exposición a grandes altitudes afecta la función cognitiva en niños y adolescentes europeos jóvenes sanos durante la exposición aguda a corto plazo a una altitud de 3450 m y en una población europea de la misma edad que vive permanentemente a esta altitud. Diseño del estudio: Probamos la función ejecutiva (inhibición, cambio y memoria de trabajo), la memoria (memoria verbal, visoespacial a corto plazo y verbal episódica) y la capacidad de procesamiento de velocidad en: 48 niños y adolescentes europeos sanos no aclimatados, 24 horas después de la llegada a gran altura y 3 meses después del regreso a baja altura; 21 sujetos europeos emparejados que viven permanentemente a gran altura; y un grupo de control emparejado probado dos veces a baja altitud. Resultados: La hipoxia a corto plazo deterioró significativamente todas menos 2 (memoria visoespacial



y velocidad de procesamiento) de las capacidades neuropsicológicas que se evaluaron. Estas deficiencias fueron aún más severas en los niños que vivían permanentemente a gran altura. Tres meses después de regresar a baja altitud, los rendimientos neuropsicológicos mejoraron significativamente y fueron comparables con los observados en el grupo de control evaluado solo a baja altitud. Conclusiones La exposición aguda a corto plazo a una altitud en la que se encuentran los principales destinos turísticos induce marcados déficits ejecutivos y de memoria en niños sanos. Estos déficits son igualmente marcados o más severos en los niños que viven permanentemente a gran altura y se espera que perjudiquen sus habilidades de aprendizaje. (16).

Bao H, Wang D, Zhao X, et al. Edema cerebral en el mal crónico de montaña: un nuevo hallazgo. Sci Rep. Observamos pacientes con mal de montaña crónico (CMS) en nuestra clínica que desarrollaron deterioro neurológico progresivo (encefalopatía) y deseábamos investigar esto. Estudiamos a nueve de estos pacientes con CMS y los comparamos con 21 pacientes con CMS sin encefalopatía y con 15 sujetos de control sanos sin CMS. Los 45 sujetos vivían permanentemente entre 3200 y 4000 m. Las mediciones a 2260 m incluyeron puntuación de síntomas CMS, TC multicorte, TC de perfusión, oximetría de pulso (SpO₂ %) y concentración de hemoglobina (Hb). Un paciente tenía imágenes de resonancia magnética pero no de tomografía computarizada; 5 tenían mediciones de presión de LCR. Los sujetos con CMS tenían una SpO₂ más baja, una Hb más alta, una densidad sanguínea cerebral más alta, un flujo sanguíneo cerebral medio (FSC) más bajo y un retraso circulatorio cerebral significativo en comparación con los controles. Los nueve sujetos de CMS con deterioro neurológico mostraron edema cerebral difuso en las imágenes y una hemodinámica cerebral más alterada. La presión del LCR estaba elevada en aquellos con edema. Concluimos que el edema cerebral, una



complicación previamente no reconocida, puede desarrollarse en pacientes con CMS y causar encefalopatía. Los factores contribuyentes parecen ser policitemia e hipoxemia exageradas, y FSC más bajo y lento en comparación con los pacientes con SMC sin edema cerebral; pero se desconoce qué desencadena esta complicación. El reconocimiento y tratamiento de esta grave complicación ayudará a reducir la morbilidad y la mortalidad por CMS (17).

Griva K, Stygall J, Wilson MH, et al. Caudwell Xtreme Everest: un estudio prospectivo de los efectos de la hipoxia ambiental en el funcionamiento cognitivo. Antecedentes: Las consecuencias neuropsicológicas de la exposición a la hipoxia hipobárica ambiental (EHH) siguen sin estar claras. Por lo tanto, los investigamos en un grupo grande de voluntarios sanos que hicieron una caminata hasta el campamento base del Monte Everest (5.300 m). Métodos: Se administró una batería de pruebas neuropsicológicas (NP) que evalúan la memoria, el lenguaje, la atención y la función ejecutiva a 198 participantes (edad $44,5 \pm 13,7$ años; 60% hombres). Estos se estudiaron en la línea de base (nivel del mar), 3500 m (Namche Bazaar), 5300 m (campamento base del Everest) y al regresar a 1300 m (Katmandú) (tasa de deserción del 23,7 %). Un grupo de control comparable ($n = 25$; edad $44,5 \pm 14,1$ años; 60 % hombres) para compararlo con excursionistas se evaluó en/o cerca del nivel del mar durante un período de tiempo equivalente para tener en cuenta los efectos de aprendizaje asociados con la repetición de la prueba. Se utilizó el índice de cambio fiable (RCI) para calcular los cambios en la cognición y la función neuropsicológica durante y después de la exposición a EHH en relación con los controles. Resultados: En general, la atención, la capacidad verbal y la función ejecutiva se redujeron en las personas expuestas a EHH cuando se tuvo en cuenta el rendimiento del grupo de control (RCI 0,05 a -0,95) y la disminución persistió en el descenso. La memoria y la función psicomotora mostraron una disminución solo en el



ascenso más alto (RCI -0,08 a -0,56). Sin embargo, hubo una variabilidad interindividual en la respuesta: mientras que el rendimiento de NP disminuyó en la mayoría, esto mejoró en algunos excursionistas. El deterioro cognitivo fue mayor entre las personas mayores ($r = 0,42$; $p < 0,0001$), pero por lo demás no se asoció consistentemente con variables sociodemográficas, del estado de ánimo o fisiológicas. Conclusiones: Después de corregir los efectos de aprendizaje, la atención, las habilidades verbales y el funcionamiento ejecutivo disminuyeron con la exposición a EHH. Hubo una considerable variabilidad individual en la respuesta de la función cerebral a la hipoxia sostenida y algunos participantes no mostraron ningún efecto de la hipoxia. Esto podría tener implicaciones para quienes enfrentan una hipoxia sostenida como resultado de cualquier enfermedad (18).

Xiaodan Yan. Alteraciones cognitivas en altitudes elevadas y adaptación. *Alta Alt Med Biol.* 15:141–145, 2014. Se ha demostrado que la hipoxia a gran altura tiene un impacto significativo en el rendimiento cognitivo. Este artículo revisa los aspectos en los que, y las condiciones en las que, se ha observado una disminución del rendimiento cognitivo en altitudes elevadas. Los cambios neuronales relacionados con la hipoxia a gran altura también se revisan con respecto a sus posibles contribuciones a las deficiencias cognitivas. Además, se revisan los posibles mecanismos de adaptación entre los residentes indígenas de gran altitud y los residentes inmigrantes a largo plazo, con discusiones sobre preocupaciones metodológicas relacionadas con estos estudios (19).

Pun M, Guadagni V, Bettauer KM, et al. Efectos sobre el funcionamiento cognitivo de exposiciones agudas, subagudas y repetidas a grandes altitudes. *Front Physiol.* 2018. Objetivo: Las funciones neurocognitivas se ven afectadas por la gran altitud, sin embargo, los efectos de la altitud de la aclimatación y las exposiciones repetidas no están claros. Investigamos los efectos de la exposición aguda, subaguda y



repetida a 5050 m sobre la cognición entre los participantes sin experiencia en altitud en comparación con los sujetos de control evaluados a baja altitud. Métodos: Veintiún individuos sin experiencia en altitud ($25,3 \pm 3,8$ años, 13 mujeres) fueron expuestos a 5050 m durante 1 semana (Ciclo 1) y reexpuestos después de una semana de descanso al nivel del mar (Ciclo 2). Se tomaron medidas de referencia (BL, 520 m), aguda (Día 1, HA1) y aclimatación (Día 6, HA6, 5050 m) en ambos ciclos. Diecisiete sujetos de control ($24,9 \pm 2,6$ años, 12 mujeres) fueron evaluados durante un período similar en Calgary, Canadá (1103 m). Se administraron las tareas Tiempo de reacción (RTI), Tarea de cambio de atención (AST), Procesamiento visual rápido (RVP) y Medias de un toque de Cambridge (OTS) y los resultados se expresaron en milisegundos/frecuencias. Se registraron la puntuación de Lake Louise (LLS) y la saturación de oxígeno en sangre (SpO₂). Resultados: En ambos ciclos no se encontraron cambios significativos con la exposición aguda en la puntuación total de AST, latencia media y SD. Se encontraron cambios significativos después de la aclimatación únicamente en el grupo de altitud, con una mejor latencia media de AST [HA1 (588 ± 92) frente a HA6 (526 ± 91), $p < 0,001$] y SD de latencia [HA1 (189 ± 86) frente a HA6 (135 ± 65), $p < 0,001$] en comparación con la exposición aguda, en el Ciclo 1. No se presentaron diferencias significativas en el grupo control. Al ingresar SpO₂ aguda (HA1-BL), SpO₂ de aclimatación (HA6-BL) y puntuación LLS como covariables para ambos ciclos, los efectos de la aclimatación en los resultados de AST desaparecieron, lo que indica que los cambios se explicaron parcialmente por SpO₂ y LLS. Los cambios en la latencia media de AST [Δ BL ($-61,2 \pm 70,2$) frente a Δ HA6 ($-28,0 \pm 58$), $p = 0,005$] y los cambios en la SD de latencia [Δ BL ($-28,4 \pm 41,2$) frente a Δ HA6 ($-0,2235 \pm 34,8$), $p = 0,007$] en los dos ciclos fueron menores con la aclimatación. Sin embargo, los cambios porcentuales no difirieron entre ciclos. Estos resultados indican efectos independientes de la altitud a través de



exposiciones repetidas. Conclusiones: La atención selectiva y sostenida se deteriora en altura y mejora con la aclimatación. Los cambios observados se asocian, en parte, con la puntuación AMS y SpO₂. Las ganancias en cognición con la aclimatación durante una primera exposición no se transfieren a exposiciones repetidas (20).

2.1.2 Nivel Nacional

Caycho, Tomás. "Aproximación a la influencia de la altura en el funcionamiento neuropsicológico infantil." *Revista de Psicología (Trujillo)* 14(1). 106-117-(2012).
Objetivo: presentar una revisión breve sobre los efectos de la altura en el funcionamiento neuropsicológico y la adquisición de hitos motores en la infancia. En el Perú, la información es reducida para apoyar esta afirmación, el razonamiento realizado aquí se basa en los recientes hallazgos sobre la importancia funcional de los contextos biofísicos, que sugiere la presencia de alteraciones leves en el funcionamiento senso-perceptivo y psicomotor en condiciones de gran altitud (21).

Muñico Cardenas Milagros Maria. Perfil epidemiológico del deterioro cognitivo en adultos mayores de una clínica geriátrica de Huancayo (3259 msnm), Octubre-2021.
Objetivo: Dar a conocer la prevalencia de los pacientes adultos mayores con diagnóstico de deterioro cognitivo leve (DCL) en una clínica geriátrica de la ciudad de Huancayo, periodo enero del 2017 hasta diciembre del 2020. Metodología: Estudio de tipo observacional, descriptivo y corte transversal donde se analizó a 140 adultos mayores a mediante sus historias clínicas, el tipo de muestreo fue no probabilístico siendo escogidos a criterio del investigador. Resultados: La prevalencia de DCL fue (8,4%) IC 95%: (5,8-11,01). En las características sociodemográficas se determinó las siguientes variables: género femenino (57%), promedio de edad 74,49 años, rango etario 71-80 años (40,7%), grado de instrucción secundaria (42,9%) y ocupación anterior ama de casa (33,6%).



Tiempo de enfermedad más frecuente < 1 año (50,7%), tipo de deterioro cognitivo amnésico (71%), dependencia parcial de actividades básicas de la vida diaria (18,6%), dependencia leve de actividades instrumentales de la vida diaria (18,5%); respecto al uso de múltiples fármacos estuvo presente en el (37,9%). En las comorbilidades más destacaron son los siguientes: diabetes mellitus (16%), hipertensión arterial (10%), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (8%), enfermedades osteoarticulares (6%) y neoplasias (5%). Conclusión: El DCL fue mayor en el sexo femenino de edad avanzada, con un tiempo de enfermedad de menor a un año siendo el tipo amnésico el más prevalente (22).

2.1.3 Nivel Local

En cuanto al nivel local no se cuentan con trabajos de investigación.

2.2 MARCO TEÓRICO

2.2.1 Definición de deterioro cognitivo leve

El deterioro cognitivo leve o trastorno neurocognitivo leve es un estado intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia. El espectro de deterioro cognitivo en adultos mayores varía desde lo que puede clasificarse como deterioro cognitivo normal con el envejecimiento hasta deterioro cognitivo subjetivo (queja cognitiva con prueba de detección cognitiva normal), deterioro cognitivo leve (DCL) y demencia (23).

El DCL es una condición en la que las personas demuestran un deterioro cognitivo con un deterioro mínimo de las actividades instrumentales de la vida diaria. Aunque el DCL puede ser la primera expresión cognitiva de la enfermedad de Alzheimer (EA), también puede ser secundaria a otros procesos patológicos (es decir, otros trastornos



neurológicos, neurodegenerativos, sistémicos o psiquiátricos). El término DCL *amnésico* (DCLa) describe un síndrome en el que predomina la alteración de la memoria; en DCL no amnésico, el deterioro de otras características cognitivas (p. ej., lenguaje, visuoespacial, ejecutivo) es más prominente (24).

Con respecto al “Deterioro Cognitivo Leve” se refiere a un estado transicional entre los cambios cognitivos del envejecimiento normal y un estadio temprano de la demencia. En la actualidad, el constructo Deterioro Cognitivo Leve (DCL) se la cataloga como una condición patológica, no como un proceso normal asociado a la edad, y se utiliza para referirse a los individuos que presentan algún grado de déficit cognitivo cuya severidad es insuficiente para cumplir criterios de demencia ya que no presentan un compromiso esencial en las actividades de la vida diaria (25).

El deterioro cognitivo se refiere al estado cognitivo de una persona que se presenta como dificultades para recordar eventos o conversaciones recientes, disminución de la memoria o concentración, problemas de comprensión o expresión y deterioro de las habilidades sociales (26).

2.2.2 Clasificación del deterioro cognitivo leve

Desde que se comenzó a estudiar el DCL, ha habido consensos tanto nacionales como internacionales que han creado tendencias para homogeneizar el concepto, y se han propuesto varias clasificaciones que pretenden facilitar el diagnóstico clínico y reflejar la tendencia de la investigación (27).

Clasificación propuesta por Petersen et al [8] que distingue cuatro tipos de DCL (28)(29):

- **DCL amnésico**, se afecta exclusivamente la memoria.



- **DCL amnésico multidominio**, se caracteriza por la alteración de la memoria y otras funciones cognitivas (p. ej., lenguaje, funciones ejecutivas, función práxica, función gnósica, etc.)
- **DCL no amnésico**, se afecta exclusivamente una función cognitiva (p. ej., lenguaje, función visuoespacial, funciones ejecutivas), excepto la memoria.
- **DCL no amnésico multidominio**, se afectan varias funciones cognitivas, excepto la memoria.

2.2.3 Fisiopatología del deterioro cognitivo

En el pasado, se pensaba que el DCL era simplemente un "precursor" o una fase "asintomática" de la enfermedad de Alzheimer. Aunque esto puede ser cierto, en muchos casos, el deterioro cognitivo leve no avanza más hacia la demencia y se sabe que existen muchos trastornos médicos que tienen una asociación positiva con el deterioro cognitivo leve. Estos incluyen la enfermedad de Parkinson, la lesión cerebral traumática, el accidente cerebrovascular, la enfermedad de Huntington y el virus de la inmunodeficiencia humana. 2. Típicamente, con estas enfermedades, la enfermedad se manifiesta primero seguida por deterioro cognitivo más tarde en el curso de la enfermedad (30). En otros casos, el deterioro cognitivo o los síntomas conductuales se manifiestan temprano en el curso de la enfermedad. Esto se ve típicamente con trastornos que afectan principalmente a la cognición, como la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular, la enfermedad con cuerpos de Lewy, la enfermedad por priones y la demencia frontotemporal. En estos trastornos, a menudo hay una etapa prodrómica que representa DCL, que a menudo no se diagnostica. Desafortunadamente, la mayoría de estos casos son progresivos y finalmente resultan en demencia. En general, el DCL amnésico, cuando progresa a demencia, tiende a convertirse en Alzheimer o demencia vascular, mientras

que el DCL no amnésico evoluciona más comúnmente a demencia frontotemporal o enfermedad de cuerpos de Lewy (31).

2.2.3.1 Flujo sanguíneo cerebral (FSC o CBF)

Los determinantes fisiológicos del FSC han sido descritos en detalle por Edvinsson y Krause (2002) y serán revisados brevemente aquí. La red vascular cerebral suministra oxígeno y glucosa tanto al cerebro como a los elementos neuronales. Más que una simple barrera física, las células endoteliales, que constituyen la barrera hematoencefálica, son centros de respuesta dinámica que regulan el tono vascular y el FSC, la permeabilidad y el flujo de nutrientes al cerebro, los mecanismos de coagulación, las respuestas inmunitarias y la remodelación vascular. La barrera hematoencefálica está formada por uniones estrechas de alta resistencia de tipo endotelial que unen las células endoteliales de los capilares de la microvasculatura cerebral. Si bien se sabe que el FSC está bajo la influencia de mecanismos neurales, metabólicos y miogénicos, el FSC también es sumamente sensible a las alteraciones de la PCO_2 arterial ($PaCO_2$) (32).

En reposo, el FSC disminuye en un 2-3% por cada mmHg de disminución de la $PaCO_2$ desde su valor normal en reposo debido al efecto vasoconstrictor de la hipocapnia. El nivel más bajo de FSC, correspondiente a la resistencia vascular máxima, parece ocurrir en el rango de $PaCO_2$ de entre 10 y 15 mmHg. Por el contrario, el FSC aumenta aproximadamente un 3-4% por cada aumento de unidad en la $PaCO_2$, alcanzando sus niveles más altos cuando la $PaCO_2$ se eleva 10-20 mmHg por encima de los valores normales de reposo. En condiciones fisiológicas normales y $PaCO_2$ constante, las alteraciones de la PO_2 arterial (PaO_2) en el rango de 60 a 150 mmHg tienen poca influencia ($\sim \pm 5$ a 10%) sobre el FSC (32).



Durante el ejercicio, el FSC global parece seguir alteraciones en la PaCO_2 en lugar de responder a cambios metabólicos (CMRO_2) o activación motora. En consecuencia, el FSC global permanece sin cambios en comparación con el reposo durante el ejercicio de bajo a moderado cuando la PaCO_2 permanece estable. Sin embargo, durante el ejercicio intenso de todo el cuerpo, el FSC se reduce ya que la hiperventilación reduce la PaCO_2 y produce una constricción de las arteriolas cerebrales. En condiciones normales de ejercicio al nivel del mar, ni las fluctuaciones de la presión arterial ni las de la actividad simpática parecen perturbar el aumento del FSC. Además, bajo condiciones eutóxicas normobáricas, el ejercicio no afecta la PaO_2 lo suficiente como para influir en el FSC (Nybo y Secher, 2004; Dalsgaard, 2006). El CMRO_2 global no cambia desde el reposo hasta el ejercicio moderado, presumiblemente debido a una redistribución del flujo sanguíneo entre las regiones más o menos activas del cerebro. Sin embargo, CMRO_2 parece aumentar durante el ejercicio de mayor intensidad (32).

La regulación del FSC durante el sueño parece igualmente compleja que durante la vigilia. El estudio de los marcadores de regulación cerebrovascular (CMRO_2 , FSC) durante el sueño permite conocer su función reparadora (Zoccoli et al., 2002). Aunque la regulación del FSC parece verse alterada por el sueño, no parece haber cambios sistemáticos en el transcurso del período de sueño.

Varios estudios, utilizando una serie de técnicas diferentes, han demostrado una reducción del 5 al 28 % en el FSC durante el sueño sin movimientos oculares rápidos (sueño NREM), mientras que la circulación cerebral aumenta entre un 4 y un 41 % durante el sueño con movimientos oculares rápidos (Sueño REM (Mohsenin, 2001). También parece que los cambios en el CBF son paralelos a los de CMRO_2 y la tasa metabólica tanto en el sueño REM como en el sueño NREM (Mohsenin, 2001). Sin embargo, las modificaciones del CBF global dependen de la región considerada (32).



Al contrario del sueño, durante la transición entre la vigilia y el sueño, los cambios en el FSC no son paralelos a los de la tasa metabólica. Por lo tanto, parece que el FSC está estrictamente regulado para garantizar un flujo sanguíneo y un suministro de oxígeno adecuados al cerebro. Por un lado, es necesario mantener con precisión el suministro de oxígeno, pero, por otro lado, varias condiciones fisiológicas (o patológicas) pueden alterar o perjudicar esta compleja regulación. La hipoxia es un estrés fisiológico complementario que complica los mecanismos normales que regulan el FSC. Si bien las respuestas del FSC al ejercicio y al sueño a nivel del mar se han estudiado con cierto detalle, hay pocos datos disponibles sobre la respuesta del FSC en esas condiciones en altitud.

2.2.3.2 Hipoxemia, contenido de oxígeno y regulación del flujo sanguíneo cerebral

En relación con otras especies, el cerebro humano ha evolucionado hasta ser aproximadamente tres veces más grande de lo esperado para el tamaño del cuerpo debido al aumento en el lóbulo frontal, el lóbulo temporal y el cerebelo. El aumento en el volumen del cerebro ocurrió durante la evolución temprana del género Homo y fue especialmente pronunciado en el Homo erectus debido a las presiones de selección asociadas con una mayor complejidad social, mayores demandas ecológicas sobre la cognición y mayor actividad física. Como consecuencia, el cerebro ha evolucionado hasta convertirse en un órgano altamente oxidativo que representa un desproporcionado 20 % del presupuesto de oxígeno basal, que es 10 veces mayor de lo que se esperaría de su peso. Se requiere la capacidad de procesar grandes cantidades de O₂ sobre una masa de tejido relativamente pequeña para soportar la alta tasa de producción de ATP para mantener un estado eléctricamente activo para la transmisión continua de señales neuronales. Sin embargo, esta alta tasa obligatoria de consumo cerebral de O₂ se asocia con una "vulnerabilidad al fracaso" proporcionalmente alta. A la luz de esta vulnerabilidad, el suministro adecuado de O₂ al cerebro a través de la regulación precisa



del flujo sanguíneo cerebral (FSC) es vital para mantener una función óptima y evitar el daño y/o la muerte celular. Describir la influencia del oxígeno (O_2) la disponibilidad en CBF y el metabolismo cerebral es un paso esencial hacia una mejor comprensión de la homeostasis de la energía cerebral y las implicaciones clínicas asociadas (33).

El suministro adecuado de oxígeno al cerebro, un requisito esencial para las funciones cognitivas, ejecutivas y otras funciones cerebrales vitales, está controlado por varios mecanismos fisiológicos. Las alteraciones excesivas de la perfusión cerebral durante las fluctuaciones de la presión arterial sistémica se previenen ajustando el calibre de los vasos sanguíneos cerebrales, un mecanismo denominado autorregulación cerebral (CA; Paulson et al. 1972). La perfusión cerebral también se modula en respuesta a alteraciones en las presiones parciales de oxígeno (PaO_2) y dióxido de carbono ($PaCO_2$), es decir, la hipercapnia y la hipoxia inducen vasodilatación cerebral, mientras que la hipocapnia y la hiperoxia inducen vasoconstricción (Ainslie & Burgess, 2008; Willie et al. 2014). El deterioro en el control de la perfusión cerebral puede causar isquemia cerebral, con consecuencias potencialmente graves (Roach & Hackett, 2001). En habitantes sanos de las tierras bajas que ascendían rápidamente a gran altitud, los estudios de espectroscopía de infrarrojo cercano no invasivo (NIRS, por sus siglas en inglés) utilizando sensores colocados en el cuero cabelludo revelaron una reducción considerable en la oxigenación del tejido cerebral (CTO; Imray et al. 1998; Wilson et al. 2011; Rupp et al. 2014). No se ha estudiado si la CTO también se reduce en los residentes permanentes a gran altura, aunque esto podría dilucidar los mecanismos de adaptación crónica a la altitud y podría orientar futuras investigaciones para identificar objetivos para la prevención y el tratamiento de enfermedades relacionadas con la altitud asociadas con disfunción cerebral (León-Velarde et al. 2005; Wilson et al. 2009; Vermeij et al. 2012) (34).



2.2.3.3 Circulación cerebral en altura

Los mecanismos que subyacen a la regulación del FSC durante la exposición a la hipoxia son complejos y dependen, al menos en parte, del propio estímulo hipóxico pero también de la sensibilidad cerebrovascular a la hipoxia y al CO₂. La magnitud de los cambios en el FSC parece estar relacionada con las contribuciones relativas de cuatro mecanismos reflejos, incluidos: (i) la respuesta ventilatoria hipóxica (HVR); (ii) la respuesta ventilatoria hipercápnica (HCVR); (iii) vasodilatación cerebral hipóxica; y (iv) vasoconstricción cerebral hipocápnica. Se ha demostrado cierta interacción entre estos mecanismos y esto probablemente también sea importante (Severinghaus, 2001).

Los estudios de los cambios en el FSC con la altitud generalmente se dividen en cuatro dominios temporales. Primero, estudios de exposición hipóxica aguda que duran desde unos pocos minutos hasta unas pocas (es decir, 3-4) horas. En segundo lugar, estudios durante el período de aclimatación, que duran desde varias horas hasta 1 semana. En tercer lugar, estudios de exposición a largo plazo o crónica que duren más de una semana y hasta varios meses o años (32).

2.2.3.3.1 Exposición hipóxica aguda (minutos a horas)

Se sabe que la exposición a la hipoxia aguda provoca un aumento inmediato del FSC, pero también se sabe que la hipocapnia por sí misma provoca vasoconstricción. Por lo tanto, se ha demostrado que la respuesta general está fuertemente influenciada por el grado de hipocapnia inducida por hiperventilación. En este contexto, la respuesta del FSC a la hipoxia depende de la naturaleza de la exposición hipóxica, es decir, si la exposición hipóxica es natural (es decir, altitud o poiquilocapnia) o controlada (isocapnia) (32).

En los mamíferos, el FSC aumenta en proporción a la gravedad de la hipoxia isocápnica (Severinghaus, 2001). Sin embargo, durante la hipoxia poiquilocápnica existe



una variabilidad considerable entre individuos y especies debido a la amplia variabilidad en la respuesta ventilatoria hipóxica aguda (AHVR). En consecuencia, la respuesta del FSC a la hipoxia isocápnicica es mayor que la respuesta a la hipoxia poiquilocápnicica (Ainslie y Poulin, 2004). Se ha demostrado que la exposición hipóxica aguda (≤ 20 min) a isocapnia ($PE_{T_{O_2}} = 45-50$ mmHg) produce un aumento del 10-15 % en el FSC (Poulin et al., 1996; Steinback y Poulin, 2006), mientras que la hipoxia poiquilocápnicica induce solo un aumento del 6% (Steinback y Poulin, 2006). Por lo tanto, un AHVR alto se asocia con una respuesta FSC hipóxica aguda más baja durante la hipoxia poiquilocápnicica (Ainslie y Poulin, 2004). Por el contrario, durante la hipoxia hipercápnicica, un AHVR alto se asocia con una respuesta FSC hipóxica aguda alta. Por lo tanto, parece que la variabilidad de la respuesta del FSC a la hipoxia está relacionada con la AHVR y, en consecuencia, con la PCO_2 al final de la espiración (es decir, arterial). Recientemente, Xie et al. (2006) han demostrado que la respuesta cerebrovascular al CO_2 parece ser un determinante importante de las respuestas ventilatorias tanto eupnoicas como hipercápnicas. Según los autores, el efecto está enteramente relacionado con el nivel de PCO_2 y pH presentado a los quimiorreceptores centrales debido al cambio en el gradiente de PCO_2 del tejido arterial. Varios estudios han demostrado que los quimiorreceptores centrales representan aproximadamente el 60 % de la sensibilidad ventilatoria a la hipercapnia, mientras que el 40 % restante de la respuesta es atribuible a los quimiorreceptores periféricos (Pedersen et al., 1999; Smith et al., 2006). Claramente, en la hipoxia aguda, la respuesta AHVR juega un papel innegable en la magnitud de la modificación del FSC, y la modificación en la $PaCO_2$ es detectada primero por los cuerpos carotídeos, pero una parte importante de la respuesta se debe a los quimiorreceptores centrales, que podrían modular la respuesta de los cuerpos carotídeos (Xie et al., 2006).



Por lo tanto, existe una interdependencia notable entre el FSC y la ventilación, siendo la PaCO_2 un participante común.

Es bien conocido que durante el proceso de aclimatación ventilatoria, el declive ventilatorio hipóxico (HVD) aparece minutos después del aumento primario de la ventilación. Poulin y Robbins (1998) estudiaron el papel de las alteraciones del CBF en el desarrollo de HVD y demostraron que la magnitud del HVD observado es superior a la de los valores predichos, lo que sugiere que los cambios en el FSC durante la hipoxia isocápnic aguda son cuantitativamente insuficientes para causar HVD.

Sin embargo, la hipoxia poiquilocápnic aguda da como resultado una respuesta de FSC marcadamente diferente. Por ejemplo, durante la exposición continua a 20 minutos de hipocapnia eutóxica, hay una disminución sustancial del FSC con alguna evidencia de adaptación en unos pocos minutos (Poulin et al., 1998). Por el contrario, durante la exposición a la hipercapnia eutóxica, el flujo sanguíneo de la arteria cerebral media aumenta sustancialmente. Cuando la hipoxia se combina con la hipercapnia, el aumento del FSC es mucho mayor, aunque con una variabilidad interindividual sustancial en las respuestas (Poulin et al., 1996). Con períodos más prolongados de hipocapnia, parece que después de una disminución aguda inicial, el FSC vuelve a aumentar progresivamente con el tiempo hasta alcanzar el 90 % de su nivel basal después de 4 h de hiperventilación en humanos no anestesiados (Raichle et al., 1970).

Recientemente, Steinback y Poulin (2006) observaron una respuesta bifásica a 20 min de hipoxia poiquilocápnic con una disminución inicial en la velocidad de la sangre de la arteria cerebral que se produce en unos pocos minutos, seguida de un aumento por encima del nivel de reposo prehipóxico. Por el contrario, durante la exposición isocápnic, el aumento de la velocidad sanguínea de la arteria cerebral se mantuvo durante



los 20 minutos del período de hipoxia. Los mecanismos subyacentes de estas respuestas aún deben aclararse, pero ciertamente están relacionados con las variaciones en el pH (Xie et al., 2006; Severinghaus, 2001) (32).

2.2.3.3.2 Período de aclimatación (varias horas a 1 semana)

El proceso de aclimatación ventilatoria comienza varias horas después del comienzo de una exposición a la altura y dura meses (Powell et al., 1998). Durante este proceso, el aumento de la ventilación permite un aumento de la PO_2 mientras que la PCO_2 desciende, influyendo así en el FSC. El FSC generalmente alcanza un pico durante los primeros días, seguido de una caída progresiva hacia los niveles de referencia.

Efecto de PO_2

Con la exposición prolongada, comienza el proceso de aclimatación que implica una mejora en el contenido de oxígeno arterial, primero a través de la hiperventilación seguida de la eritropoyesis, lo que permite que aumente progresivamente la PO_2 . Por lo tanto, el FSC parece disminuir gradualmente durante los días posteriores a la llegada a la altura (32).

Recientemente, Wolff (2000) volvió a analizar un estudio de Severinghaus et al. (1966), y reveló que el suministro de oxígeno al cerebro se mantiene bien con un aumento del 26% en el FSC durante las primeras 8 h después de la llegada a 3810 m (es decir, hipoxia poiquilocápnic) a pesar de una caída en el contenido de O_2 arterial, con una disminución posterior en el FSC durante la aclimatación (3-5 días). Más recientemente, Wolff et al. (2002) analizaron el resto de la exposición de 5 días del estudio de 1966 y demostraron que el suministro de oxígeno se mantuvo después de 5 días en hipoxia a pesar de una disminución del FSC. Esta oxigenación preservada del cerebro parece deberse a una mejora del contenido de oxígeno arterial, principalmente a través de la



aclimatación respiratoria, ya que la concentración de hemoglobina solo aumentó en un 2,6%.

Se proponen dos explicaciones, que incluyen (i) el mantenimiento de la extracción de oxígeno a pesar de la disminución del contenido de oxígeno arterial por medio de un gradiente de oxígeno reducido en hipoxia, y (ii) que la angiogénesis conduce a una distancia de difusión más corta entre los vasos y las mitocondrias. Durante el mismo perfil de exposición (5 días a 3810 m), la vasorreactividad cerebral a la hipoxia aguda (normalizada al 70 % de SaO₂) parece aumentar en un 34 % después de 5 días en altitud en comparación con los valores al nivel del mar (Jensen et al., 1996) (32).

Efecto de PCO₂

Clara et al. (1997) estudiaron si existen diferencias entre la hipoxia isocápnic y poiquilocápnic durante la fase de aclimatación temprana (<8 h). Contrariamente a la mayoría de los estudios, no se mostró alteración en la velocidad de la arteria cerebral media en hipoxia isocápnic o poiquilocápnic a pesar de un pequeño aumento inicial no significativo. Por otro lado, estudios anteriores en ovejas realizados por Krasney y su grupo informaron que el FSC permaneció elevado durante 96 h de hipoxia isocápnic (Krasney et al., 1985), pero volvió al nivel inicial a las 72 h en una exposición de 96 h a hipoxia poiquilocápnic. (Krasney y col., 1984). Sin embargo, la circulación cerebral solo se evaluó cada 24 h. Por lo tanto, los autores concluyeron que la disminución del FSC se asoció con la hipocapnia más que con la hipoxia (35).

Más recientemente, se demostró que la alteración en el FSC con hipoxia leve sigue de cerca las alteraciones en la PCO₂ final de la espiración (PETCO₂) en la medida en que el FSC disminuyó durante 48 h de hipoxia poiquilocápnic y se mantuvo durante la exposición isocápnic (Poulin et al., 2002). El estímulo hipóxico leve, que permitió la



vasoconstricción hipocápnica, se atribuyó como el principal determinante de los cambios en el FSC en la hipoxia poiquilocápnica.

Sin embargo, después de las 48 h de exposición poiquilocápnica, cuando los gases de marea final se restauraron de forma aguda a valores cercanos al reposo (PETCO₂, ~2 mmHg por encima del valor de respiración de aire de control; PETO₂, 100 mmHg), el FSC fue mayor que antes de la exposición, por lo que lo que confirma que el FSC inicial aumenta como resultado de la exposición hipóxica, incluso con hipoxia poiquilocápnica. Finalmente, la sensibilidad de FSC a variaciones agudas tanto en O₂ como en CO₂ aumentó durante las 48 h de hipoxia (+103% y +19%, respectivamente). Dado que se observó un aumento en la sensibilidad de FSC durante los protocolos isocápnicos y poiquilocápnicos, los resultados respaldan un efecto directo de la exposición hipóxica sobre los aumentos en las sensibilidades (Poulin et al., 2002). Se ha planteado la hipótesis de que el efecto positivo de la acetazolamida sobre el mal agudo de montaña podría estar mediado por un aumento de la ventilación y del FSC. En un estudio diseñado para evaluar los efectos del sildenafil en la hemodinámica cerebral, se observó que la velocidad de la arteria cerebral media solo disminuyó ligeramente después de 3 días de exposición a una altitud de 3480 m en comparación con el primer día (-4 %, no significativo).). Aunque no se mencionaron las posibles diferencias que se producen entre las mediciones realizadas a 150 m y las realizadas en altura, se debe suponer que el flujo sanguíneo fue significativamente mayor al llegar a la altura ($53,1 \pm 13,2$ a 150 m frente a $67,5 \pm 1,4$ durante el primer día a 3480 m) (Chan et al., 2005). Por lo tanto, el aumento inicial en FSC solo disminuye ligeramente durante 3 días de hipoxia poiquilocápnica (36).

Con hipocapnia prolongada, hay un aumento inicial en el pH extracelular. Aunque el tiempo informado hasta el pH máximo difiere considerablemente entre los estudios, la mayoría de los estudios coinciden en que el aumento inicial es seguido por una



disminución en el pH extracelular hacia los valores normales. Se cree que la disminución subsiguiente del pH se debe a un aumento progresivo del lactato cerebral, aunque sigue siendo incierto el transcurso del tiempo durante el cual se produce el cambio en el lactato (Poulin et al., 1998).

2.2.3.3.3 Exposición crónica a largo plazo (más de 1 semana a varios meses o años)

Cuando la exposición a la hipoxia dura más de unos pocos días, parecen desarrollarse mecanismos de larga duración. Los aumentos iniciales de la ventilación junto con el aumento progresivo de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre permiten un aumento de la PaO_2 . Al mismo tiempo, la $PaCO_2$ permanece por debajo de su nivel normóxico. Como consecuencia, a una altura constante el estímulo hipóxico disminuye mientras que el estímulo hipocápnico relativo aumenta o permanece constante. Huang et al. (1987) observaron que la $PETO_2$ al final de la marea y la saturación juntas aumentaron durante 12 días a 4300 m después de caer al llegar a esta altitud, mientras que la PO_2 ($PETO_2$) permaneció por debajo de la línea de base normóxica e incluso continuó disminuyendo durante la exposición después de una caída inicial durante el primer día en altura (32).

De manera similar, el contenido de hemoglobina y oxígeno arterial aumentó al final de la estancia. Como consecuencia, la velocidad del FSC en las arterias carótida interna y vertebral alcanzó un pico en los días 2 y 3 antes de disminuir progresivamente cerca de los valores del nivel del mar después de 8 a 12 días. Sorprendentemente, no se observó ningún aumento en el FSC al llegar a la altura (2-4 h), mientras que la hipoxemia fue mayor y la hipocapnia menor.



A pesar del papel principal de la hipocapnia en la disminución del FSC, esto confirma que los mecanismos subyacentes son multifactoriales para garantizar un suministro adecuado de flujo sanguíneo al cerebro (equilibrio ácido-base, modificaciones hematológicas, angiogénesis/morfología capilar, sistema nervioso autónomo, tasa metabólica cerebral) (35).

2.2.3.4 Habitantes de altura de toda la vida

Los nativos de gran altitud constituyen un grupo importante que podría comprender un modelo relevante para ayudarnos a comprender mejor las adaptaciones duraderas de FSC a la hipoxia. Sin embargo, es bien sabido que no todas las poblaciones de gran altitud comparten el mismo nivel de adaptación fisiológica y esto también puede ser cierto para las adaptaciones en el cerebro. Por ejemplo, los andinos sufren del mal crónico de montaña (CMS), mientras que los etíopes o los tibetanos no. Se cree que tales diferencias adaptativas están relacionadas con el tiempo transcurrido desde la migración a la altura. En un estudio de nativos peruanos de las tierras altas (es decir, una población en la que prevalece el CMS) y nativos de las alturas etíopes (es decir, una población en la que no se ha informado de mala adaptación a la altitud), Appenzeller et al. (2006) examinaron la capacidad de respuesta cerebrovascular a donantes exógenos de NO en un intento de predecir la capacidad de adaptación a la vida a gran altura. Se observó una marcada vasodilatación cerebral al NO exógeno en altura en los etíopes, pero no en los andinos a alturas similares. A baja altura, los andinos tuvieron una mayor respuesta de vasodilatación cerebral a los donantes de NO que los etíopes (36).

Los autores concluyeron que los habitantes de las tierras altas de los Andes mostraban rasgos de habitantes de las tierras bajas bien adaptados, mientras que los habitantes de las tierras altas de Etiopía mostraban rasgos de habitantes de las alturas bien



adaptados. Esta observación es consistente con el hallazgo de respuestas FSC normales (es decir, similares a las de los habitantes de las tierras bajas al nivel del mar) en los tibetanos a los cambios en los niveles de O₂ y CO₂ en la altitud (Jansen et al., 1999), mientras que los nativos andinos tienen respuestas deficientes en la altitud (Jansen et al., 1999). Norcliffe et al., 2005). Jansen et al. (2000) también demostraron que la autorregulación cerebral está alterada en los sherpas. Sin embargo, Norcliffe et al. (2005) sugirieron que es probable que este deterioro sea independiente de los diferentes niveles de hematocrito porque no observaron ninguna diferencia entre los pacientes con CMS que presentan policitemia notablemente y los andinos sanos. Además, este deterioro fue rápidamente reversible (después de 24 h) cuando los sujetos estuvieron expuestos de forma aguda a la normoxia. Estas diferencias representan un mayor nivel de adaptación a la vida en altura en etíopes o tibetanos en comparación con los andinos (32).

Teniendo en cuenta las diferencias en el FSC regional entre las mediciones a gran altura y las mediciones después de 3 semanas de aclimatación al nivel del mar, se ha propuesto que se observa un metabolismo de la glucosa más bajo en los quechuas en comparación con los de las tierras bajas, principalmente en las funciones corticales superiores (es decir, la corteza frontal), podría constituir un mecanismo de defensa para proteger al cerebro contra la hipoxia crónica (Hochachka et al., 1994) (33).

2.2.4 Criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve

Son los siguientes (37):

1. Referir evidencia de preocupación respecto a un cambio en la cognición, en comparación con el estado previo del paciente.
2. Presentar alteración en una o más funciones cognitivas (incluyendo memoria, función ejecutiva, atención, lenguaje y habilidades visoespaciales).



3. Preservar la independencia en las habilidades funcionales, aunque presente errores o le cueste más tiempo realizar las tareas más complejas (p. ej., pagar cuentas, comprar...).
4. No presentar evidencia de demencia.

2.2.5 Clasificación de los tests de rastreo cognitivo en DCL

Tests de rastreo generales. Tienen la finalidad de hacer un cribado del estado cognitivo general del sujeto, explorando las diversas funciones cognitivas superiores. Un ejemplo de este tipo sería el **Minimental State Examination (MMSE)**, ya que, mediante 11 apartados con ítems diferentes, realiza una exploración general del estado mental del sujeto (anexo 2) (38).

Tests de rastreo específicos. Se centran en una exploración más concreta de una función, aunque en su realización se pongan en marcha otras funciones. Un ejemplo sería el test del reloj: aunque su principal objetivo es la evaluación de la habilidad visuoespacial, también puede valorar la capacidad de planificación, organización e incluso memoria del participante, que también estarían implicadas en la realización del reloj (39).

Tests de rastreo de un subtipo de DCL. Son los tests breves que tienen la finalidad de detectar un subtipo de DCL teniendo en cuenta todas las funciones cognitivas superiores. Entre éstos, predominan los tests de DCL de tipo amnésico, como el Memory Alteration Test (40).

2.2.6 Miniprueba del estado mental (MMSE).

El MMSE es una prueba que nos da la posibilidad **detectar una demencia** en pacientes psiquiátricos utilizando cribados sistemáticos. También podría ser usada con el fin de



llevar un **seguimiento de la evolución del deterioro cognitivo** de un paciente con demencia (49)(52).

Las preguntas presentes en este test se pueden agrupar en las siguientes áreas:

- **Orientación espacio temporal:** En este apartado se evalúa la capacidad del paciente de poder orientarse temporalmente (fecha actual, año, mes, estación) y también de forma espacial (lugar de la evaluación, ciudad, país)
- **Atención, memoria y concentración:** En los ejercicios que están dentro de este apartado el evaluado debe memorizar tres palabras y posteriormente intentar recordarlas.
- **Cálculo matemático:** Se le presentan a la persona evaluada una serie de cálculos matemáticos sencillos que esta deber resolver de forma correcta.
- **Lenguaje y percepción viso espacial:** En estas pruebas los pacientes deben crear y repetir frases simples, entre otras cosas.
- **Seguir instrucciones básicas:** Se evalúa la capacidad del paciente al que se evalúa para comprender y llevar a cabo de forma correcta las instrucciones dadas por el evaluador (49).

2.2.7 Niveles de sensibilidad, especificidad, puntos de corte, educación y criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve del MMSE.

Recientes revisiones de la Preventive Services Task Force norteamericana mencionan que no existe un test ideal en este momento para el cribado de deterioro cognitivo; sin embargo, el MMSE es el test con más datos, sobre todo en asistencia primaria, y cuya sensibilidad y especificidad obtenida a partir de 14 estudios alcanzarían

un 88,3% (intervalo de confianza al 95%, IC 95%: 81,3- 92,9%) y un 86,2% (IC 95%: 81,8-89,7%), respectivamente con un punto de corte: 23/24 o 24/25 (49)(50)(52).

Tabla 1. Niveles de sensibilidad, especificidad y criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve del MMSE (41).

Estudio	Sensibilidad	Especificidad	Punto de corte	Nivel educativo	Criterios diagnósticos
Mitchel	63.4%	65%	-	-	-
Borson et al	50.7%	84.3%	23/24	10.4	Clinical Dementia Ratin: 0.5
Nasreddine et al	18%	100%	25/26	12.28 ± 4.32	Petersen et al 1999, 2000, 2001
Kalbe et al	69.1%	77.3%	26/27	10.0 ±1.2 (GC: 11)	Petersen et al 1999, 2000, 2001
Xu et al	57.1%	85.8%	26/27	10.06 ± 6.11	Puntos de corte MMSE y CCSE Petersen et al
Tang-Wai et al	82.2%	48%	28/29	13.3 ± 3.2	DMS III-R
De March's et al	85.5%	66.7%	≤28	-	-



Loewenstein et al	70.8%	84.6%	27	12.0 ± 2.5	≥ 2 DE en memoria u otra función
Ladeira et al	54%	71%	Según nivel educacional	10.5 ± 5.2	Petersen et al 1999, 2001

En relación con el ámbito clínico, el MMSE tiene un mejor funcionamiento en atención primaria y comunitario, y obtiene óptimos valores de sensibilidad y especificidad (49)(51).

El estudio clínico de Escribano-Aparicio et al., encontró un punto de corte óptimo de 23/24 puntos con óptimos valores de sensibilidad (94%) y especificidad (91%), respecto al grupo control, en una muestra compuesta de personas con diferentes grados de deterioro cognitivo (49), mientras que el estudio de Blesa et al., obtuvo un punto de corte óptimo de 24/25 puntos como indicador de demencia con valores de discriminación ligeramente inferiores (sensibilidad: 87%; especificidad: 89%) (49)(50)(51).

2.2.8 Puntuación e interpretación del MMSE.

La puntuación obtenida por el paciente en esta prueba determinará el grado de deterioro cognitivo que este padece. Aunque la puntuación máxima es de 30 puntos habrá personas que por algún tipo de incapacidad no puedan responder a algunos ejercicios. En ese caso la puntuación total se obtendrá sumando las puntuaciones de las pruebas a las que haya podido someterse. Para determinar su grado de deterioro se hará de forma proporcional (50)(52).

Según la puntuación total obtenida los grados de deterioro que establece esta prueba es la siguiente (49)(50):

- **Entre 30 y 27 puntos:** No existe deterioro cognitivo.
- **Entre 26 y 25 puntos:** Sospecha de deterioro cognitivo, debido a que existen dudas de un posible deterioro cognitivo.
- **Entre 24 y 12 puntos:** Existe un deterioro cognitivo de leve.
- **Entre 11 y 6 puntos:** Existe un deterioro cognitivo de moderado a severo.
- **Menos de 6 puntos:** Deterioro cognitivo severo.

Aunque muy útil, esta prueba no nos proporcionaría un diagnóstico por sí sola. Por este motivo es necesario acompañarla de otras pruebas diagnósticas, así como entrevistas y exploraciones físicas.

Para la interpretación, con respecto a la influencia del grado de escolaridad (53), hay que tener en cuenta la siguiente corrección propuesta por Blesa y colaboradores, en 2004 (ver *Figura 1*):

Figura 1 Corrección por edad y nivel de escolaridad (versión NORMACODEM, Blesa et al) (51).

		Edad (años)		
		≤ 50	51-75	> 75
Escolaridad (años)	≤ 8	0	+1	+1
	9-17	-1	0	+1
	> 17	-2	-1	0

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El diseño es observacional-analítico, prospectivo y de corte transversal.

3.2 DELIMITACIÓN ESPACIAL

El presente trabajo se realizó en el centro poblado la Rinconada que se encuentra a una altura de 5100 msnm. Durante una campaña de atención primaria, en conjunto con la “Expedición 5300” desde el 12 de febrero hasta el 25 de febrero del 2019.

3.2.1 Población

De acuerdo al censo del año 2017, residen 12615 personas en el centro poblado la Rinconada que se encuentra a una altura de 5100 msnm.

3.2.2 Muestra

Sometiendo la población a la fórmula siguiente, se obtuvo 372 personas, las cuales se encuentran clínicamente sanos.

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

	<i>Introducir valores:</i>
<i>Nivel de confianza deseado (Z)</i>	95%
<i>Tamaño del universo (N)</i>	12615



<i>Proporción de población (p)</i>	0.5
<i>Error deseado (e)</i>	5%
	Resultado:
<i>Muestra (n)</i>	372

3.3 TÉCNICA DE MUESTREO

Para el estudio se empleó el muestreo probabilístico aleatorio simple, usando tablas de números aleatorios, hechos en el programa Excel. Acudieron a la campaña de atención primaria 521 personas, desde el 12 de febrero hasta el 25 de febrero del 2019; de estas, se seleccionaron 372 personas que cumplían los criterios de inclusión, conformado por 83 personas del sexo femenino y 289 personas del sexo masculino.

3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

- **Criterios de inclusión grupo de estudio.**
 - Tiempo de residencia en el centro poblado la Rinconada a 5100msnm de mínimo 1 año.
 - Personas clínicamente sanas.
 - Sujetos mayores de 18 años y menores de 70 años.
 - Personas sin ninguna enfermedad que comprometa el funcionamiento de las funciones cognitivas superiores.
 - Sujetos que hayan concluido la secundaria o tengan 11 años de estudios académicos.
- **Criterios de exclusión para el grupo de casos.**
 - Personas con alguna patología.
 - Sujetos que no residan en el centro poblado la Rinconada.
 - Sujetos con menos de 11 años de estudios académicos.



3.5 MÉTODO

El número total de pacientes que se sometieron al estudio fue de 372, los cuales fueron seleccionados para estudio previo examen clínico, la cual nos permita saber que se encuentran clínicamente sanos, luego de ello se registraron los datos, en una ficha de recolección de datos, adjuntada en anexo 1.

Los sujetos seleccionados fueron sometidos a la miniprueba del estado mental de Folstein para determinar el grado de deterioro cognitivo que pudieran tener (Basado en Folstein et al. (1975), Adaptada y validado al español por Lobo et al. (1975-1979), aplicado a la población estudiada, de acuerdo a la “**Adaptación peruana del *Minimal State Examination (MMSE)***”) (48), adjuntada en anexo 2.

3.5.1 Procedimiento

1. El proyecto de investigación se envió a la plataforma virtual PILAR de la Universidad Nacional del Altiplano (UNAP) para su revisión y aprobación
2. Se compilaron los datos de las historias clínicas en las fichas correspondientes, cuidando estrictamente las medidas de bioseguridad y los protocolos.
3. Se introdujeron los datos de las fichas de recolección en el programa de cálculo de Excel 2019 y se realizó la depuración la sábana de datos.
4. Se codificaron los datos de Excel al programa SPSSv.26.0 para aplicarse los estadísticos correspondientes.
5. La información obtenida fue analizada y discutida en correspondencia con los objetivos planteados.



3.5.2 Manejo estadístico

Los datos son consignados en la ficha correspondiente de recolección de datos, se registra una base de datos creada en Microsoft Excel 2014, la base de datos se codifico según el valor de la categorización de las variables, esta base de datos fue procesado utilizando el paquete estadístico SPSSv26.0. Se elaboró tablas y gráficos en el programa SPSSv26.0, se realizó el análisis de los datos, y los resultados fueron plasmados en Microsoft Excel en base a gráficos y tablas.

3.5.3 Consideraciones éticas

Los instrumentos utilizados, ficha de recolección de datos (anexo 1) y la miniprueba del estado mental (anexo 2), fueron aprobados por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (CIEI-2019-002). Además, las personas que formaron parte del estudio fueron informadas y se les pidió que firmaran el consentimiento informado correspondiente, donde se detalla de manera sucinta y clara.

Se siguieron los principios éticos de respeto por las personas, beneficencia, no maleficencia y la justicia. Se cuidó la identidad de las personas, usando códigos numéricos para su registro en la base de datos, de la misma manera solo el investigador tuvo acceso a la información, restringiéndola para personas extrañas.

3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 2. Operacionalización de variables.

VARIABLES	TIPO	NATURALEZA Y ESCALA DE MEDICIÓN			UNIDAD DE MEDIDA	HERRAMIENTA DE MEDIDA
		INDICADOR	INDICADOR	INDICADOR		
Edad	Independiente	Cuantitativa de razón	Años biológicos	Años	Seguimiento y observación (fichas de recolección)	
Sexo	Independiente	Cualitativa nominal	Características sexuales físicas	Masculino Femenino	Seguimiento y observación (fichas de recolección)	
Nivel de educación	Independiente	Cualitativa ordinal	Años de estudio	1. Sin educación 2. Primaria incompleta 3. Primaria completa 4. Secundaria incompleta 5. Secundaria completa 6. Técnico	Seguimiento y observación (fichas de recolección)	



				7. Superior	
Tiempo de residentes	Independiente	Cuantitativa	Meses	Meses	Seguimiento y observación (fichas de recolección)
		continua		- Residente permanente >36 meses	
Hematocrito	Independiente	Cuantitativa	Número	1. Bajo: < 40% o 37% de acuerdo al sexo	Micro-centrifugadora (fichas de recolección)
		continua		2. Normal: Varón: 40% - 54% Mujer: 37% - 47%	
Hemoglobina	Independiente	Numérica	co	3. Elevado: > 54% o 47% de acuerdo al sexo	Hemocue (fichas de recolección)
		discreta		1. Bajo: < 12g/dl o 14g/dl de acuerdo al sexo	
Hemoglobina	Independiente	Cuantitativa	Número	2. Normal: Varones: 14g/dl – 18g/dl Mujeres: 12g/dl – 16g/dl	Hemocue (fichas de recolección)
		Numérica		3. Elevado: > 16g/dl o 18g/dl de acuerdo al sexo	



Puntaje			1. 27-30 normal	Minimental
total	Depen diente	Cuantitativa	2. 24-27 sospecha	state
obtenid		continua	3. 12-24 deterioro	examination
o en el		Numérica	cognitivo	(fichas de
MMSE			4. 9-12 demencia	recolección)

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 RESULTADOS

Tabla 3. *Se muestra los valores promedios y desviación estándar de las variables estudiadas en el total de la muestra (V=289, M=83; muestra total 372).*

Variable	Media y desviación estándar
Edad	41 ± 10
Tiempo de residencia (años)	
– Menor de 3 años: 34 personas.	12 ± 8
– Igual o mayor de 3 años: 338 personas.	
Hemoglobina (g/dL)	19.6 ± 2.8
Hematocrito (%)	59 ± 8
Puntaje MMSE	25 ± 3

Fuente: Elaboración propia.

Leyenda:

MMST = Miniprueba del estado mental

V = Varones; M = Mujeres

En la *tabla N° 3*, podemos observar que la edad promedio es de 41 años ± 10, el tiempo de residencia promedio de 12 años ± 8 (de los cuales, 321 participantes residen

más de 3 años en la Rinconada), la hemoglobina promedio es de $19.6\text{g/dL} \pm 2.8$, el hematocrito promedio es de $59\% \pm 8$ y finalmente el puntaje obtenido promedio en la MMSE es de 25 ± 3 .

Tabla 4. *Se muestra los valores promedio y desviación estándar de las variables estudiadas en el sexo femenino (N=83).*

Variable	Media y desviación estándar
Edad (años)	36 ± 9
Tiempo de residencia (años)	
– Menor de 3 años: 20 personas.	9 ± 7
– Igual o mayor de 3 años: 63 personas.	
Hemoglobina (g/dL)	17.3 ± 1.8
Hematocrito (%)	52 ± 6
Puntaje MMSE	26 ± 3

Fuente elaboración propia.

De la *tabla N° 4*, podemos observar que la edad promedio es de 36 años ± 9 , el tiempo de residencia promedio de 9 años ± 7 (de los cuales, 60 participantes residen más de ≥ 3 años en la Rinconada), la hemoglobina promedio es de $17.2\text{g/dL} \pm 1.8$, el hematocrito promedio es de $52\% \pm 6$ y finalmente el puntaje obtenido promedio en la MMSE es de 26 ± 3 .

Tabla 5. Se muestran los valores promedio y desviación estándar de las variables estudiadas en el sexo masculino (N=289).

Variable	Media y desviación estándar
Edad (años)	43 ± 10
Tiempo de residencia (años)	
– Menor de 3 años: 14 personas	13 ± 8
– Igual mayor de 3 años: 275 personas	
Hemoglobina (g/dL)	20.4 ± 2.7
Hematocrito (%)	61 ± 8
Puntaje MMSE	25 ± 3

Fuente: Elaboración propia.

De la *tabla N° 5*, podemos observar que la edad promedio es de 43 años ± 10, el tiempo de residencia promedio de 13 años ± 8 (de los cuales, 275 participantes residen ≥3 años en la Rinconada), la hemoglobina promedio es de 20.4g/dL ± 2.7, el hematocrito promedio es de 61% ± 8 y finalmente el puntaje obtenido promedio en la MMSE es de 25 ± 3.

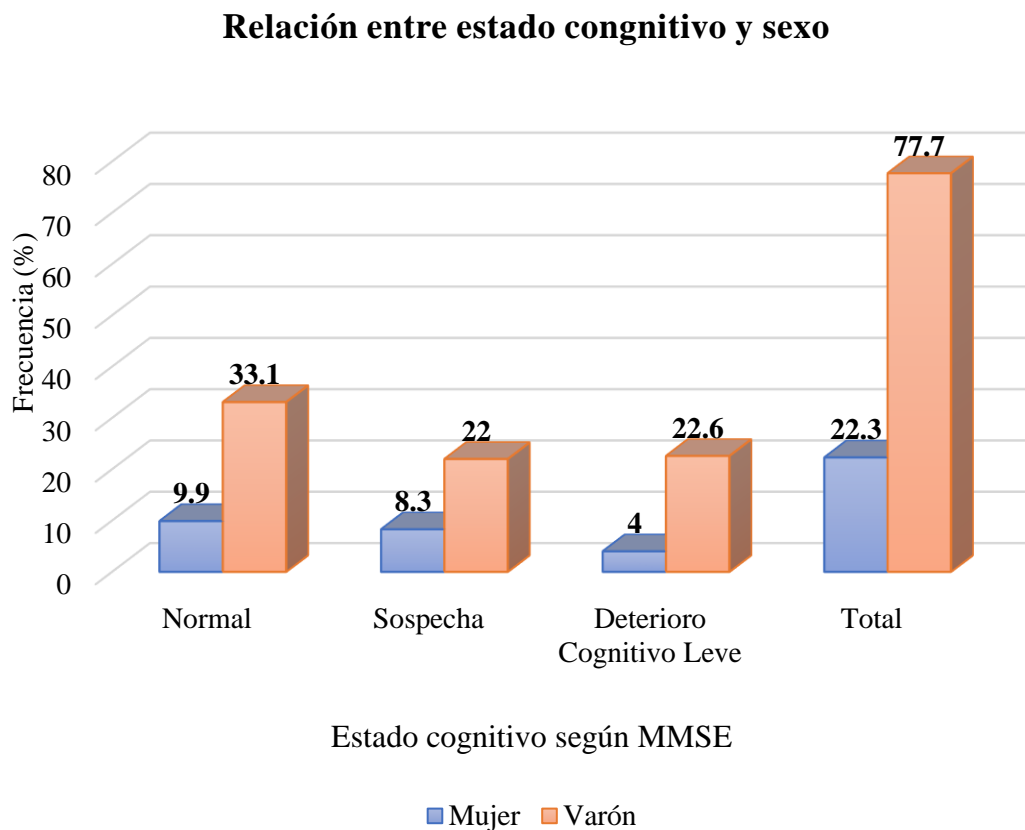


Tabla 6. Prevalencia de deterioro cognitivo (N=372).

<u>Estado cognitivo</u>	<u>Sexo</u>				Total	
	Mujer		Varón			
	N	%	N	%	N	%
Normal	37	9.9	123	33.1	160	43
Sospecha	31	8.3	82	22.0	113	30.4
Deterioro Cognitivo Leve	15	4.0	84	22.6	99	26.6
Total	83	22.3	289	77.7	372	100

Fuente: Elaboración propia.

Figura 2 Relación entre el estado cognitivo y el sexo.



Fuente: Elaboración propia

De la *tabla N° 6* y *Figura 2* podemos observar, con respecto al estado cognitivo, de que 43% (Mujeres = 37, Varones = 123) se encuentra normal, un 30.4% (Mujeres = 31, Varones = 82) presenta Sospecha de DCL y finalmente los que presentan DCL son el 26.6% (Mujeres = 15, Varones = 84). Además, se aprecia que el sexo, es un factor que influye sobre el desarrollo de DCL ($P= 0,035819$).

La prevalencia de Deterioro Cognitivo Leve del total de la población estudiada es de 26,61%; la prevalencia de DCL en el sexo femenino es de 18.1%, la prevalencia de DCL en el sexo masculino es de 29%.

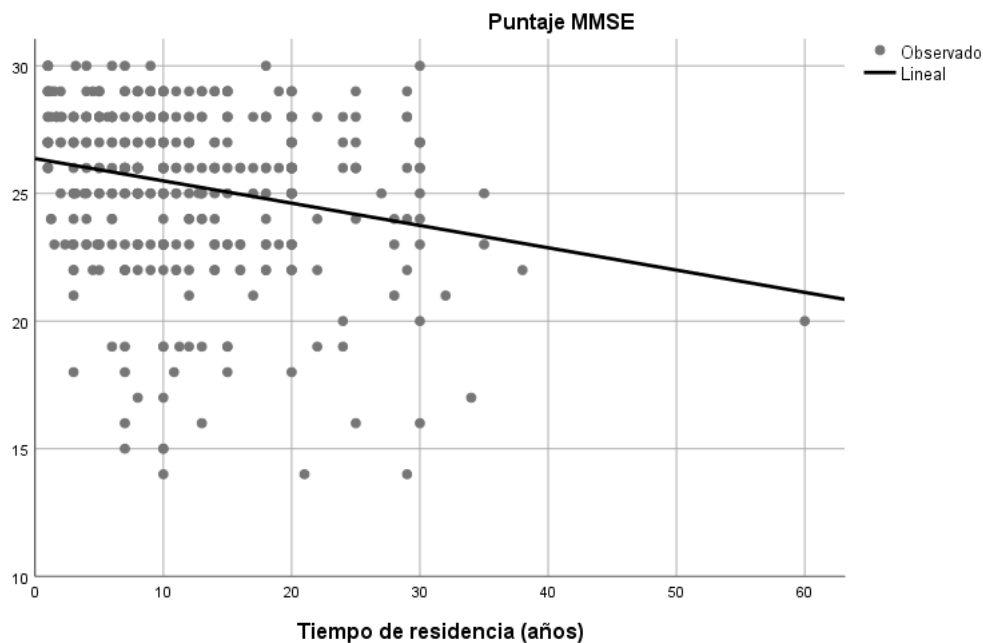
Tabla 7. Asociación entre tiempo de residencia y estado cognitivo, del total de la muestra (N=372).

<u>Estado cognitivo</u>	<u>Tiempo de residencia</u>				<u>Total</u>	
	<u>Menor de 3 años</u>		<u>Igual o mayor de 3 años</u>		<u>N</u>	<u>%</u>
	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>N</u>	<u>%</u>		
Normal	25	6.7	135	36.3	160	43.0
Sospecha	6	1.6	107	28.8	113	30.4
Deterioro Cognitivo Leve	3	0.8	96	25.8	99	26.6
Total	34	9.1	338	90.9	372	100.0

Fuente: Elaboración propia.

De la *tabla N° 7*, se observa lo siguiente; el 90.9% reside ≥ 3 años en extrema altura (5100 msnm), de estos el 25.5% presenta DCL. Al aplicar la prueba estadística de Chi Cuadrado de Pearson resulta, $X^2 = 14,549060$ con una probabilidad de error de $P = 0.000693$, a un nivel de confianza de 95%. Por lo tanto, de la *tabla N° 6* se concluye que estadísticamente, es muy significativo y que existe una asociación entre el tiempo de residencia y estado cognitivo, por lo que se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna.

Figura 3 *Correlación entre el Puntaje de MMSE y Tiempo de residencia (años) del total de la muestra (N=372).*



Fuente: Elaboración propia

Al realizar la prueba estadística de Correlación de Pearson con una probabilidad de $P = 0,000015$, a un nivel de confianza de 95%, resulta altamente significativo, por lo tanto, nos permite afirmar que la prevalencia y el grado de deterioro cognitivo es mayor a medida que aumentan los años de residencia en el centro poblado la Rinconada a 5100msnm.

4.2 DISCUSIÓN

La cantidad de información sobre los efectos de la hipoxia hipobárica ambiental, a la que están sometidos los pobladores andinos peruanos de manera continua a largo de los años, sobre las funciones cognitivas son muy reducidas, este hecho motivo la realización del presente trabajo de investigación piloto.



De los resultados obtenidos en *tabla N° 3*, podemos observar que la edad promedio es de 41 años \pm 10, el tiempo de residencia promedio de 12 años \pm 8, el hematocrito promedio es de 59% \pm 8 y finalmente el puntaje obtenido promedio en la MMSE es de 25 \pm 3. Se trata de una población adulta intermedia, la mayoría de la población reside más de 3 años, y como es de esperarse de acuerdo al estudio realizado por León-Velarde F. et al., esta población presenta niveles de hematocrito elevado (6)(9)(54).

De la *tabla N° 4*, las características sociodemográficas del sexo femenino (N=83) obtenidas, fueron las siguientes la media de edad fue de 36 años \pm 9, el tiempo de residencia promedio de 9 años \pm 7, la mayoría son residen más de 3 años; el hematocrito promedio es de 52% \pm 6 y finalmente el puntaje obtenido promedio en la MMSE es de 26 \pm 3. Se puede apreciar que la población femenina es adulta joven; a pesar del factor protector hormonal (estrógenos y progesterona), al estar expuestas a la altitud se produce un aumento en la relación la relación testosterona/estradiol reduciendo el efecto del estradiol y progesterona mediante la disminución de sus receptores ayudando a la hipoventilación y producción de glóbulos rojos (6)(9)(55).

Con respecto a la *tabla N° 5*, las características sociodemográficas del sexo masculino (N=289) obtenidas, se observó que la media de edad fue de 43 años \pm 10; el tiempo de residencia promedio de 13 años \pm 8 similar a la población femenina, la mayor cantidad de la población masculina reside más 3 de años en altitud; el hematocrito promedio es de 61% \pm 8 y finalmente el puntaje obtenido promedio en la MMSE es de 25 \pm 3. La población es adulta intermedia - tardía (<60 años), el nivel de hematocrito es marcadamente elevado en rango de eritrocitosis excesiva, porque la ventilación disminuye durante el sueño facilitando la eritropoyesis, esto debido a que los niveles de testosterona aumentan en la altitud (6)(9)(56).



En el presente estudio, el nivel de escolaridad considerado a criterio del autor, además incluido como criterio de inclusión, es que el participante haya concluido la secundaria, lo que equivaldría a 11 años de estudios académicos, y junto a la aplicación de correcciones propuesta por Blesa y colaboradores (51), se obtuvieron los resultados que se muestran en la *tabla N° 6* y *Figura 2*; los cuales son, el 43% (Mujeres = 37, Varones = 123) se encuentra normal; el 30.4% (Mujeres = 31, Varones = 82) presenta sospecha de DCL y finalmente los que presentan DCL son el 26.6% (Mujeres = 15, Varones = 84). La miniprueba del estado mental de Folstein aplicada presenta una sensibilidad y especificidad obtenida a partir de 14 estudios alcanzarían un 88,3% (intervalo de confianza al 95%, IC 95%: 81,3- 92,9%) y un 86,2% (IC 95%: 81,8-89,7%), respectivamente. Para la determinar la presencia o no de DCL, el punto de corte utilizado es de 24, ya que, de acuerdo a la revisión bibliográfica, los puntos de corte que presentan mayor sensibilidad y especificidad son de: 23/24 o 24/25 (49)(50)(52).

De las características sociodemográficas en la *tabla N° 3, 4 y 5*; se aprecia que la población estudiada pertenece a la etapa de vida adultez, específicamente adultez intermedia y tardía (<60 años). Ahora se sabe que partir de los 60 años, considerados adultos mayores (ancianos), fisiológicamente empiezan a decaer algunas funciones cognitivas (18), sin considerarse patológico, en el presente estudio la edad promedio fue de 41 años \pm 10, lo cual nos indica un inicio temprano para la afección de las funciones cognitivas. El DCL no es un proceso normal asociado a la edad, es un proceso patológico en el que hay cierto grado de déficit cognitivo cuya severidad resulta insuficiente para cumplir criterios de demencia ya que no afecta en las actividades de la vida diaria (25)(30).

De la Mini prueba del estado mental de Folstein realizada a los participantes, se observó que el compromiso fue principalmente a nivel de la memoria diferida, similar a



los hallazgos obtenidos por los autores, descrito en parte de antecedentes; por lo cual afirmamos que las personas con DCL del presente estudio presentan DCL tipo amnésico. Se sabe que exposición crónica a grandes alturas está asociada a hipoxemia y poliglobulia severa (6), el incremento de los niveles de hematocrito genera alta viscosidad de la sangre produciendo un bajo flujo sanguíneo cerebral, provocando pequeños microinfartos, que con el transcurrir de los años afectaran las funciones cognitivas superiores (11). Por este motivo el DCL tipo amnésico es una condición patológica, considerada factor de riesgo para el desarrollo de la demencia de tipo vascular (31).

En estudios realizados en Perú a baja altitud, la prevalencia de Deterioro Cognitivo Leve, son las siguientes; de acuerdo al estudio Contreras Coco, Condor Ivan, et al., en una clínica geriátrica de Huancayo 2016-2017 es de 11%; Custodio y colaboradores en 2013, obtuvo una cifra de 6%; Sosa y colaboradores en Lima-2012 encontraron 3,1%; Gonzales-Gonzales et al. Lambayeque-2014, se encontró un 13,1%. Los hallazgos de la prevalencia de Deterioro Cognitivo Leve en el presente trabajo de investigación, fueron los siguientes, en el total de la población estudiada es de 26,61%; la prevalencia de DCL en el sexo femenino es de 18.1%, la prevalencia de DCL en el sexo masculino es de 29%, en comparación a las cifras encontradas en los trabajos ya citados previamente, es mayor en la altitud, además destacar que la prevalencia de DCL es mayor en el sexo masculino con respecto al femenino, debido a los mecanismo fisiológicos y fisiopatológicos de adaptación (6)(9)(55)(56).

De la *tabla N° 7*, se observa lo siguiente; el 90.9% reside ≥ 3 años en extrema altura (5100 msnm), de estos el 25.5% presenta DCL. Al aplicar la prueba estadística de Chi Cuadrado de Pearson resulta, $X^2 = 14,549060$ con una probabilidad de error de $P = 0.000693$, a un nivel de confianza de 95%. Por lo tanto, de la *tabla N° 7* se concluye que estadísticamente, es muy significativo y que existe una asociación entre el tiempo de



residencia y estado cognitivo. Con respecto a la *figura 3*, con una Correlación de Pearson estadísticamente muy significativa ($P=0,000015$), como se aprecia la tendencia de la curva; a medida que aumentan los años de permanencia, existe la tendencia a la disminución de los puntajes obtenidos en la MMSE, indicando un mayor deterioro cognitivo con el correr del tiempo; estos hallazgos se explican por los siguientes eventos fisiopatológicos que ocurren, como mecanismos de adaptación: i) redistribución del flujo sanguíneo hacia la musculatura esquelética, ya que la actividad a la que se dedican los participantes, es principalmente trabajo físico extenuante; por lo tanto, la demanda metabólica en la musculatura esquelética es bien elevada (6)(9)(42); ii) una respuesta fisiológica normal al estar expuesto a la extrema altura, es el estado de hiperventilación constante, resultando en lo siguiente; por cada 1 mmHg PCO_2 que disminuye, el FSC cae de 2 a 3 % (6)(32), por lo tanto menos FSC, debido a la respuesta inadecuada de la vasculatura cerebral; iii) metabolismo cerebral de glucosa es bajo, principalmente a nivel de la corteza prefrontal, como mecanismo de defensa para proteger al cerebro contra la hipoxia crónica, al tener menor tasa de consumo de oxígeno (41); iv) la respuesta cerebrovascular del FSC en las personas del andes peruano, a las condiciones de hipoxia es deficiente, independientemente si tienen o no mal de montaña crónico (CMS); a diferencia de la población tibetana que si tiene una adecuada respuesta de FSC (32); v) la mayoría de los habitantes de la Rinconada presenta hematocritos elevados, que es el principal determinante de la viscosidad sanguínea, al tener una viscosidad elevada enlentece el flujo sanguíneo, ocasionando un bajo flujo sanguíneo cerebral (11)(43)(44)(45), pudiendo resultar con el transcurrir de los años en pequeños microinfartos, comprometiendo las funciones cognitivas, para finalmente culminar con el desarrollo de demencia vascular; vi) finalmente, se sabe que los habitantes de los andes peruanos están hasta el momento, poco o mal adaptados a las condiciones de extrema



altura, como lo es vivir en la Rinconada a 5100msnm, por este mismo hecho, aún podemos encontrar personas que desarrollan CMS y eritrocitosis excesiva; demostrado mediante una prueba experimental, la cual consistió en administrar óxido nítrico (NO) exógeno, la cual fisiológicamente ocasiona marcada vasodilatación arteriolar cerebral, respuesta que no se observó en los habitantes del andes peruano (32)(42)(46)(47).



V. CONCLUSIONES

En la muestra obtenida de los habitantes que residen permanentemente en el centro poblado más alto del mundo, La Rinconada, ubicado a 5100msnm en la provincia de San Antonio de Putina (Puno), se observó que la prevalencia de Deterioro Cognitivo Leve del es del 26.61% en el total de la muestra, en ambos sexos; con respecto al sexo, en caso de las mujeres se obtuvo una prevalencia de DCL de 18.1% y en el caso de varones es de 29%, siendo más prevalente en el sexo masculino.

De las características sociodemográficas, la población estudiada pertenece a la etapa de vida adultez, específicamente adultez intermedia y tardía (<60 años). Se observó un inicio temprano de afectación de las funcione cognitivas, ya que la media de edad es de 41 años \pm 10.

De la Mini prueba del estado mental de Folstein aplicada a los participantes, se observó que el compromiso fue principalmente a nivel de la memoria diferida; por lo tanto, el tipo de Deterioro Cognitivo Leve que desarrollaron los 26.61% de los participantes, es el DCL de tipo amnésico, el cual constituye un factor de riesgo para la demencia de tipo vascular.

Con respecto a la relación entre grado de deterioro cognitivo y el tiempo de residencia; como se puede apreciar en los resultados obtenidos de la *tabla N° 7*, al aplicar la prueba estadística de Chi Cuadrado de Pearson resulta, $X^2 = 14,549060$ con una probabilidad de error de $P = 0.000693$, a un nivel de confianza de 95%; es estadísticamente muy significativo; por lo tanto, sí existe una asociación entre el tiempo de residencia y estado cognitivo. La tendencia de la curva la *figura 3*; nos indica, a medida que aumentan los años de permanencia en extrema altura, se produce una mayor afección



de las funciones cognitivas, principalmente de la memoria; por lo tanto, disminución de los puntajes obtenido en la MMSE (correlación de Pearson: $P=0,000015$).

Finalmente se concluye, de que la prevalencia de Deterioro Cognitivo Leve se irá incrementando y el grado de deterioro cognitivo cada vez será mayor, a medida que aumentan los años de residencia; debido a que los habitantes de la Rinconada aún no se encuentran adaptadas adecuadamente a vivir en condiciones de extrema altura; y esta situación podrá ir mejorando una vez que la población logre una adecuada adaptación.



VI. RECOMENDACIONES

- Considerar el presente trabajo de investigación como un estudio inicial de las afecciones sobre las funciones cognitivas que pudieran tener y estar desarrollando los habitantes de la Rinconada a causa de la hipoxia crónica. Tener en cuenta que el que la mayoría de la población que reside en el centro poblado la Rinconada, se dedica a la minería, exactamente a la extracción del mineral oro, por lo tanto, están sometidos a los posibles efectos de los metales pesados que se encuentran en ese medio. Además, considerar que los mismos, tienen la tendencia de consumo de bebidas alcohólicas. Sin embargo, el factor más importante sigue siendo la hipoxia crónica.
- Otro de los objetivos del presente trabajo de investigación es, la de alentar la curiosidad, para seguir realizando investigación sobre los efectos de la hipoxia crónica sobre el cerebro, que siguen siendo un misterio.
- A la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Altiplano, Promover la investigación en altura, sobre los efectos que esta tiene en el sistema nervioso; además y en un tiempo no muy lejano se instale un centro de investigación en altura para la región y otras de mayor altura a lo normal.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dante Penaloza. Effects of High-Altitude Exposure on the Pulmonary Circulation. Vol. 65. Núm. 12. páginas 1075-1078 (Diciembre 2012).
2. West JB, Readhead A (2004) Working at high altitude: medical problems, misconceptions, and solutions. *Observatory* 124: 1–13.
3. John T. Early 2016, Tales of the Modern Nomad: Monks, Mushrooms & Other Misadventures. EarluByrd Prod. Canada.
4. Organización Internacional de Trabajo. Desafío y esperanza para la niñez de los Andes. La Rinconada: realidad minera artesanal emblemática. Puno: CARE; 2004.
5. Willie CK, Tzeng YC, Fisher JA, Ainslie PN. Integrative regulation of human brain blood flow. *J Physiol.* 2014;592(5):841-859. doi:10.1113/jphysiol.2013.268953.
6. León-Velarde F, Arregui A, Monge C, Ruiz y Ruiz H. Aging at high altitudes and the risk of chronic mountain sickness. *J Wild Med* 1993; 4:183-188.
7. Cynthia M. Beall, Michael J. Decker, Gary M. Brittenham, Irving Kushner, Amha Gebremedhin, Kingman P. Strohl. An Ethiopian pattern of human adaptation to high-altitude hipoxia. *Proceedings of the National Academy of Sciences* Dec 2002, 99 (26) 17215-17218; DOI: 10.1073/pnas.252649199
8. L. G. Moore 1, F Armaza, M Villena, E Vargas. Comparative aspects of high-altitude adaptation in human populations. *Adv Exp Med Biol.* 2000;475:45-62. doi: 10.1007/0-306-46825-5_6.



9. León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol.* 2005;6(2):147-157. doi:10.1089/ham.2005.6.147.
10. Hochachka PW, Clark CM, Brown WD, Stanley C, Stone CK, Nickles RJ, Zhu GG, Allen PS, Holden JE. The brain at high altitude: hypometabolism as a defense against chronic hypoxia? *J Cereb Blood Flow Metab.* 1994 Jul;14(4):671-9. doi: 10.1038/jcbfm.1994.84. PMID: 8014215.
11. Massik J, Tang YL, Hudak ML, Koehler RC, Traystman RJ, Jones MD Jr. Effect of hematocrit on cerebral blood flow with induced polycythemia. *J Appl Physiol* (1985). 1987 Mar;62(3):1090-6. doi: 10.1152/jappl.1987.62.3.1090. PMID: 3571067.
12. Virués-Ortega J, Buela-Casel G, Garrido E, Alcazar B. Neuropsychological functioning associated with high-altitude exposure. *Neuropsychol Rev* 2004 ; 14 : 197 – 224.
13. Dietz TE (1998) All About Altitude Illness. www.gorge.net/hamg/AMS.
14. Kramer AF, Coyne JT, Strayer DL. Cognitive function at high altitude. *Hum Factors.* 1993;35(2):329-344. doi:10.1177/001872089303500208.
15. Asmaro D, Mayall J, Ferguson S. Cognition at altitude: impairment in executive and memory processes under hypoxic conditions. *Aviat Space Environ Med.* 2013;84(11):1159-1165. doi:10.3357/ase.3661.2013.
16. Rimoldi SF, Rexhaj E, Duplain H, et al. Acute and Chronic Altitude-Induced Cognitive Dysfunction in Children and Adolescents. *J Pediatr.* 2016;169:238-243. doi:10.1016/j.jpeds.2015.10.009.



17. Bao H, Wang D, Zhao X, et al. Cerebral Edema in Chronic Mountain Sickness: a New Finding. *Sci Rep.* 2017;7:43224. Published 2017 Feb 24. doi:10.1038/srep43224
18. Griva K, Stygall J, Wilson MH, et al. Caudwell Xtreme Everest: A prospective study of the effects of environmental hypoxia on cognitive functioning. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174277. Published 2017 Mar 27. doi:10.1371/journal.pone.0174277.
19. Yan X. Cognitive impairments at high altitudes and adaptation. *High Alt Med Biol.* 2014;15(2):141-145. doi:10.1089/ham.2014.1009.
20. Pun M, Guadagni V, Bettauer KM, et al. Effects on Cognitive Functioning of Acute, Subacute and Repeated Exposures to High Altitude. *Front Physiol.* 2018;9:1131. Published 2018 Aug 21. doi:10.3389/fphys.2018.01131.
21. Caycho, Tomás. "Aproximación a la influencia de la altura en el funcionamiento neuropsicológico infantil." *Revista de Psicología (Trujillo)* 14(1). 106-117-(2012).
22. Muñico Cardenas Milagros Maria. Perfil epidemiológico del deterioro cognitivo en adultos mayores de una clínica geriátrica de Huancayo, Octubre-2021. (Tesis)
23. Jongsiriyanyong S, Limpawattana P. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2018 Dec;33(8):500-507. doi: 10.1177/1533317518791401. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30068225.
24. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, Gronseth GS, Marson D, Pringsheim T, Day GS, Sager M, Stevens J, Rae-Grant A. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018 Jan 16;90(3):126-135. doi:



- 10.1212/WNL.0000000000004826. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29282327; PMCID: PMC5772157.
25. PETERSEN RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004; 256:183-194.
26. Liu S, Wang F, Zhang C, Zhang Q, Dang ZC, Ng CH, Xiang YT. Cognitive Impairment and Its Associated Factors in Older Adults Living in High and Low Altitude Areas: A Comparative Study. *Front Psychiatry*. 2022 Jun 23;13:871414. doi: 10.3389/fpsyt.2022.871414. PMID: 35815014; PMCID: PMC9259941.
27. Winblad B, Palmer K, Kivipelto 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.
28. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer’s disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1118-27.
29. Valls-Pedret C, Molinuevo JL, Rami L. Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Rev Neurol* 2010; 51: 471-80
30. Morris JC. Mild cognitive impairment is early-stage Alzheimer disease: time to revise diagnostic criteria. *Arch Neurol* 2006;63:15–6.
31. Molano J, Boeve B, Ferman T, et al. Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study. *Brain* 2010;133:540–56.



32. Brugniaux JV, Hodges AN, Hanly PJ, Poulin MJ. Cerebrovascular responses to altitude. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007 Sep 30;158(2-3):212-23. doi: 10.1016/j.resp.2007.04.008. Epub 2007 May 1. PMID: 17544954.
33. Hoiland RL, Bain AR, Rieger MG, Bailey DM, Ainslie PN. Hypoxemia, oxygen content, and the regulation of cerebral blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016 Mar 1;310(5):R398-413. doi: 10.1152/ajpregu.00270.2015. Epub 2015 Dec 16. PMID: 26676248; PMCID: PMC4796739.
34. Furian M, Latshang TD, Aeschbacher SS, Ulrich S, Sooronbaev T, Mirrakhimov EM, Aldashev A, Bloch KE. Cerebral oxygenation in highlanders with and without high-altitude pulmonary hypertension. *Exp Physiol.* 2015 Aug;100(8):905-14. doi: 10.1113/EP085200. Epub 2015 Jul 5. PMID: 26011291.
35. Hochachka PW. Mechanism and evolution of hypoxia-tolerance in humans. *J Exp Biol.* 1998 Apr;201(Pt 8):1243-54. doi: 10.1242/jeb.201.8.1243. PMID: 9510535.
36. Hochachka PW, Rupert JL, Monge C. Adaptation and conservation of physiological systems in the evolution of human hypoxia tolerance. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 1999 Sep;124(1):1-17. doi: 10.1016/s1095-6433(99)00079-3. PMID: 10605062.
37. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270-9.



38. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
39. Cacho J, García-García R, Arcaya J, Vicente JL, Lantada N. Una propuesta de aplicación y puntuación del test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 1999; 28: 648-55.
40. Rami L, Molinuevo JL, Sánchez-Valle R, Bosch B, Villar A. Screening for amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease with M@T (Memory Alteration Test) in the primary care population. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 294-304.
41. Mora-Simón S, García-García R, Perea-Bartolomé MV, LaderaFernández V, Unzueta-Arce J, Patino-Alonso MC, et al. Deterioro cognitivo leve: detección temprana y nuevas perspectivas. *Rev Neurol* 2012; 54: 303-10.
42. Hochachka PW, Clark CM, Brown WD, Stanley C, Stone CK, Nickles RJ, Zhu GG, Allen PS, Holden JE. The brain at high altitude: hypometabolism as a defense against chronic hypoxia? *J Cereb Blood Flow Metab.* 1994 Jul;14(4):671-9. doi: 10.1038/jcbfm.1994.84. PMID: 8014215.
43. Vavilala MS, Lee LA, Lam AM. Cerebral blood flow and vascular physiology. *Anesthesiol Clin North Am.* 2002 Jun;20(2):247-64, v. doi: 10.1016/s0889-8537(01)00012-8. PMID: 12165993.
44. Humphrey PR, Du Boulay GH, Marshall J, Pearson TC, Russell RW, Symon L, Wetherley-Mein G, Zilkha E. Cerebral blood-flow and viscosity in relative polycythaemia. *Lancet.* 1979 Oct 27;2(8148):873-7. doi: 10.1016/s0140-6736(79)92687-4. PMID: 90967.



45. Thomas, D.J. (1987). Blood Viscosity and Cerebral Blood Flow. In: Hartmann, A., Kuschinsky, W. (eds) Cerebral Ischemia and Hemorheology. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-71787-1_33
46. Di Paola M, Bozzali M, Fadda L, Musicco M, Sabatini U, Caltagirone C. Reduced oxygen due to high-altitude exposure relates to atrophy in motor-function brain areas. *Eur J Neurol.* 2008 Oct;15(10):1050-7. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02243.x. Epub 2008 Aug 20. Erratum in: *Eur J Neurol.* 2008 Nov;15(11):1256. Paola, M D [corrected to Di Paola, M]. PMID: 18717724.
47. Xing G, Qualls C, Huicho L, Rivera-Ch M, Stobdan T, Slessarev M, Prisman E, Ito S, Wu H, Norboo A, Dolma D, Kunzang M, Norboo T, Gamboa JL, Claydon VE, Fisher J, Zenebe G, Gebremedhin A, Hainsworth R, Verma A, Appenzeller O. Adaptation and mal-adaptation to ambient hypoxia; Andean, Ethiopian and Himalayan patterns. *PLoS One.* 2008 Jun 4;3(6):e2342. doi: 10.1371/journal.pone.0002342. Erratum in: *PLoS ONE.* 2008;3(6). doi: 10.1371/annotation/500fe2d3-85ad-47e2-a1a2-356a3125df68. Erratum in: *PLoS ONE.* 2008;3(6). doi: 10.1371/annotation/aba20dc1-b10d-464c-9671-c47b956d1718. PMID: 18523639; PMCID: PMC2396283.
48. Custodio Nilton, Lira David. Adaptación peruana del Minimental State Examination (MMSE). *An. Fac. med.* [Internet]. 2014 Ene [citado 2023 Abr 05] ; 75(1): 69-69. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832014000100012&lng=es.



49. Ostrosky-Solís F, López-Arango G, Ardila A. Sensitivity and specificity of the Mini-Mental State Examination in a Spanish-speaking population. *Appl Neuropsychol.* 2000;7(1):25-31. doi: 10.1207/S15324826AN0701_4. PMID: 10800625.
50. Sandra Reyes de Beaman, Peter E. Beaman, Carmen Garcia-Peña, Miguel Angel Villa, Julieta Heres, Alejandro Córdova & Carol Jagger (2004) Validation of a Modified Version of the Mini-Mental State Examination (MMSE) in Spanish, *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 11:1, 1-11, DOI: [10.1076/anec.11.1.1.29366](https://doi.org/10.1076/anec.11.1.1.29366)
51. Blesa R, Pujol M, Aguila M, et al. Clinical validity of the “Mini-Mental State” for Spanish-speaking communities. En: Peña-Casanova J, Gramunt N, Gich J, editores. *Tests neuropsicológicos*. Barcelona: Masson; 2004. p. 31-5.
52. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, Fanjiang G. MMSE. Mini-Mental State Examination. User's Guide. Lutz, Florida: Psychological Assessment Resources; 2001.
53. Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral. Impacto da escolaridade [The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status]. *Arq Neuropsiquiatr.* 1994 Mar;52(1):1-7. Portuguese. PMID: 8002795.
54. Amaru R, Miguez H, Peñaloza R, Torres G, Vera O, Velarde J, Huarachi N, Mamani R, Cuevas H. Eritrocitosis patológica de altura: Caracterización biológica, diagnóstico y tratamiento. *Rev Med La Paz.* 2013; 19(2):5-18.
55. Moore LG. Human genetic adaptation to high altitude. *High Alt Med Biol.* 2001; 2(2):257-79.



56. Escudero F, Gonzales GF, Goñez C. Hormone profile during the menstrual cycle at high altitude. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 1996; 55:49-58.



ANEXOS

ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
NOMBRE COMPLETO:	
CÓDIGO:	
EDAD:	SEXO: Masculino () Femenino ()
NIVEL DE EDUCACIÓN: <i>(marcar con una X)</i>	1. Sin educación ()
	2. Primaria incompleta ()
	3. Primaria completa ()
	4. Secundaria incompleta ()
	5. Secundaria completa ()
	6. Técnico ()
	7. Superior ()
TIEMPO DE RESIDENCIA (AÑOS):	
NIVEL DE HEMATOCRITO:	
NIVEL DE HEMOGLOBINA:	
PUNTAJE TOTAL OBTENIDO EN LA MINI PRUEBA DEL ESTADO MENTAL:	

Aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (CIEI-2019-002).

ANEXO 2: MINIMENTA STATE EXAMINATION

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)			
<i>Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)</i>			
Nombre:		Varón []	Mujer []
Fecha:	F. nacimiento:	Edad:	
Estudios/Profesión:	Núm. Historia:		
Observaciones:			
¿En qué año estamos?	0-1	ORIENTACIÓN TEMPORAL (máx. 5)	
¿En qué estación?	0-1		
¿En qué día (fecha)?	0-1		
¿En qué mes?	0-1		
¿En qué día de la semana?	0-1		
¿En qué hospital (o lugar) estamos?	0-1	ORIENTACIÓN ESPACIAL (máx. 5)	
¿En qué piso (o planta, sala, servicio)?	0-1		
¿En qué pueblo (ciudad)?	0-1		
¿En qué provincia estamos?	0-1		
¿En qué país (o nación, autonomía)?	0-1		
Nombre tres palabras peseta-caballo-manzana (o balón-bandera-árbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)		Núm. de repeticiones necesarias FIJACIÓN RECUERDO inmediato (máx. 3)	
Si tiene 30 euros y me va dando de tres en tres, ¿Cuántos le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1)		ATENCIÓN CÁLCULO (máx. 5)	
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)		RECUERDO DIFERIDO (máx. 3)	
DENOMINACIÓN. Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera, lápiz 0-1, reloj 0-1. REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "en un trigal había 5 perros") 0-1. ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coge con la mano derecha 0-1 dobla por la mitad 0-1 pone en suelo 0-1. LECTURA. Escriba legiblemente en un papel "cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1. ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1. COPIA. Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección 0-1.		LENGUAJE (máx. 9)	
Puntuaciones de referencia: 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12: demencia		PUNTUACIÓN TOTAL (máx. 30 puntos)	

Basado en Folstein et al. (1975), validado al español por Lobo et al. (1975-1979). Aplicado a la población estudiada, de acuerdo a la “**Adaptación peruana del Minimental State Examination (MMSE)**” Custodio Nilton, Lira David. *Adaptación peruana del Minimental State Examination (MMSE)*. An. Fac. med. [Internet]. 2014 Ene [citado 2023 Abr 05] ; 75(1): 69-69. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832014000100012&lng=es.



ANEXO 3: CONSTANCIAS DE VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS

**APRECIACION DEL INSTRUMENTO
(Juicio de expertos)**

N°	CRITERIOS	APRECIACIÓN		OBSERVACIONES
		(1) SI	(0) NO	
1	El instrumento responde al planteamiento del problema	Si		
2	El instrumento responde a los objetivos a investigar	Si		
3	El instrumento responde a la operacionalización de las variables	Si		
4	La estructura que presenta el instrumento es secuencial	Si		
5	Los términos utilizados son comprensibles	Si		
6	El lenguaje utilizado se adecua a la población de estudio	Si		
7	El número de ítems es adecuado	Si		
8	Se debe incrementar el número de ítems (que y cuantos)		No	
9	Se debe eliminar el número de ítems (cuales)		No	
10	Guarda correspondencia cada técnica con su respectivo instrumento.	Si		

Aportes y/o sugerencias para mejorar el instrumento:

.....

EL INSTRUMENTO ES VÁLIDO PARA SU APLICACIÓN

Firma (Experto)

Nota:

.....



CONSTANCIA DE VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN

Por la presente se deja constancia de haber revisado los instrumentos de investigación para ser utilizados en la investigación, cuyo título es: "Prevalencia de deterioro cognitivo leve en residentes del centro poblado la Rinconada a 5100msnm (febrero 2019)", del autor Univ. Samir Colquehuanca Chuquija, tesista de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Altiplano.

Dichos instrumentos fueron aplicados a una muestra representativa de participantes del proceso de investigación durante la "Expedición 5300" febrero del 2019, en el centro Poblado la Rinconada.

Las observaciones fueron levantadas por el autor en su momento. Por lo tanto, cuenta con la validez y confiabilidad correspondiente considerando las variables del trabajo de investigación. Se extiende la presente constancia a solicitud del interesado (a) para los fines que considere pertinentes.

Firma (Experto)



**APRECIACION DEL INSTRUMENTO
(Juicio de expertos)**

N°	CRITERIOS	APRECIACIÓN		OBSERVACIONES
		(1) SI	(0) NO	
1	El instrumento responde al planteamiento del problema	Si		
2	El instrumento responde a los objetivos a investigar	Si		
3	El instrumento responde a la operacionalización de las variables	Si		
4	La estructura que presenta el instrumento es secuencial	Si		
5	Los términos utilizados son comprensibles	Si		
6	El lenguaje utilizado se adecua a la población de estudio	Si		
7	El número de ítems es adecuado	Si		
8	Se debe incrementar el número de ítems (que y cuantos)		No	
9	Se debe eliminar el número de ítems (cuales)		No	
10	Guarda correspondencia cada técnica con su respectivo instrumento.	Si		

Aportes y/o sugerencias para mejorar el instrumento:

.....

EL INSTRUMENTO ES VÁLIDO PARA SU APLICACIÓN



 Dr. EDEARDO ALBA MAMANI
 MEDICO CIRUJANO
 C.M.P. N° 18985
 HOSPITAL REGIONAL "MNB" PUNO

Nota: _____



CONSTANCIA DE VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN

Por la presente se deja constancia de haber revisado los instrumentos de investigación para ser utilizados en la investigación, cuyo título es: "Prevalencia de deterioro cognitivo leve en residentes del centro poblado la Rinconada a 5100msnm (febrero 2019)", del autor Univ. Samir Colquehuanca Chuquiya, tesista de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Altiplano.

Dichos instrumentos fueron aplicados a una muestra representativa de participantes del proceso de investigación durante la "Expedición 5300" febrero del 2019, en el centro Poblado la Rinconada.

Las observaciones fueron levantadas por el autor en su momento. Por lo tanto, cuenta con la validez y confiabilidad correspondiente considerando las variables del trabajo de investigación. Se extiende la presente constancia a solicitud del interesado (a) para los fines que considere pertinentes.


.....
Dr. EDUARDO LAURA MAMANI
MEDICO CIRUJANO
CMP. N° 18985
HOSPITAL REGIONAL PUNO



**APRECIACION DEL INSTRUMENTO
(Juicio de expertos)**

N°	CRITERIOS	APRECIACIÓN		OBSERVACIONES
		(1) SI	(0) NO	
1	El instrumento responde al planteamiento del problema	Si		
2	El instrumento responde a los objetivos a investigar	Si		
3	El instrumento responde a la operacionalización de las variables	Si		
4	La estructura que presenta el instrumento es secuencial	Si		
5	Los términos utilizados son comprensibles	Si		
6	El lenguaje utilizado se adecua a la población de estudio	Si		
7	El número de ítems es adecuado	Si		
8	Se debe incrementar el número de ítems (que y cuantos)		No	
9	Se debe eliminar el número de ítems (cuales)		No	
10	Guarda correspondencia cada técnica con su respectivo instrumento.	Si		

Aportes y/o sugerencias para mejorar el instrumento:

.....

EL INSTRUMENTO ES VÁLIDO PARA SU APLICACIÓN




Firma (Experto)

Nota: _____



CONSTANCIA DE VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN

Por la presente se deja constancia de haber revisado los instrumentos de investigación para ser utilizados en la investigación, cuyo título es: “Prevalencia de deterioro cognitivo leve en residentes del centro poblado la Rinconada a 5100msnm (febrero 2019)”, del autor Univ. Samir Colquehuanca Chuquiya, tesista de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Altiplano.

Dichos instrumentos fueron aplicados a una muestra representativa de participantes del proceso de investigación durante la “Expedición 5300” febrero del 2019, en el centro Poblado la Rinconada.

Las observaciones fueron levantadas por el autor en su momento. Por lo tanto, cuenta con la validez y confiabilidad correspondiente considerando las variables del trabajo de investigación. Se extiende la presente constancia a solicitud del interesado (a) para los fines que considere pertinentes.




Firma (Experto)



DECLARACIÓN JURADA DE AUTENTICIDAD DE TESIS

Por el presente documento, Yo Samir Colquehuanca Chuquisija
identificado con DNI 73815421 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional, Programa de Segunda Especialidad, Programa de Maestría o Doctorado
MEDICINA HUMANA

informo que he elaborado el/la Tesis o Trabajo de Investigación denominada:

“PREVALENCIA DE DÉTERIORO COGNITIVO LEVE EN RESIDENTES DEL CENTRO
POBLADO LA RINCONADA A 5100 MSNM (FEBRERO 2019)”

Es un tema original.

Declaro que el presente trabajo de tesis es elaborado por mi persona y **no existe plagio/copia** de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación (tesis, revista, texto, congreso, o similar) presentado por persona natural o jurídica alguna ante instituciones académicas, profesionales, de investigación o similares, en el país o en el extranjero.

Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo de investigación, por lo que no asumiré como tuyas las opiniones vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o Internet.

Asimismo, ratifico que soy plenamente consciente de todo el contenido de la tesis y asumo la responsabilidad de cualquier error u omisión en el documento, así como de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a las disposiciones legales vigentes y a las sanciones correspondientes de igual forma me someto a las sanciones establecidas en las Directivas y otras normas internas, así como las que me alcancen del Código Civil y Normas Legales conexas por el incumplimiento del presente compromiso

Puno 26 de Abril del 20 23

FIRMA (obligatoria)



Huella



AUTORIZACIÓN PARA EL DEPÓSITO DE TESIS O TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Por el presente documento, Yo Samir Colquehuanca Chuguija,
identificado con DNI 73815421 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional, Programa de Segunda Especialidad, Programa de Maestría o Doctorado
Medicina Humana

informo que he elaborado el/la Tesis o Trabajo de Investigación denominada:

.. PREVALENCIA DE DETERIORO COGNITIVO LEVE EN RESIDENTES DEL
CENTRO POBLADO LA RINCONADA A 5100 MSNM (FEBRERO 2019)

para la obtención de Grado, Título Profesional o Segunda Especialidad.

Por medio del presente documento, afirmo y garantizo ser el legítimo, único y exclusivo titular de todos los derechos de propiedad intelectual sobre los documentos arriba mencionados, las obras, los contenidos, los productos y/o las creaciones en general (en adelante, los "Contenidos") que serán incluidos en el repositorio institucional de la Universidad Nacional del Altiplano de Puno.

También, doy seguridad de que los contenidos entregados se encuentran libres de toda contraseña, restricción o medida tecnológica de protección, con la finalidad de permitir que se puedan leer, descargar, reproducir, distribuir, imprimir, buscar y enlazar los textos completos, sin limitación alguna.

Autorizo a la Universidad Nacional del Altiplano de Puno a publicar los Contenidos en el Repositorio Institucional y, en consecuencia, en el Repositorio Nacional Digital de Ciencia, Tecnología e Innovación de Acceso Abierto, sobre la base de lo establecido en la Ley N° 30035, sus normas reglamentarias, modificatorias, sustitutorias y conexas, y de acuerdo con las políticas de acceso abierto que la Universidad aplique en relación con sus Repositorios Institucionales. Autorizo expresamente toda consulta y uso de los Contenidos, por parte de cualquier persona, por el tiempo de duración de los derechos patrimoniales de autor y derechos conexos, a título gratuito y a nivel mundial.

En consecuencia, la Universidad tendrá la posibilidad de divulgar y difundir los Contenidos, de manera total o parcial, sin limitación alguna y sin derecho a pago de contraprestación, remuneración ni regalía alguna a favor mío; en los medios, canales y plataformas que la Universidad y/o el Estado de la República del Perú determinen, a nivel mundial, sin restricción geográfica alguna y de manera indefinida, pudiendo crear y/o extraer los metadatos sobre los Contenidos, e incluir los Contenidos en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.

Autorizo que los Contenidos sean puestos a disposición del público a través de la siguiente licencia:

Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Para ver una copia de esta licencia, visita: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

En señal de conformidad, suscribo el presente documento.

Puno 26 de Abril del 20 23

FIRMA (obligatoria)



Huella