



TESIS DOCTORAL

**“FACTORES DE NATURALEZA VASCULAR Y MARCADORES DE
INFLAMACIÓN COMO PREDICTORES DE PROGRESIÓN A
DEMENCIA EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO LEVE”.**

RAÚL MAURICIO ROMERO SEVILLA

Con la conformidad de los directores:

Dr. José Manuel Fuentes Rodríguez Dr. Ignacio Casado Naranjo

2016



UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN SALUD
PÚBLICA Y ANIMAL.



Dr. José Manuel Fuentes Rodríguez, Catedrático de Escuela Universitaria del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Genética de la Universidad de Extremadura, Facultad de Enfermería y T.O., Universidad de Extremadura.

Dr. Ignacio Casado Naranjo, Jefe de Sección de Neurología del Complejo Hospitalario de Cáceres. Profesor acreditado por la ANECA

CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación titulado "Factores de naturaleza vascular y marcadores de inflamación como predictores de progresión a demencia en pacientes con deterioro cognitivo leve" realizado por D. Raúl Mauricio Romero Sevilla, ha sido realizado bajo su supervisión en el Programa de Doctorado en Salud Pública y Animal de la Universidad de Extremadura, y que una vez revisada la presente memoria, como Directores de la misma, consideran que reúne las condiciones requeridas para ser defendida como Tesis Doctoral.



*“La vida no es lo que uno vive sino como lo recuerda,
y como lo recuerda para contarlo”*

Gabriel García Márquez.



RESUMEN

El deterioro cognitivo leve (DCL) es un estado intermedio entre la función cognitiva normal del envejecimiento y la demencia. El interés clínico de este síndrome descansa en su capacidad para predecir el desarrollo posterior de una demencia. Es crucial disponer de herramientas que permitan predecir esta progresión para desarrollar estrategias de prevención y tratamiento precoz.

Mientras que parece claro que los factores de riesgo vascular clásicos se asocian con la aparición y progresión de las dos principales formas de demencia e incrementan el riesgo de presentar un DCL, es escaso el conocimiento de su influencia sobre la progresión del mismo y apenas nada se sabe de la influencia de otros factores emergentes de naturaleza vascular sobre la aparición y progresión del DCL. El objetivo de la presente tesis doctoral consiste en determinar la tasa de conversión a demencia en una muestra de sujetos con DCL durante tres años de seguimiento. Así mismo analizar la influencia de diversos factores de riesgo implicados en este proceso, entre los cuales destacamos: la ateromatosis carotídea subclínica, la homocisteína, las lesiones de naturaleza vascular y ciertos marcadores inflamatorios. La tesis se ha estructurado en seis bloques: 1) Introducción; 2) Objetivos planteados para este estudio; 3) Descripción de la metodología; 4) Exposición de los resultados obtenidos; 5) Discusión de los datos dentro del entorno científico; limitaciones, y 6) Conclusiones extraídas.

Palabras clave: deterioro cognitivo leve, lesiones de naturaleza vascular, inflamación, grosor íntima – media, demencia.



ABSTRACT

Mild cognitive impairment (MCI) is an intermediate state between normal cognitive function of aging and dementia. The clinical relevance of this syndrome rests in their ability to predict subsequent development of dementia. It is crucial to have tools that can predict this progression to develop strategies for prevention and early treatment.

While it seems clear that the traditional cardiovascular risk factors associated with the onset and progression of the two main forms of dementia and increase the risk of developing a DCL there is little knowledge of their influence on the progression of it and almost nothing is known about the influence of other emerging factors of vascular nature about the onset and progression of MCI.

The aim of this thesis is to determine the rate of conversion to dementia in a sample of subjects with MCI for three years of monitoring. Also analyze the influence of various risk factors involved in this process, among which we highlight: subclinical carotid atherosclerosis, homocysteine, nature vascular lesions and certain inflammatory markers.

The thesis is structured in six sections: 1) Introduction; 2) objectives for this study; 3) description of the methodology; 4) Presentation of the results obtained; 5) Discussion of the data within the scientific environment; limitations, and 6) Conclusions.

Keywords: mild cognitive impairment, vascular lesions, inflammation, intima media thickness, and dementia.



AGRADECIMIENTOS:

En primero lugar agradezco a Dios por brindarme la sabiduría y el conocimiento necesario para la realización de esta tesis doctoral. No podría dejar de agradecer a mi familia y en especial a mi madre por su apoyo continuo en cada una de las etapas de mi formación académica.

A mis directores de tesis: Dr. D. Ignacio Casado Naranjo por su apoyo desde los primeros años de mi formación en la especialidad de neurología, y por enseñarme el valor y la importancia de la investigación clínica, como una herramienta útil con la que podemos ayudar a nuestros pacientes. Además por su participación constante y supervisión minuciosa en cada una de las fases de elaboración de esta tesis doctoral y al Dr. D. José Manuel Fuentes, por su disposición permanente en colaborar con la realización de este trabajo, además de tener siempre una palabra de ánimo para alcanzar la meta.

A los compañeros de viaje en este amplio trabajo que requirió de un grupo multidisciplinar de investigadores para su realización: D. Juan Carlos Portilla Cuenca (neurólogo) D. Alfonso Falcón García (neurólogo), Dña. Beatriz Duque de San Juan (neuropsicóloga), Dra. Dña. Silvia Romero Chala (bióloga), y a los inmunólogos Dña. Carmen Cámara Hijón y Dr. D. Luis Fernández Pereira.

Al Dr. D. Fidel López Espuela, enfermero de la Unidad de Ictus, por su colaboración en la edición de este trabajo.

A Dña. Monserrat Gómez Gutiérrez neuróloga del Hospital San Pedro de Alcántara porque más que una compañera, ha sido como una madre, siempre pendiente de mi bienestar personal y profesional.

A mi querida amiga Dña. Irene Bragado Trigo, por su apoyo incondicional, por escuchar mis quejas y lamentos, y por animarme cuando las fuerzas flaqueaban.

A todos mis compañeros de la Sección de Neurología del Hospital San Pedro de Alcántara que de una forma u otra, me han apoyado en mi trayectoria profesional.

A todos los pacientes y familiares que han participado en este estudio. Sin su ayuda desinteresada la realización de ésta tesis doctoral no hubiese sido posible.

DEDICATORIA

A ti madre, por tu amor y apoyo incondicional.



ÍNDICE

<u>ACRÓNIMOS</u>	<u>19</u>
<u>ÍNDICE DE TABLAS</u>	<u>21</u>
<u>ÍNDICE DE FIGURAS</u>	<u>23</u>
<u>I. INTRODUCCIÓN</u>	<u>25</u>
I.1 Enfermedad de Alzheimer, Deterioro cognitivo vascular y Demencia Mixta	27
I.2 Deterioro Cognitivo Leve	30
• Definición y epidemiología	30
▪ Fisiopatología	31
▪ Criterios diagnósticos	32
▪ Evolución del DCL	34
I.3 Factores de riesgo involucrados en la progresión del Deterioro Cognitivo Leve a demencia	36
I.3.1 Factores demográficos: Edad y sexo	36
I.3.2 Factores de naturaleza vascular y evolución del Deterioro Cognitivo Leve a demencia	37
I.3.3 Factores de riesgo tradicionales	38
I.3.4 Factores de riesgo emergentes	40
▪ Homocisteína	40
▪ Aterosclerosis carotídea subclínica	42
▪ Lesiones de naturaleza vascular en resonancia	

magnética cerebral	45
▪ Alteraciones de la hemodinámica cerebral	46
I.4 Biomarcadores	47
I.5 Subtipos de DCL	49
I.6 Depresión	51
I.7 Marcadores inflamatorios en el declive cognitivo	52
II. HIPÓTESIS	57
III. OBJETIVOS	61
IV. MÉTODOS	65
IV.1 Diseño del estudio	67
IV.2 Sujetos, periodo y ámbito del estudio	67
IV.3 Protocolo de evaluación	68
IV.3.1 Evaluación clínica basal	68
IV.3.2 Evaluación neuropsicológica y funcional	69
IV.3.3 Determinaciones analíticas	70
IV.3.4 Genotipado APOE	71
IV.3.5 Ecografía dúplex-doppler carotídeo	71
IV.3.6 Resonancia magnética cerebral	72
IV.4 Protocolo de seguimiento	73
IV.5 Análisis estadístico	73

V. RESULTADOS	75
V.1 Conversión global a una demencia. Tasa anual de conversión	77
V.2 Progresión según el tipo de demencia	78
V.3 Relación entre el subtipo de DCL y la progresión a EA y D. Mixta	78
V.4 Variables demográficas y clínicas	79
V.5 Características basales en relación con la progresión a demencia	80
V.6 Ateromatosis carotídea subclínica y el declive cognitivo	83
V.7 Lesiones de naturaleza vascular y la progresión a demencia	84
V.8 Factores inflamatorios y la progresión a demencia	88
V.9 Análisis univariante y modelos multivariante	90
VI. DISCUSIÓN	95
VI.1 Objetivo primero	97
VI.2 Objetivo segundo	99
VI.3 Objetivo tercero	102
VI.4 Objetivo cuarto	105
VI.5 Objetivo quinto	108
VI.6 Objetivo sexto	112
VI.7 Limitaciones	114
VII. CONCLUSIONES	117
VIII. BIBLIOGRAFÍA	121
IX. ANEXOS	139



ACRÓNIMOS

Siglas	Nombre completo
ACS:	Ateromatosis carotidea subclínica.
ACT:	Alfa – 1 – anticimotripsina.
AVD:	Actividades de la vida diaria.
CEM:	Clínicas especializadas de memoria
DTC:	Doppler transcraneal.
EA:	Enfermedad de Alzheimer.
EC:	Estudios comunitarios.
CDR:	Clinical dementia rating
DCL:	Deterioro Cognitivo Leve.
DCLa:	DCL amnésico aislado.
DCLmd:	DCL multidominio con afectación o no de la memoria.
DM:	Diabetes Mellitus.
DCLna:	DCL no amnésico aislado.
DCV:	Deterioro cognitivo vascular.
DV:	Demencia vascular.
ECAR:	Ecografía carotidea de alta resolución.
FNV:	Factores de naturaleza vascular.
FRV:	Factores de riesgo vascular.
FSC:	Flujo sanguíneo cerebral.
GDS:	Global deterioration scale.

GIM:	Grosor de intima – media.
Hcy:	Homocisteina.
HHcy:	Hiperhomocisteinemia.
HSB pv:	Hiperintensidades en la sustancia blanca periventricular.
HSB sc:	Hiperintensidades en la sustancia blanca subcortical.
HTA:	Hipertensión arterial.
IMC:	Índice de masa corporal.
LCR:	Líquido cefalo – raquídeo.
LDL:	Low density lipoprotein cholesterol.
LSBC:	Lesiones de sustancia blanca cerebral.
PA:	Placa de ateroma.
RMN:	Resonancia magnética cerebral.
SDMT:	Symbol digit modalities test.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1:	Tasa de progresión a demencia por año de seguimiento.	77
Tabla 2:	Relación entre el subtipo de DCL y la progresión a EA y D. Mixta.	78
Tabla 3:	Características basales de la muestra.	79
Tabla 4:	Características basales en relación con la progresión a demencia.	81
Tabla 5:	Datos de Laboratorio y su relación con la progresión a demencia.	82
Tabla 6:	Relación entre la ateromatosis carotídea subclínica y la progresión a demencia.	83
Tabla 7:	Prevalencia de lesiones de naturaleza vascular en la RM cerebral de pacientes con DCL.	85
Tabla 8:	Relación entre las LNV y la progresión a demencia.	85
Tabla 9:	Riesgo de progresión a demencia en relación a la presencia de LNV.	86
Tabla 10:	Marcadores inflamatorios implicados en la conversión del DCL a demencia.	88
Tabla 11:	Marcadores inflamatorios en relación al subtipo de DCL.	89

Tabla 12:	Marcadores inflamatorios en relación al tipo de demencia.	89
Tabla 13:	Análisis univariante. FNV y la progresión a una demencia.	90
Tabla 14:	Análisis univariante. FNV y la progresión a una demencia.	91
	Datos de laboratorio y neurosonología.	
Tabla 15:	Modelos multivariantes. FNV y la progresión a una demencia.	93
Tabla 16:	Marcadores inflamatorios. Análisis multivariante.	94

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1:	Progresión según el tipo de demencia.	78
Figura 2a:	Tiempo de conversión a una demencia en relación a la presencia de LNV (Infartos silentes).	86
Figura 2b:	Tiempo de conversión a una demencia en relación a la presencia de LNV (HSB sc).	87



INTRODUCCIÓN

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, DETERIORO COGNITIVO VASCULAR Y DEMENCIA MIXTA.

El incremento en la prevalencia de la demencia es alarmante. En 2005 un panel de expertos estimó que el número de pacientes con demencia se multiplicaría por 4 entre los años 2000-2040¹. La Organización Mundial de la Salud² define demencia como un síndrome generalmente de naturaleza crónica o progresiva caracterizado por el deterioro de la función cognitiva más allá de lo que podría considerarse una consecuencia del envejecimiento normal. La demencia se caracteriza por la aparición de un deterioro intelectual que afecta a múltiples dominios cognitivos: la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio. La conciencia no se ve afectada. El deterioro de la función cognitiva suele ir acompañado, y en ocasiones es precedido, por el deterioro del control emocional, el comportamiento social o la motivación.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más frecuente de demencia, ya que representa entre el 50 – 60 % de todos los casos. En sujetos menores de 60 años la prevalencia de demencia representa menos del 1%, sin embargo existe un aumento exponencial con respecto a la edad, siendo conocido el hecho que su prevalencia se duplica cada cinco años entre los 65 y 85 años de edad³.

En individuos mayores de 85 años la prevalencia se estima entre el 24 – 33% en el mundo occidental¹. A su vez, el último informe de la Alzheimer's Association³ estima que de persistir las circunstancias actuales, en el año 2050, podría existir a nivel mundial más de 100 millones de personas con enfermedad de Alzheimer.

La EA es una enfermedad neurodegenerativa progresiva cuya expresión clínica va reflejando la carga patológica de la enfermedad en el cerebro. En un momento determinado, un individuo sobrepasa la fase asintomática y puede presentar síntomas cognitivos que no comprometen significativamente su estado funcional⁴. En vista de las alarmantes cifras que ponen de manifiesto el impacto global de esta enfermedad, existe un renovado interés por el estudio de los factores de riesgo involucrados en su desarrollo. Además de la edad, el cual es el principal factor de riesgo para esta enfermedad, diversos estudios epidemiológicos han sugerido varias asociaciones que resultan tentativas. Algunos están relacionados con la disminución de la capacidad de reserva cognitiva cerebral⁵, que incluye a la atrofia cerebral, la disminución de la habilidad mental en etapas tempranas de la vida y la disminución significativa de la actividad física y mental durante la etapa adulta de la vida⁶.

Además otros estudios epidemiológicos han identificado al traumatismo cerebral como un posible factor de riesgo, bien porque éste de inicio a la cascada de procesos patogénicos asociados con la enfermedad o porque disminuya la capacidad de reserva cerebral^{7, 8}.

Además, se han identificado numerosos factores de riesgo de naturaleza vascular, entre los que destacan la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial (HTA), la ateromatosis carotídea subclínica (ACS), la enfermedad coronaria, el tabaquismo, la obesidad y la Diabetes Mellitus (DM)³.

Existe evidencia que sugiere que la ingesta de vitaminas relacionadas con el metabolismo de la homocisteína (ácido fólico y vitamina B12); antioxidantes como la vitamina C y E, ácidos grasos insaturados y también la ingesta moderada de alcohol, sobre todo del vino, podrían reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer⁹, pero se necesitan de más estudios para que puedan establecerse recomendaciones a la población general al respecto.

En las últimas décadas se han realizado algunos estudios que han evaluado el impacto de ciertas medidas de intervención en la evolución de la función cognitiva. Modificaciones en el estilo de vida y tratamientos farmacológicos energéticos han demostrado que retrasan el declive cognitivo¹⁰. Entre ellas figuran la actividad física, la estimulación cognitiva y el tratamiento adecuado de la HTA¹¹.

El corto periodo de seguimiento de los pacientes en estos estudios, constituye una de las principales limitaciones, y hacen necesario el desarrollo de nuevos estudios que permitan ofrecer resultados más robustos al respecto.

El término Deterioro Cognitivo Vascular (DCV) se utiliza para definir las alteraciones cognitivas asociadas a la patología vascular, término más amplio que permite diagnosticar y tratar pacientes en estadios más precoces de la enfermedad¹².

En los casos más graves se suele utilizar el término demencia vascular (DV). Esta es la segunda causa más frecuente de demencia en la población general después de la Enfermedad de Alzheimer¹³. Es responsable de hasta el 20% del total de estos cuadros y se origina por un daño cerebral producido por alteraciones cerebrovasculares o cardiovasculares, generalmente a través de infartos cerebrales. La prevalencia es de 1 al 4% en los mayores de 65 años¹⁴.

La patología cerebrovascular puede también agravar y acelerar el avance de la Enfermedad de Alzheimer pudiendo coexistir ambos cuadros (Demencia Mixta).¹⁵

Lo que parece bien establecido es que previo al desarrollo de una demencia, existe un estado intermedio entre el envejecimiento cognitivo fisiológico y la fase inicial de la demencia al que se ha denominado Deterioro Cognitivo Leve (DCL).

DETERIORO COGNITIVO LEVE.

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.

Desde su definición, este constructo ha sido objeto de una considerable atención en clínica e investigación¹⁶. El vocablo “deterioro cognitivo leve” o “deterioro cognitivo ligero” (DCL), términos sinónimos e intercambiables como traducción al castellano del inglés “mild cognitive impairment”, fue introducido en la literatura en 1988 y se equiparó con la fase 3 de la Global Deterioration Scale (GDS) o el estadio 0,5 de la Clinical Dementia Rating (CDR)¹⁷.

Los sujetos en el estadio GDS 3 presentan déficits cognitivos sutiles y pueden tener cierta dificultad en las funciones ejecutivas que afectan el desarrollo de actividades sociales y ocupacionales complejas.

Al igual que la demencia, hoy se reconoce que el DCL es un problema de salud pública que afecta al 15% (3-42%) de individuos mayores de 65 años según un reciente metaanálisis de estudios poblacionales¹⁸.

Esta discrepancia se explica por la controversia en sus criterios diagnósticos y la evolución conceptual del constructo, que en la actualidad se considera un síndrome heterogéneo que incluye diferentes subtipos clínicos de acuerdo con el perfil del déficit cognitivo afectado:

DCL amnésico aislado (DCLa), DCL no amnésico aislado (DCLna) y DCL multidominio con afectación o no de la memoria (DCLmd) y que pueden representar el estadio prodrómico de distintos procesos etiopatogénicos subyacentes que comparten el denominador común de causar una alteración cognitiva inicialmente modesta¹⁹.

Numerosos estudios a corto plazo estimaron una tasa de conversión anual a demencia, fundamentalmente EA del 10-15%, pero un metaanálisis conjunto de 41 estudios de cohortes con un seguimiento medio de al menos tres años, establece una tasa de conversión anual de entre el 5-10% en función de los criterios utilizados para su definición, el subtipo de DCL y el entorno especializado o comunitario del estudio²⁰. Además, hoy conocemos que algunos pacientes con DCL no solo no se deterioran sino que pueden mejorar con el tiempo, por lo que el pronóstico en términos de progresión a demencia es más heterogéneo en los estudios poblacionales que en los realizados en clínicas especializadas, utilizando estrictos criterios nosológicos y de exclusión²¹.

La investigación terapéutica en la EA ha conseguido éxitos discretos en cuanto al tratamiento sintomático y hasta ahora múltiples fracasos en el desarrollo de tratamientos modificadores de la enfermedad²², lo que ha hecho que la comunidad científica se cuestione los conocimientos sobre su patogénesis, diagnóstico, elección de dianas terapéuticas y diseño de los ensayos clínicos²³.

En este contexto se ha acordado que para que sean eficaces, el tratamiento con fármacos modificadores debe iniciarse precozmente, antes de que la demencia este plenamente establecida. ^{24, 25}

FISOPATOLOGIA DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE.

Se sugiere que la combinación de diversos factores son los responsables del desarrollo del DCL. Un déficit colinérgico central parece estar presente en el DCL(a), relacionado a su vez con la pérdida de neuronas en el núcleo basal de Meynert, aunque los estudio post – mortem mostraron una regulación a la alta de la actividad de la colina acetiltransferasa en el córtex frontal y en el hipocampo¹⁷.

El papel de la enfermedad cerebrovascular (ECV) en el DCL probablemente este infraestimado, particularmente en los estudios poblacionales en los cuales no se suelen realizar estudios de neuroimagen. Es probable que la ECV constituya un paso intermediario entre el envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer inicial²⁶.

La importancia de las lesiones de la sustancia blanca y los infartos lacunares cada vez son más evidentes en el DCV. Debido a que la ECV es muy frecuente en la población mayor y que el tratamiento de los factores de riesgo vascular (FRV), constituye una de las estrategias más eficaces para la prevención de la enfermedad de Alzheimer y la Demencia Vascolar (DV), se necesitan más estudios que profundicen sobre el deterioro cognitivo leve vascular²⁷.

La presencia de los depósitos de amiloide y la formación de ovillos neurofibrilares en el DCL aún no ha sido estudiada en profundidad. Los hallazgos patológicos de ovillos neurofibrilares en las estructuras mesiales del lóbulo temporal sí se han correlacionado con el DCL²⁸.

Comparado con las personas que tienen una demencia establecida, los sujetos con DCL tienen una carga intermedia de ovillos neurofibrilares. Un estudio reciente realizado en pacientes con DCL, demostró tras un año de seguimiento, que los pacientes con DCL y menor agregación A β presentaban menor riesgo de progresar a una demencia²⁹.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.

La evolución histórica del concepto del DCL ha ido acompañado de diversas modificaciones y adaptaciones en sus criterios diagnósticos. Tras la reunión internacional de un grupo multidisciplinar de expertos en septiembre de 2003, en Estocolmo, Suecia³⁰, se llegó al consenso sobre los criterios actualmente utilizados para el diagnóstico del DCL, detallados a continuación:

1. El sujeto no es cognitivamente normal ni presenta una demencia (no cumple los criterios de demencia de DSM-IV o CIE-10)
2. Presenta un deterioro cognitivo.
 - a. Alteración en una tarea cognitiva objetiva referida por el sujeto y/o un informante y/o
 - b. Evidencia de un deterioro en el tiempo en la realización de una tarea cognitiva.
3. Las actividades básicas de la vida cotidiana están preservadas o existe un mínimo compromiso de las funciones instrumentales complejas.

Una vez establecida la presencia de un DCL como síndrome, se pueden especificar diferentes subtipos del mismo según se encuentre afectada la memoria (DCL amnésico) o no (DCL no amnésico) y algún otro dominio cognitivo (múltiples dominios).

Se distinguen por tanto 4 fenotipos clínicos de DCL:

1. DCL amnésico de dominio único (DCLa).
2. DCL amnésico múltiples dominios (DCLa md).
3. DCL no amnésico de dominio único (DCLna).
4. DCL no amnésico múltiples dominios (DCLna md).

Cada uno de estos subtipos puede estar en relación con una determinada etiopatogenia, presentación clínica y evolución¹⁷.

EVOLUCIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE.

El concepto de DCL es clínicamente útil si puede predecir el desarrollo posterior de una demencia. En consecuencia, los sujetos con DCL constituirían entonces la población diana para evaluar intervenciones terapéuticas precoces, pero ya que no todos los individuos progresan de manera uniforme o incluso algunos no desarrollaran nunca una demencia, resulta esencial disponer de marcadores que permitan seleccionar a aquellos que puedan beneficiarse de un tratamiento precoz^{31, 32, 33}.

Hasta la fecha, se han evaluado diversos marcadores para predecir la progresión del DCL fundamentalmente a una EA, incluyendo marcadores biológicos (determinación del péptido A β 1-42 y proteína tau en LCR), parámetros de neuroimagen (PET con trazadores de amiloide o 18FDG, atrofia temporal medial) y neuropsicológicos, que nos han situado en posición de predefinir estadios preclínicos y prodrómicos de la EA^{34, 35}.

Aunque los resultados son prometedores, distintas entidades académicas, de la industria y reguladoras han acordado que es prematuro incorporar a la práctica clínica diaria los conocimientos sobre biomarcadores siendo necesarios más estudios que permitan su validación multicéntrica, su estandarización, definición de umbrales individuales y cuál es la combinación de biomarcadores más efectiva para el diagnóstico precoz y el pronóstico de la EA^{36, 37, 38}.

Por tanto, la identificación de marcadores para predecir la progresión permanece sin resolver. Que muchas de estas técnicas no están disponibles en la clínica o sean caras constituye otra limitación para su generalización.

INTRODUCCIÓN

Más allá del desarrollo de biomarcadores o de nuevos fármacos para tratar la demencia, el verdadero impacto en la evolución natural de enfermedad, podría producirse por la correcta identificación de todas aquellas situaciones clínicas que pueden aumentar el riesgo de desarrollar demencia en pacientes con DCL. En la actualidad sabemos que diversos factores vasculares e inflamatorios intervienen en este proceso.

FACTORES DE RIESGO INVOLUCRADOS EN LA PROGRESIÓN DEL DETERIORIO COGNITIVO LEVE A DEMENCIA.

FACTORES DEMOGRÁFICOS: EDAD Y SEXO.

Es de vital importancia identificar a los sujetos mayores que presentan un DCL, debido a que el inicio de un tratamiento de forma precoz pudiera incidir significativamente en la evolución de la enfermedad. Ciertos estudios clínicos han estudiado prospectivamente cohortes de sujetos normales, que desarrollaron un DCL y la principal conclusión de estos estudios ha sido que la edad aumenta el riesgo de presentar DCL y la progresión a una demencia³⁹.

Un estudio multicéntrico, mostró diferencias significativas en la evolución de los pacientes con DCL en relación al sexo. Tras 2 y 4 años de seguimiento, el porcentaje de mujeres que revirtieron a la normalidad fue inferior al de los hombres y además fueron más propensas a progresar a estadios más avanzados de la enfermedad⁴⁰.

FACTORES DE NATURALEZA VASCULAR Y LA EVOLUCIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE A DEMENCIA.

Diversos factores de naturaleza vascular (FNV) se asocian con la aparición y progresión de las dos principales causas de demencia: EA y demencia vascular⁴¹. Además estos factores se asocian con un mayor riesgo de presentar DCL⁴². Un estudio que evaluaba el impacto de los FNV en la progresión del DCL a demencia reveló que la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el ictus y la hipercolesterolemia incrementan este riesgo, observándose además que el adecuado tratamiento y control de estos factores de riesgo estaban asociados de forma significativa a una disminución en la probabilidad de conversión de DCL a demencia⁴³.

La evidencia sobre el efecto que ejercen los FNV en la conversión del DCL a demencia es escasa, disponiéndose apenas de un puñado de estudios cuyos resultados son contradictorios.

FACTORES DE RIESGO TRADICIONALES.

HIPERTENSION ARTERIAL, DIABETES E HIPERCOLESTEROLEMIA.

Tanto la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, como la hipercolesterolemia, se han identificado como posibles factores de riesgo involucrados en el declive cognitivo en pacientes con DCL, sin embargo los resultados de los numerosos estudios realizados hasta la fecha continúan siendo controvertidos. Al igual que ocurre con otros factores de riesgo, la disparidad en los resultados puede ser producto de las diferentes metodologías y poblaciones incluidas en los estudios.

En el 2004 **Gorelick et al** ⁴⁴. Mencionaba los estudios centrados en los principales FRV relacionados con el declive cognitivo, estos son: *the Honolulu Asia Aging Study, the Goteborg study of 70 year olds, the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study, studies in Uppsala, Sweden and Kuopio, Eastern Finland, the Zutphen Elderly Study, the Rotterdam Study, the Italian Longitudinal Study on Aging, the Washington Heights Columbia Aging Study, the Framingham Study, the Nun Study, the Chicago Health and Aging Project, and the Bronx Aging Study*, entre otros.

Estudios posteriores como el realizado por **Artero S. et al** ⁴⁰, en pacientes con DCL observaron que tras un seguimiento de cuatro años la tasa de HTA y la DM fue más prevalente en los sujetos que evolucionaron a demencia en comparación con aquellos que revirtieron a la normalidad. No se observó este efecto para la Hcy.

El efecto que ejerce la DM también ha sido discutido por varios autores. Existen al menos dos estudios que relacionan la DM con la aparición del DCL de forma global y con el DCL(a) ^{45, 46}.

En el estudio **Kungsholmen Project**; se incluyeron 963 sujetos sanos y 302 pacientes con DCL mayores de 75 años. Tras 9 años de seguimiento todos los pacientes con diabetes y pre – diabetes presentaron mayor riesgo de progresar a una demencia (HR: 2.87 y 4.96) respectivamente. Los análisis de supervivencia mostraron que los sujetos diabéticos y pre – diabéticos convertían a demencia 3 años antes que los sujetos no diabéticos⁴⁷.

Otro estudio que centró uno de sus principales objetivos en la influencia de los FRV sobre la función cognitiva evidenció en los modelos estadísticos una fuerza de asociación significativa (RL: $\beta=1.679$, SE: 0,526; $p=0.002$ y $\beta=0.957$, SE 0,326; $p=0,004$) entre la DM y el descenso en las puntuaciones en el MMSE⁴⁸.

Recientemente se ha publicado una extensa revisión sistemática y un metaanálisis que incluyó a más de 76 artículos. Los resultados contundentes de este análisis indican que la diabetes aumenta el riesgo de conversión a demencia, además sugieren que las modificaciones en la dieta y el manejo adecuado de la diabetes y los componentes del síndrome metabólico son dianas lógicas que podrían modificar la evolución de los sujetos con DCL⁴⁹.

FACTORES DE RIESGO EMERGENTES

HOMOCISTEÍNA.

La homocisteína (2-amino-4-sulfamil-ácido butanoico), es un aminoácido azufrado importante en la transferencia de grupos metilos en el metabolismo celular. La homocisteína (Hcy) se sintetiza como producto intermedio del metabolismo de la metionina por acción de la enzima metionina adenosiltransferasa. La hiperhomocisteinemia (HHcy) que corresponde a los niveles elevados de este metabolito en sangre se ha asociado con la disfunción vascular y con el daño neuronal a través de mecanismos neurotóxicos como el aumento del estrés oxidativo, además de la generación de derivados de la Hcy y el incremento en la toxicidad de la proteína β amiloide.

Diversos estudios epidemiológicos han relacionado a la HHcy con la progresión a EA. Los mecanismos propuestos resultan plausibles ya que involucran a los principales biomarcadores asociados a la demencia, entre ellos cabe mencionar⁵⁰:

- La fosforilación de la proteína Tau.
- La agregación A β .
- La formación de ovillos neurofibrilares.
- Mecanismos de neuroinflamación y neurodegeneración.

Además se han mencionados otros posibles mecanismos como ser la microangiopatía, la disfunción endotelial, el estrés oxidativo, la neurotoxicidad y la apoptosis^{51, 52}.

En contraposición otro estudio longitudinal no demostró asociación entre la HHcy y la progresión a demencia, sin embargo si hubo significación estadística entre el desarrollo de DCL en sujetos previamente normales que presentaban niveles elevados de Hcy⁵³.

La HHcy también se ha asociado con la atrofia cerebral, mecanismo por el cual podría relacionarse con el deterioro cognitivo y la EA. Otro motivo por el cual es factible considerar la asociación entre la HHcy y el declive cognitivo es que el tratamiento adecuado con vitaminas del complejo B puede reducir la tasa de pérdida del volumen cerebral. Las vitaminas entre otros cofactores pueden desempeñar un papel en la reparación y la integridad de las membranas de ADN, por lo que su deficiencia y el aumento de la Hcy resultarían en daño y atrofia cerebral. Se postula que para que el tratamiento sea efectivo debe mantenerse durante al menos un año. Este tratamiento es probable que sea más beneficioso en aquellos sujetos en los que la disminución del volumen cerebral no ha alcanzado niveles críticos y en los que aún no han desarrollado una demencia⁵⁴.

ATEROSCLEROSIS CAROTIDEA SUBCLÍNICA Y DECLIVE COGNITIVO.

Dentro de los diversos factores de riesgo vascular relacionados con el declive cognitivo se encuentra la ateromatosis carotidea subclínica (ACS), determinada mediante la medición del grosor de íntima media (GIM) y la presencia de placas de ateroma (PA) ⁵⁵. Aunque el proceso aterosclerótico implícito en la degeneración vascular es sistémico, la bifurcación carotidea provee un sitio particularmente accesible para su estudio in vivo. El estudio de la ACS mediante la ecografía carotidea de alta resolución (ECAR) ha proporcionado una mejor comprensión sobre la fisiopatología de la enfermedad vascular cerebral. Uno de los principales objetivos que han motivado varios estudios sobre la ACS, ha sido su relación con el ictus isquémico, sin embargo dichos estudios, no han aportado suficiente información sobre la probable relación entre los microembolismos y el desarrollo a largo plazo de síntomas cognitivos.

Estudios recientes sugieren que la ACS, la atrofia cerebral y el deterioro cognitivo pueden estar relacionados. Los estudios neurosonológicos en busca de embolismos carotideos distales debidos a PA inestables, sugieren que en el momento en que ocurren los síntomas motores, múltiples embolismos no detectados clínicamente están dirigiéndose hacia el cerebro. Los resultados publicados por **Siebler M. et al**⁵⁶, dan soporte a esta hipótesis, en dicho estudio los embolismos múltiples ocurridos en los pacientes sometidos a endarterectomía, se asociaron de forma significativa al declive cognitivo en comparación con la situación cognitiva pre-quirúrgica.

En la actualidad, existe controversia en la correlación que podría establecerse entre la medición del GIM, la PA y las puntuaciones obtenidas en los diversos test cognitivos. Los posibles mecanismos que establecen una relación causal entre estas variables parecen plausibles, pero

es necesario el desarrollo de estudios longitudinales que incluyan múltiples test de las diferentes funciones cognitivas para entender mejor esta asociación.

Entre los principales mecanismos descritos para la asociación entre la ACS y el declive cognitivo figuran:

- Debido a que la ACS contribuye a la incidencia de eventos cerebrovasculares, al respecto se ha descrito que las PA inestables puede fragmentarse, siendo esta una causa directa de embolismo y por lo tanto de riesgo de Ictus, patología que se ha visto asociada a la demencia vascular⁵⁷.
- La ACS puede incrementar el riesgo de infartos cerebrales silentes, lo que se ha correlacionado con el desarrollo de deterioro cognitivo.^{58,59,60,61,62}
- La hipoperfusión crónica cerebral y la isquemia causada por la ACS puede aumentar directamente la vulnerabilidad de las neuronas y desestabilizar las sinapsis neuronales⁶³.

En este sentido algunos autores han descrito que los individuos con mayor GIM presentan un deterioro acelerado en la realización de test que evalúan distintos dominios cognitivos, los que incluyen la memoria verbal y no verbal y otras funciones ejecutivas⁶⁴.

En línea con estos resultados, otros autores señalan que el aumento del GIM incrementa en aproximadamente un 30% el riesgo de conversión a demencia en pacientes con DCL⁶⁵.

En el estudio longitudinal realizado por **Zhong W. et al**⁶⁶, los autores investigaron la asociación de la ACS y el declive cognitivo, definido por puntuaciones en el MMSE menores de 24 puntos o por un informe clínico con el diagnóstico de demencia, en un periodo de 10 años. En dicho estudio los investigadores encontraron que el GIM se asoció de forma significativa con la incidencia de deterioro cognitivo (HR: 1.9; p= 0,02) por cada incremento de 0,1 mm en el GIM.

INTRODUCCIÓN

Se observaron además asociaciones similares en la realización de otros test cognitivos y el GIM, en las evaluaciones realizadas a los 5 y 10 años.

LESIONES DE NATURALEZA VASCULAR EN RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL Y DECLIVE COGNITIVO.

Además de los FNV considerados clásicos⁶⁷, otros se han visto implicados en el riesgo de conversión de DCL a demencia, entre ellos destacan las alteraciones de la sustancia blanca cerebral de naturaleza vascular. Los hallazgos en la RM cerebral son heterogéneos. Los resultados de un estudio realizado en pacientes con múltiples hiperintensidades subcorticales mostraron que éstos presentan mayor riesgo de desarrollar una demencia vascular o una demencia mixta. Otro estudio puso de manifiesto que la presencia de hiperintensidades en la sustancia blanca, especialmente las de localización periventricular estaban asociadas con el declinar cognitivo en pacientes con DCL.^{58,59,60,61,68}

Otros autores son más contundentes al asegurar que la presencia de lesiones hiperintensas en la sustancia blanca cerebral, predicen un declinar cognitivo rápido en pacientes con DCL⁶⁹ e incluso en aquellos con quejas subjetivas de memoria⁷⁰, estos resultados son cada vez más robustos⁷¹. Algunos autores apuntan que el tratamiento óptimo de los FNV podría reducir la conversión de DCL a demencia, a pesar de la presencia de las lesiones objetivadas en la RM⁷².

ALTERACIONES DE LA HEMODINÁMICA CEREBRAL.

Se ha descrito que los pacientes con EA presentan una disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC) objetivada mediante SPECT.⁷³ Estos hallazgos podrían verse relacionados con el declive cognitivo, ya que éstas alteraciones de la hemodinámica cerebral estarían asociadas a la muerte neuronal por reducción del aporte de oxígeno, glucosa y nutrientes esenciales para el funcionamiento neuronal⁷⁴. Otro estudio mediante el uso del doppler transcraneal (DTC), se demostró que la reactividad vasomotora cerebral (RVC) de la arteria cerebral media estaba disminuida en pacientes con EA y que además este se correlacionaba con una menor RVC tras un año de seguimiento⁷⁵. La mayoría de los estudios sobre RVC en la EA se han realizado utilizando DTC, aunque hay también experiencia con el uso de otras tecnologías de neuroimagen funcional, siempre menor por las dificultades inherentes a la infraestructura y coste necesario para realizar estas otras técnicas (SPECT y PET).

Hay en cualquier caso mucha menor experiencia, utilizando DTC o cualquier otra prueba, en la evaluación de la respuesta funcional vascular en el cerebro de pacientes con DCL⁷⁶.

En su tesis doctoral el doctor Flores – Barragán concluye que la conversión a EA, es más frecuentes en pacientes con DCL que presentan alteraciones en la hemodinámica cerebral representada por la RVC medida por el Índice de Apnea en el momento del diagnóstico⁷⁷.

BIOMARCADORES.

El valor pronóstico de los biomarcadores identificados en LCR de pacientes con DCL, en la progresión a una demencia es discutido. Esto es debido a los resultados contradictorios de los estudios hasta la fecha realizados. Una de las limitaciones para disponer de resultados robustos es que en las clínicas especializadas de memoria, puede realizarse el estudio de LCR de forma rutinaria en pacientes con una demencia establecida, pero esto rara vez ocurre en pacientes con DCL.

Las concentraciones bajas del péptido amiloide-b (Ab1-42), en combinación con una elevación de la proteína tau total y la tau fosforilada en LCR, son biomarcadores sensibles, específicos y altamente predictivos de progresión a EA en pacientes con deterioro cognitivo leve⁷⁸. El primer estudio que evaluó el valor predictivo de los biomarcadores en LCR en pacientes con DCL con un seguimiento clínico a 4 – 6 años mostró una sensibilidad del 95% para identificar sujetos con EA prodrómica, y un 87% de especificidad para los casos de DCL estable y pacientes con otros tipos de demencia⁷⁹.

Existen al menos tres meta-análisis que han estudiado el papel de los biomarcadores en LCR y la conversión a demencia:

Diniz et al⁸⁰, tras analizar 5 estudios encontró una asociación significativa entre los niveles de A β , elevación de la proteína Tau y P Tau y la progresión a EA.

Monge-Argilés and Sánchez-Paya et al⁸¹, tras determinar la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores, en 24 estudios seleccionados, concluyeron que la precisión para la predicción de conversión a una demencia fue mayor en la P- Tau que en la T –Tau y este a su vez mayor que la A β .

Mitchell et al⁸², estudio específicamente el poder de precisión de la P – tau en la predicción del DCL en 6 estudios y encontró que ésta presentaba un VPP del 63% y un VPN del 83%.

La revisión sistemática más extensa sobre el papel de los principales biomarcadores en pacientes con EA prodrómica o con DCL incluyó 59 estudios. Tras el análisis de los resultados los autores concluyeron que en la actualidad no existen pruebas suficientes para recomendar el uso de cualquier biomarcador para la progresión de la EA en los ensayos clínicos. Este hallazgo puede reflejar la mala calidad de la mayoría de los estudios previos⁸³.

APOE-ε4

Las mutaciones en los alelos de la Apolipoproteína E (**APOE-ε4**), claramente aumentan el riesgo de progresión del DCL a EA. Estas mutaciones alteran el transporte de colesterol y la plasticidad sináptica¹⁷. La **APOE-ε4** además de verse fuertemente asociada a enfermedades cardiovasculares, es el factor de riesgo genético que se asocia de manera más robusta con la EA. Se ha postulado que éste altera el proceso β – amiloide, siendo este a su vez un evento patológico clave en la EA.

Un metaanálisis que incluyó los resultados de 35 estudios prospectivos, demostró que los sujetos con DCL portadores del alelo **APOE-ε4**, tienen un 2.29 (CI95% 1.88 a 2.80), más -riesgo de convertir a una demencia, en comparación con los no portadores⁸⁴. Existen otros genes pendientes de ser bien identificados, los que serán relevantes para la progresión del DCL a demencia.

SUPTIPOS DE DETERIORO COGNITIVO Y SU RELACIÓN CON LA PROGRESIÓN A UNA DEMENCIA.

Como se ha comentado previamente el diagnóstico de DCL es importante para identificar a aquellos pacientes en los que alguna medida de intervención puede modificar la evolución, bien haciendo que permanezcan estables o incluso que reviertan a la normalidad.

El término de DCL puede tener diversas implicaciones clínicas y pronóstico diferentes. Si el diagnóstico se realiza en clínicas especializadas de memoria, es más probable que guarde relación con la progresión a una demencia, la que es gradual pero implacable en aquellos sujetos que vivirán suficiente tiempo. Se ha observado una proporción considerable de pacientes diagnosticado de DCL en los estudio poblacionales permanecen estables o mejoran⁸⁵.

Se ha descrito que los 4 tipos de DCL mencionados previamente podrían tener diferentes sustratos etiológicos, y estos a su vez, representar estadios prodrómicos de diferentes tipos de demencia. En el *Goteburg MCI study* que evaluó a 175 sujetos seguidos durante 2 años estableció las siguientes asociaciones¹⁹:

DCLa y el DCL a md - Enfermedad de Alzheimer.

DCL a md de origen vascular – Demencia vascular.

DCL na md – Demencia con cuerpos de Lewy.

DCL na md de origen vascular – Demencia vascular.

DCL na – Demencia frontotemporal.

Aunque los resultados sobre estas asociaciones previamente descritas son controvertidos, parece que existe cierto acuerdo en que el DCL amnésico con o sin afectación de otros dominios precede típicamente a la EA⁸⁶. Según algunos autores los sujetos con DCL amnésico y DCLa de múltiples dominios presentan mayor riesgo de progresar a una demencia tipo EA, mientras que los subtipos no amnésicos se asume que progresan más a una demencia distinta de la EA⁸⁷.

Los resultados obtenidos del seguimiento a cuatro años de más de 1600 sujetos en el estudio *Leipzig Longitudinal Study of the aged – LEILA 75+*, ponen de manifiesto que los pacientes con DCL progresan con mayor rapidez (31 – 44%) a una demencia; comparado con los sujetos que al inicio del estudio fueron considerados normales (13 – 17%). En este estudio la evolución de los diferentes tipos de DCL transcurrió de la siguiente forma:

- De los pacientes con DCL a (md) que progresaron a demencia, el 100% fue una EA.
- Los pacientes con DCL na (md) desarrollaron con mayor frecuencia una demencia distinta a la EA.
- La tasa de conversión a cualquier tipo de demencia fue superior para el grupo de pacientes con DCL amnésico, en contraposición el porcentaje de pacientes que mejoraron su estado cognitivo fue significativamente superior en los sujetos con DCL no amnésico con afectación de un solo dominio cognitivo⁸⁸.

La controversia sobre el valor pronóstico de los diferentes subtipos de DCL, surge de la mano de otros autores, cuyos resultados son hasta cierto punto discordantes con los comentados previamente. En un estudio prospectivo con seguimiento a más de 3 años, se encontró que el DCL (md) tiene un pronóstico menos favorable que el DCL(a); ya que el DCL (md) podría representar un estadio prodrómico más avanzado de demencia. En este artículo el 54 % de la muestra (22/41 pacientes), con DCL (md) progresaron a una demencia⁸⁹.

DEPRESIÓN.

Los síntomas neuropsiquiátricos son frecuentes en los pacientes con DCL⁹⁰. La prevalencia de estos se estima entre un 43- 59%. La depresión es un síntoma que aparece frecuentemente en los estadios prodrómicos de la EA⁹¹. En nuestro conocimiento existen pocos estudios que evalúen la contribución de la depresión en la conversión a una demencia en pacientes con DCL. Los mecanismos a través de los cuales interviene, están poco dilucidados.

En un estudio prospectivo a tres años, en pacientes con DCL comparado con sujetos normales, se encontró que, en presencia de síntoma neuropsiquiátricos, especialmente la depresión, el riesgo de progresar a una demencia aumentó de forma significativa en aquellos con DCL⁹².

MARCADORES INFLAMATORIOS EN EL DECLIVE COGNITIVO.

Existe evidencia de que la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer no está circunscrita al daño producido dentro de la neurona, sino que incluye fuertes interacciones con ciertos mecanismos inmunológicos cerebrales⁹³.

Las citoquinas son pequeñas proteínas de señalización con un amplio espectro de funciones implicadas en los procesos inflamatorios y en la regulación del sistema inmune⁹⁴. Esto ha motivado que los niveles de citoquinas, sus receptores y otras proteínas asociadas con respuestas inmunes en el plasma o en el LCR de pacientes con EA, sean objeto de investigación, para conocer los mecanismos de neuroinflamación en la demencia o en el contexto del desarrollo de biomarcadores⁹⁵.

Los resultados hasta ahora obtenidos en relación a la regulación de las principales citoquinas en el plasma y en el LCR de pacientes con deterioro cognitivo es confuso. La mayoría de los resultados son contradictorios, esto probablemente sea debido a:

- El escaso número de pacientes incluidos en los estudios.
- Los diferentes métodos de detección utilizados y los diferentes valores absolutos de referencia para un mismo método (ELISA).
- Las diferencias clínicas de los pacientes, por ejemplo el genotipo APOE y las placas de amiloide, que pueden correlacionarse con perfil de las citoquinas expresadas.
- La mayoría de los estudios tienen un corte transversal, y en muy pocos se ha determinado los valores de las citoquinas en distintos estadios de la enfermedad en un mismo paciente^{96,97}.

A continuación detallamos algunos resultados referentes a las principales citoquinas, receptores y proteínas asociadas a la respuesta inmune.

Factor de necrosis tumoral alpha (TNF – α):

Esta probablemente sea la citoquina más estudiada junto a la interleuquina – 6 (IL – 6) y sus resultados son contradictorios. En una revisión en la que se incluyeron 118 artículos encontramos que, en 13 estudios el TNF – α estaba elevado, en 15 no había diferencia en los valores medios entre los casos y controles, y en 5 se encontraban disminuidos. Si se consideran sólo aquellos estudios en los que la determinación del TNF – α se realizó mediante el método de detección ELISA, encontramos que en 4 estudios, el TNF – α estaba aumentado y en 6 no se encontraron variaciones⁹⁵.

Existe evidencia de que en el cerebro de los pacientes con EA se crea un ambiente pro inflamatorio que puede alcanzar proporciones muy patogénicas. **Tarkowski et al**⁹⁸, observa que el riesgo de conversión de DCL a EA es mayor en pacientes con concentraciones elevadas de la citoquina proinflamatoria TNF – α y la disminución en los niveles de la citoquina anti inflamatoria TGF – β .

En relación a los receptores del TNF (sTNF – R1 y sTNF – RII), algunos estudios ponen de manifiesto que su expresión guarda relación con el riesgo de conversión de DCL a EA. Es posible que los individuos en el tercil superior presenten un incremento en el riesgo de desarrollar EA⁹⁹.

Interleuquina 1 β (IL - 1 β):

Esta interleuquina ha sido objeto de estudio frecuentemente en pacientes con EA, sin embargo poco estudiada en pacientes con DCL. De los datos disponibles, encontramos que la IL – 1 β se

encuentra elevada en el 50% de los estudios del LCR en pacientes con EA, mientras que el restante 50% no muestra variaciones significativas. Al igual que ocurre con el FNT – α es probable que ésta interleuquina se encuentra elevada sólo durante algunos estadios específicos del curso de la enfermedad. Uno de los mecanismos que podría dar explicación a la asociación entre los niveles elevados de IL – 1 β y el declive cognitivo es el aumento de la activación de la Caspasa 1, enzima necesaria para la activación de la IL – 1 β de su forma inactiva. Esta enzima se encuentra elevada en el cerebro de los pacientes con DCL y EA¹⁰⁰. Por lo que, se han identificado altas concentraciones de la IL – 1 β en las células de la microglía en pacientes con EA¹⁰¹.

Interleuquina 6 (IL – 6):

La mayor parte de estudios sobre la IL – 6 se han realizado en pacientes con EA, con una frecuencia similar a la del TNF- α . Los resultados al respecto también son contradictorios. En la mayoría de ellos se encuentran elevados ó no se objetivan variaciones en sus concentraciones⁹⁵.

Además se ha descrito, que sus niveles se encuentran elevados en pacientes con EA avanzada¹⁰².

La principal limitación en el análisis de la IL – 6 radica en las amplias variaciones en los valores de la desviación estándar de la media que se encuentran entre el 50 – 100%. En relación a los receptores de la IL – 6 (s IL – 6R) encontramos que éstos, están disminuidos o no muestran variaciones.

Interleuquina 18 (IL – 18):

Las concentraciones de IL – 18 permanecen sin variaciones en la mayor parte de estudios realizados en el plasma de pacientes con DCL y EA, sin embargo en algunos se identifica una tendencia a encontrarse elevados¹⁰³.

Un estudio prospectivo mostró que los niveles de IL – 18 se encontraban elevados en los primeros estadios del declive cognitivo, pero éstos disminuían igualándose con los controles en los estadios más avanzados de la enfermedad. En este contexto la IL – 18 podría ser un marcador significativo útil en la monitorización de la progresión de la EA¹⁰⁴.

CCL2/MCP – 1:

La CCL2/MCP – 1 se ha analizado en el plasma de pacientes con DCL y EA, y aunque los resultados nuevamente son controvertidos, varios de los estudios indican que la misma se encuentra elevada en el LCR de pacientes con DCL y EA. En relación al plasma encontramos que existen pocas variaciones en los niveles de CCL2/MCP – 1 en comparación con los controles. Un estudio que dividió a los pacientes según el estadio de la enfermedad en leve, moderada y grave, puso de manifiesto que los niveles de CCL2/MCP – 1 eran significativamente superiores en los estadios leve y moderado de la EA, en comparación con el estadio más avanzado de la enfermedad¹⁰⁵.

CXCL10/IP - 10:

En relación a esta proteína encontramos que se encuentra frecuentemente elevada en el LCR de paciente con DCL. Tras la progresión desde el DCL a EA, los niveles en LCR descienden nuevamente, correlacionándose con el curso evolutivo de la enfermedad, con las puntuaciones en el MMSE y el declive cognitivo. Por el contrario los niveles en plasma parecen no mostrar cambios en pacientes con EA¹⁰⁶.

Proteínas asociadas a la Inflamación. Alfa - 1 - antitripsina (ACT):

Esta proteína ha sido ampliamente estudiada en pacientes con EA, mediante el método de detección ELISA, por el contrario, son pocos los estudios en pacientes con DCL. Aproximadamente el 50% de los estudios analizados en una revisión sistemática⁹⁵, describen un aumento de las concentraciones de ACT en pacientes con EA, mientras que en el restante 50% de los estudios, la ACT no mostró variaciones significativas cuando se comparó con el LCR de los controles. Se ha descrito que la ACT podría tener una correlación positiva débil con la progresión de la EA¹⁰⁷.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

La demencia es un síndrome que incluye un conjunto heterogéneo de enfermedades, siendo la EA, la demencia mixta y la demencia vascular las más frecuentes. La etiopatogenia de estos procesos no es conocida completamente y probablemente comporta mecanismos que se solapan entre ellos.

La hipótesis que planteamos para el desarrollo de ésta tesis, consiste en que la interacción de diversos factores entre los que se incluyen varios FRV, la ACS, las LNV y la inflamación subclínica ejercerían un efecto significativo sobre la cognición, aumentando el riesgo de presentar un declive cognitivo que desemboca en una demencia.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Determinar el porcentaje de pacientes que convierten a demencia después de tres años de seguimiento.
2. Estimar la tasa de conversión anual a demencia.
3. Analizar la influencia de los FRV clásicos en la progresión del DCL a demencia.
4. Investigar la influencia de la ACS en la progresión del DCL a demencia.
5. Determinar la influencia de las LNV (hiperintensidades e infartos silentes) en los pacientes que convierten a demencia.
6. Analizar la influencia de los marcadores de inflamación subclínica en la progresión del DCL a demencia.

OBJETIVOS

MÉTODOS:

DISEÑO: Estudio observacional prospectivo de cohorte clínica.

SUJETOS, PERIODO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO: Pacientes definidos como casos (sujetos con DCL) participantes en el PS09/00727 (Influencia de marcadores de inflamación, aterosclerosis subclínica y lesiones silentes en la neuroimagen cerebral en la relación entre el síndrome metabólico y el deterioro cognitivo leve), mayores de 65 años evaluados consecutivamente entre marzo de 2010 y septiembre de 2012, y que firmaron el consentimiento informado incluido en el Apéndice.

Para ser incluido en ese proyecto se consideraron:

1) *Criterios de inclusión:* pacientes consecutivos, de edad igual o mayor a 65 años, atendidos en una consulta especializada de deterioro cognitivo, diagnosticados de un síndrome de Deterioro Cognitivo Leve en base a los siguientes criterios:

- a) Quejas cognitivas comunicadas por el sujeto o un informante.
- b) Que representan un declive respecto a las capacidades previas del sujeto.
- c) Demostración de la alteración cognitiva mediante test cognitivos que evalúen la memoria y otros dominios.
- d) Que esta alteración cognitiva no causa una afectación funcional relevante en las AVD, y
- e) Ausencia de demencia.

2) *Criterios de exclusión:* pacientes portadores de marcapasos o con antecedentes de cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica o ictus de cualquier tipo, TCE con alteración de la conciencia, enfermedades neurológicas con potencial afectación de la cognición, depresión grave (GDS \geq 10), enfermedad maligna y estados potencialmente inflamatorios o autoinmunes.

PROTOCOLO DE EVALUACIÓN.

EVALUACIÓN CLÍNICA INICIAL:

Los sujetos incluidos en el estudio en la **visita basal** fueron evaluados por el equipo investigador, dirigido por el Dr. Ignacio Casado Naranjo, autor de la tesis doctoral "Análisis de marcadores de inflamación y arterioesclerosis carotídea subclínica en la relación entre el síndrome metabólico y el deterioro cognitivo ligero" defendida en la Universidad de Extremadura en octubre de 2014 y del que formó parte D. Raúl Romero Sevilla, autor de esta tesis doctoral, que se corresponde con el estudio prospectivo de esta cohorte de pacientes.

A todos ellos se les realizó una valoración basal que incluyó: evaluación clínica, neuropsicológica y funcional, determinaciones analíticas, ecografía doppler-dúplex de troncos supraaórticos y resonancia magnética cerebral (RMN).

Todos los participantes firmaron un consentimiento informado (Anexo 1) y el protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres.

EVALUACIÓN CLÍNICA BASAL

Se registraron las siguientes variables:

Datos demográficos:

- Edad y sexo.
- Nivel educativo: 1. Analfabeto, 2. Letrado sin estudios, 3. Estudios primarios, 4. Bachiller, 5. Universitario (1-3 = \leq 6 años; 4-5 = $>$ 6 años),
- Actividad física: $<$ 2 días por semana / $>$ 2 días por semana.

Antropometría y medida de la presión arterial:

- Peso, talla, índice de masa corporal (IMC).
- Perímetro abdominal: La medición se efectuó con el sujeto de pie, en

el punto medio entre el reborde costal inferior y la cresta ilíaca, sin comprimir la piel con la cinta de medida y efectuando la lectura al final de una espiración normal.

- **Presión arterial:** La medida se realizó con un esfigmomanómetro digital homologado (EDAN M8) siguiendo las directrices establecidas por el Joint National Committee 7157. Se realizaron dos mediciones de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) en ambos brazos registrándose los valores de la última toma.

Antecedentes clínicos:

- Hipertensión arterial: PAS \geq 140 mm Hg y/o PAD \geq 90 mm Hg y/o tratamiento antihipertensivo.
- Hiperlipidemia: colesterol plasmático total > 200 mg/dl y/o triglicéridos > 150 mg/dl y/o empleo de estatinas o fibratos.
- Diabetes: antecedente clínico, glucemia en ayunas > 126 mg/dl o tratamiento antidiabético.
- Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva de sueño (SAHOS): antecedente clínico o tratamiento con CPAP.
- Fibrilación auricular: antecedente clínico, detección.
- Tabaquismo activo.
- Consumo alcohol: > 2 unidades/día.
- Depresión: antecedente clínico y/o puntuación entre 6-9 puntos EDG. Tratamiento antidepressivo.

Evaluación neuropsicológica y funcional: Incluyó la realización de un MMSE¹⁰⁸, como test de evaluación del estado cognitivo general del sujeto que fue realizado por un único miembro del equipo investigador durante la evaluación clínica del sujeto.

Una neuropsicóloga certificada, ciega a los datos clínicos realizó una evaluación neuropsicológica y funcional utilizando diversos test para el examen de los siguientes dominios cognitivos:

1. Memoria verbal episódica (Free and cued selective reminded Test) ¹⁰⁹. (Anexo 2)
2. Atención y funciones ejecutivas [Symbol Digit Modalities Test (SDMT) ¹¹⁰. (Anexo 3)
3. Lenguaje [fluencia verbal (palabras con P y sin E), fluencia semántica (animales) Test Barcelona Peña-Casanova].
4. Función visoespacial y praxias constructivas (Figura compleja de Rey-Osterrieth, copia y memoria). (Anexo 4)

Para cada test se dispone de detalles sobre su aplicación y datos normativos por edad y nivel educativo para la población española^{111, 112, 113}. Se consideró que el dominio cognitivo explorado estaba alterado si la puntuación obtenida en el test era inferior a 1.5 DS respecto a los valores normales ajustados por edad y nivel educativo.

Según los resultados obtenidos en los test realizados, clasificamos el DCL en DCL amnésico de dominio único (DCLa) o DCL amnésico múltiples dominios (DCLa md). Al no observarse diferencias estadísticamente entre ambos subtipos de DCL respecto a las variables analizadas en este estudio, se analizaron los datos de ambos subtipos como un grupo único.

La presencia de depresión se evaluó mediante la versión de 15-item de la escala de depresión geriátrica¹¹⁴. La capacidad funcional se determinó mediante el *Functional Activities Questionary* (FAQ). ¹¹⁵ (Anexo 5)

Determinaciones analíticas.

Se obtuvieron muestras de sangre y orina, estando el sujeto en ayunas en la mañana del día en que se realizó el estudio ecográfico. La metodología empleada para la determinación de los siguientes parámetros bioquímicos fue: glucemia (hesoquinasa, enzimático), urea (ureasa,

enzimático), creatinina ácido pícrico, colorimetría), triglicéridos (enzimático, colorimetría), colesterol total (CT) y HDL (colecosterolerasa, enzimático), LDL (calculado mediante fórmula: $LDL = CT - HDL - TG/5$) y microalbuminuria (inmunoturbidimetría), todos ellos mediante kits de laboratorios Roche.

Las determinaciones de vitamina B12, ácido fólico, TSH y T4 se realizaron mediante técnica de inmunoensayo ECLIA (electro quimioluminiscencia) en inmunoanalizador Elecsys de laboratorios Roche).

Los niveles de homocisteína se determinaron en el plasma obtenido por procedimiento estándar mediante quimioluminiscencia en analizador IMMULITE 2000 (Siemens).

La determinación de lipoproteína A (Lpa), cistatina C y prealbumina se realizó mediante nefelometría (BNII. Siemens). Los marcadores inflamatorios VSG y fibrinógeno se realizaron a través de los kit comerciales habituales. La determinación de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs) se realizó mediante nefelometría. La determinación de $\alpha 1$ anticimotripsina (ACT) se realizó mediante ELISA (MyBiosource). La determinación de $TNF\alpha$, citocinas inflamatorias IL-1 e IL-6 y citosinas antiinflamatorias IL-4 e IL-10 se efectuó mediante citometría de flujo (eBioscience).

Genotipado APOE.

Se realizó utilizando la técnica de hibridación genómica mediante el kit Alzheimer's Strip Assay, (Vienna Lab).

Ecografía dúplex-doppler carotídeo:

La exploración ecográfica fue realizada por un único neurólogo acreditado en neurosonología y desconocedor de las características clínicas del sujeto, con un equipo dúplex-doppler color

Philips modelo HD 11 provisto de un transductor de alta resolución L12-3 para estudios vasculares con rango de frecuencias de 3 a 12 megahercios.

La resolución axial fue de 0,1 mm para la imagen en tiempo real. El territorio carotídeo se evaluó en cortes longitudinales y transversales con rotación de la cabeza 45° hacia el lado contralateral al explorado y con el cuello en situación neutra y en dirección anteroposterior. Las imágenes seleccionadas se guardaron en un soporte magnético.

A partir de 3 mediciones en tramos de 10 mm en carótida común (1 cm proximal al bulbo carotideo), bifurcación/bulbo (1-2 cm) y carótida interna (1 cm distal a la bifurcación) en ambas arterias carótidas, se determinó el GIM medio¹⁶¹, mediante el software QLAB (Philips) (Anexo 2). Las placas se definieron como engrosamientos focales del GIM con una altura $\geq 1,5$ mm o superior al 50% del GIM adyacente.

Resonancia magnética cerebral:

Se utilizó un equipo Philips Gyroscan NT 10 de 1.0 Tesla con antena específica (head coil). Se realizaron las siguientes secuencias: T2 y DP (TR 2459 milisegundos (msg), TE 20 y 90 msg); T2 sagital (TR 4326 msg., TE 130 msg), T1 coronal (TR 539 msg, TE 15msg) y FLAIR coronal (TR 11.000 msg; TE 140 msg). El espesor del corte fue de 6 mm en todas las secuencias. Un neuroradiólogo ajeno a las características clínicas del sujeto evaluó la presencia de HSB utilizando la escala Age Related White Matter Changes (ARWMC) ¹¹⁶, e infartos cerebrales silentes, definidos por la presencia de una lesión focal ≥ 3 mm de diámetro hiperintensa en las imágenes potenciadas en T2 e hipointensa en las imágenes potenciadas en T1¹¹⁷.

Para facilitar el análisis de los datos se agruparon las puntuaciones 2 y 3 de la escala ARWMC en una sola categoría.

En el Anexo 6 se muestra la escala ARWMC y ejemplos de puntuación.

PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO

Cada 6 meses y durante tres años consecutivos se les realizó una evaluación clínica y neuropsicológica, que incluyó el registro de las siguientes variables:

Valoración clínica:

- Conversión a algún tipo de demencia: Para el diagnóstico de demencia se utilizaran los criterios del DSM IV.
 - EA probable. ¹¹⁸
 - Demencia vascular probable. ¹¹⁹
 - EA probable con enfermedad cerebrovascular (demencia mixta). ¹²⁰

Valoración neuropsicológica:

- En la consulta de seguimiento se aplicaron la siguiente batería neuropsicológica: MMSE, Test de Memoria Verbal [episódica, intencional]. El Symbol Digit Modalities Test [SDMT]. Prueba de evocación categorial, y la escala Neuropsicológica mínima para Demencias. (Anexo 7)

ANALISIS ESTADISTICO.

Las variables cuantitativas se expresan por la media y la desviación típica o la mediana y el rango intercuartílico según la normalidad de la distribución. Las variables categóricas se presentan con su frecuencia absoluta y relativa. Se utilizó el test de Kolmogorov –smirnov para determinar si la muestra seguía una distribución normal. Para el contraste de hipótesis de variables cualitativas se realizó mediante la prueba de Chi- cuadrado.

Para las variables cuantitativas se aplicó la t de Student o la U Mann-Whitney según la normalidad. Se creó un modelo de regresión logística univariante para determinar aquellos factores asociados con la conversión del DCL a demencia. Se realizaron distintos modelos de

MÉTODOS

regresión logística binaria para determinar los factores asociados con la conversión del deterioro cognitivo leve a demencia, incluyendo en el análisis multivariante aquellos factores asociados en el análisis univariante, con la variable dependiente con un valor de $p < 0,20$. Las variables que mantuvieron el nivel de asociación ($p < 0,20$) permanecieron en el modelo.

Se consideró la asociación estadística para un valor de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete informático SPSS versión 17.

RESULTADOS

Conversión global a una demencia. Tasa anual de conversión.

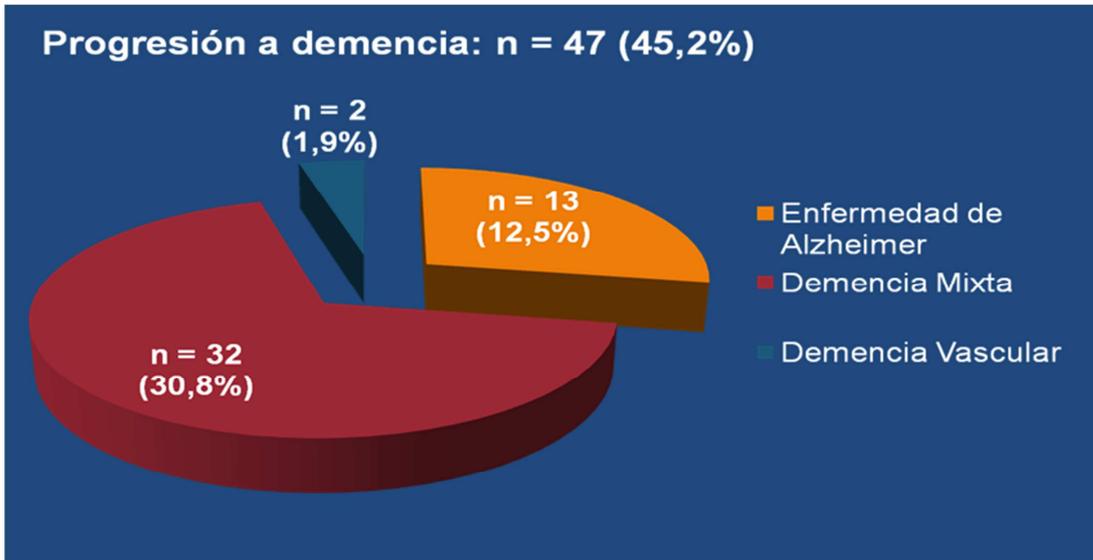
La muestra del estudio la constituyeron 105 sujetos incluidos consecutivamente entre marzo de 2010 y septiembre de 2012. De ellos 24 presentaban un DCL(a) y 81 un DCL a (md). Tras 3,09 (2 – 3,79) años de seguimiento, 47 (44,76%) pacientes progresaron a una demencia. 55 (52,8%) sujetos permanecieron estables durante los tres años de seguimiento, mientras que 2 (1,9%) revirtieron a la normalidad. La tasa de progresión a demencia por año de seguimiento se muestra en la **Tabla N. 1**. La tasa de progresión anual a demencia fue del 17,8 %. Durante el primer año de seguimiento hubo un caso perdido y 3 éxitus en el segundo año.

Tabla 1: Tasa de progresión a demencia por año de seguimiento.

Tiempo	Nº riesgo (N)	Incidencia. Casos de demencia* (N, %)	Pérdidas (N)
Basal	105	-	-
1 año	98	6 (5,7)	1
2 años	80	15 (15,3)	3 (Éxitus)
3 años	54	26 (32,5)	

De los pacientes que convirtieron a demencia 32 (30,8%) lo hicieron a una Demencia Mixta, 13 (12,5%) convirtieron a una Enfermedad de Alzheimer y solo 2 pacientes (1,9%) cumplían criterios de Demencia Vasculare. **Figura N. 1**.

Figura N. 1: Progresión según el tipo de demencia.



El 50% (n=12) de los pacientes con DCL(a) y el 43,8% (n= 35) con DCL (md) progresaron a una demencia, $p= 0,589$. No encontramos diferencias significativas entre la progresión según el tipo de DCL y la conversión a EA o Demencia Mixta. **Tabla N. 2**

Tabla N.2: Relación entre el subtipo de DCL y la progresión a EA y D. Mixta.

Subtipo de DCL	Tipo de demencia (Estado actual)		Total
	EA	D. Mixta	
DCL amnésico (N,%)	2 (18,2)	9 (81,8)	11 (100)
DCL multidominio (N,%)	11 (32,4)	23 (67,6)	34 (100)
Total (N,%)	13 (28,9)	32 (71,1)	45 (100)

VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.

Las variables demográficas y clínicas basales de la cohorte se recogen en la **tabla N. 3**. La edad media de la muestra fue de $77,5 \pm 4,6$ años. El 54,3% de los pacientes eran mujeres. En relación al nivel educativo encontramos que el 55,2% (n= 58), tenían estudios iguales o menores a 6 años. En relación a las principales características clínicas destacamos que la mayoría de los pacientes eran hipertensos (n=86; 81,9%). Solo el 32,3% (n=34) de la muestra, eran portadores del alelo APOE ϵ 4. La puntuación media en el MMSE fue de $25,5 \pm 1,4$ puntos. Los niveles medios de glucemia, creatinina, colesterol total, homocisteina y microalbuminuria se encontraban dentro de la normalidad.

**Tabla 3. Características basales de la muestra
105pacientes con DCL. Periodo de seguimiento 3,09 (2-3,79)**

Factores demográficos		Ecografía carotídea de alta resolución	
Edad, (m, DE)	77,5 (4,6)	GIM* (m, DE)	1,032 (0,27)
Mujeres, N(%)	57 (54,3)	Datos de Laboratorio	
Nivel educativo, (≤ 6 años), N(%)	58 (55,2)		
Actividad física (≥ 2 días/semana, N(%)	46 (43,8)	Glucemia**	107,13 (25,60)
Características Clínicas		HbA1C (%)	6,05 (0,91)
IMC (m, DE)	28,4 (4,0)	Creatinina**	0,915 (0,249)
Hipertensión, N(%)	86 (81,9)	Urea**	47,72 (15,36)
Hiperlipidemia, N(%)	52 (49,5)	Colesterol**	197,66 (34,53)
Diabetes, N(%)	25 (23,8)	HDL**	60,95 (16,67)
Síndrome metabólico, N(%)	41 (39)	LDL**	117,75 (31,11)
Fibrilación auricular, N(%)	13 (2,4)	LPa**	27,14 (24,55)
SAHOS, N(%)	6 (5,7)	Homocisteina***	17,61 (7,21)
APO E ϵ 4, N(%)	34 (32,3)	Prealbúmina**	27,19 (9,05)
Valoración Neuropsicológica		Cistatina C**	0,94 (0,31)
MMSE, (m, DE)	25,5 \pm 1,4	Microalbuminuria**	13,94 (21,01)
Subtipo de DCL			
Amnésico dominio único N(%)	21 (20)		
Amnésico múltiples dominios, N(%)	84 (80)		
		* mm	** mg/dl
		*** μ mol/l	

Características basales en relación con la progresión a demencia.

En la **Tabla N. 4** se recogen las características basales en relación a la progresión a una demencia.

En relación a las variables demográficas, y las principales variables clínicas incluidas en el estudio encontramos que los pacientes que no progresaron a una demencia realizan ejercicio físico con mayor frecuencia, en comparación con lo que sí convirtieron a demencia. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en las restantes variables exploradas.

La **Tabla N. 5** muestra las variaciones analíticas en relación a los pacientes que convirtieron y los que no convirtieron a una demencia.

En ella destacamos que los niveles de colesterol total y el colesterol de baja densidad (LDL) fueron significativamente superiores en los pacientes con DCL que progresaron a una demencia. Por el contrario los pacientes que continuaron estables presentaron niveles más elevados de Cistatina – C $1,02 \pm 0,4$; $p= 0,006$. No encontramos diferencias significativas en los niveles de HbA1C, homocisteína, pre-albúmina y microalbuminuria.

Tabla N.4: Características basales en relación con la progresión a demencia.

Características basales		Conversión de DCL a Demencia		
		SI (n=47)	No (n=57)	Valor p
Edad media (m, DE)		77,8 ± 4,3	77,4 ± 4,7	0,733
Sexo	Hombres (N, %)	21 (44,7)	27 (47,4)	0,784
	Mujeres (N, %)	26 (55,3)	30 (52,6)	
Escolaridad > 6 años (N, %)		22 (46,8)	25 (43,9)	0,764
Ejercicio frecuente (N, %)		16 (34)	29 (50,9)	0,08
Hipertensión Arterial (N, %)		36 (76,6)	49 (86)	0,218
Diabetes Mellitus (N, %)		7 (14,9)	17 (29,8)	0,07
Dislipemia (N, %)		20 (42,6)	32 (56,1)	0,168
Fibrilación Auricular (N, %)		5 (10,6)	8 (14,0)	0,602
SAOS (N,%)		3 (6,4)	3 (5,3)	0,807
Depresión (N,%)		11 (23,4)	8 (14)	0,218
Tabaquismo (N, %)		1 (2,1)	2 (3,6)	0,664
Alcoholismo (N, %)		12 (25,5)	10 (17,5)	0,321
Síndrome Metabólico (N, %)		15 (31,9)	25 (43,9)	0,213
IMC (m, DE)		27,8 ± 3,6	28,9 ± 4,4	0,171

Tabla N. 5: Datos de laboratorio y su relación con la progresión a demencia.

Datos de Laboratorio	Convierten (N=47)	No convierten (N=57)	Valor <i>p</i>
HbA1C (m, DE)	5,9 ± 0,7	6,1 ± 1,0	0,250
Creatinina* (m, DE)	0,18 ± 0,03	0,28 ± ,03	0,09
Colesterol Total* (m, DE)	206,3 ± 33,5	189,7 ± 33,8	0,014
Colesterol LDL* (m, DE)	125,8 ± 29,1	110,2 ± 30,8	0,010
Colesterol HDL* (m, DE)	61,9 ± 17,2	60,5 ± 16,1	0,674
Lpa**(m, DE)	23,6 ± 3,5	24,6 ± 3,25	0,745
Homocisteina* (m, DE)	16,3 ± 4,9	18,8 ± 8,5	0,073
Prealbúmina* (m, DE)	25,6 ± 7,2	28,3 ± 10,3	0,172
Cistatina* (m, DE)	0,85 ± 0,21	1,02 ± 0,4	0,006
Microalbuminuria* (m, DE)	14,05 ± 19,5	13,91 ± 22,5	0,974
ACT(*) ***(m, DE)	486 ± 169	400,1 ± 163	0,012
*mg/dl **Lpa: Lipoproteína A, *** ACT: Alfa - 1 – antiqumotripsina.			

Ateromatosis carotidea subclínica y el declive cognitivo.

El GIM medio de la muestra del estudio fue de $1,032 \pm 0,27$. En los pacientes que progresaron a demencia encontramos un valor medio del GIM de $1,0244 \pm 0,27$ y de $1,0320 \pm 0,27$; $p= 0,875$ en los que continuaron estables. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en relación al subtipo de DCL ni al tipo de demencia a la que progresaron nuestros pacientes.

Tabla N. 6

Tabla N.6: Relación entre la ateromatosis carotidea subclínica y la progresión a demencia.

Variable	Progresión a Demencia		Sub tipo de DCL		Tipo de Demencia	
	Convierten N=47	No convierten n=57	Amnésico n=24	Multidominio n=80	EA n=13	D. Mixta n=32
GIM (m, DE)	$1,0244 \pm 0,27$	$1,0320 \pm 0,27$	$1,0062 \pm 0,28$	$1,0358 \pm 0,26$	$1,0046 \pm 0,38$	$1,0293 \pm 0,21$
Valor p	0,875		0,640		0,876	

Lesiones de naturaleza vascular y la progresión a demencia.

Entre los hallazgos más destacados en los estudios de imagen mediante RM cerebral encontramos, que las HSB pv, HSB sc y los infartos silentes fueron altamente prevalentes en los pacientes con DCL, **Tabla N.7**. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de las distintas lesiones de naturaleza vascular entre los pacientes que convirtieron a demencia y aquellos que continuaron estables tras 3 años de seguimiento. **Tabla N.8**

Tras realizar los análisis univariantes en relación a la presencia de LNV y el riesgo de convertir a demencia encontramos que durante el primer año de evolución la presencia de HSB sc aumentó de forma significativa el riesgo de progresar a una demencia en 5,854 (1,008 – 33,846). No encontramos asociación estadísticamente significativa para las HSB pv e infartos silentes.

En el segundo año de evolución encontramos que las HSB pv incrementaban la probabilidad de convertir a demencia [OR 3,130 (1,098 – 8,922)]. En línea con estos resultados, las HSB sc aumentan el riesgo de progresión a una demencia [3,561 (1,227 – 10,334)] y los infartos silentes lo hacen con un OR de 4,308 (1,480 – 12,500). Para el tercer año de evolución la presencia de LNV no supone un aumento en el riesgo de convertir a demencia. **Tabla N. 9**

Tabla N.7: Prevalencia de lesiones de naturaleza vascular en la RM cerebral de pacientes con DCL.

SUBTIPO DE DCL		
Amnésico dominio único, N (%)		21 (20)
Amnésico múltiples dominios, N (%)		84 (80)
HSB _{PV} , N (%)	0-1	58 (55,2)
	2-3	47 (44,8)
HSB _{SC} , N (%)	0-1	76 (72,4)
	2-3	29 (27,6)
Infartos silentes, N (%)		32 (30,5)
Seguimiento (años) [Mediana (RI)]		3.09 (2-3,79)

Tabla N. 8: Relación entre las LNV y la progresión a demencia.

Variable	Conversión (n=47)	No conversión (n=57)	Valor p
DCL a, n (%)	12 (25.5)	12 (21.1)	0.589
DCL a md, n (%)	35 (74.5)	45 (78.9)	
HSB _{pv} ≥ 2, n (%)	23 (48.9)	23 (40.4)	0.380
HSB _{sc} ≥ 2, n (%)	13 (27.4)	16 (28.1)	0.963
Infartos silentes, n (%)	15 (31.9)	16 (28.1)	0.670

Tabla N.9 Riesgo de progresión a demencia en relación a la presencia de LNV.

Variable	Conversión	Progresión 1 a.	Progresión 2 a.	Progresión 3 a.
HSB _{pv} (OR)	1.417 (0.650-3.088)	1.279 (0.246-6.655)	3.130 (1.098-8.922)	1,437 (0,497-4,157)
HSB _{sc} (OR)	0.980 (0.414-2.319)	5.854 (1.008-33.846)	3.561 (1.227-10.334)	2,167 (0,543-8,645)
Infartos silentes (OR)	1-201 (0.517-2.790)	2.500 (0.476-13.138)	4.308 (1.480-12.500)	1,875 (0,534-6,581)

Los pacientes con LSBS (2-3) e infartos silentes convirtieron antes a una demencia. **Figura N.2a y 2b.**

Figura 2a. Tiempo de conversión a una demencia en relación a la presencia de LNV (Infartos silentes).

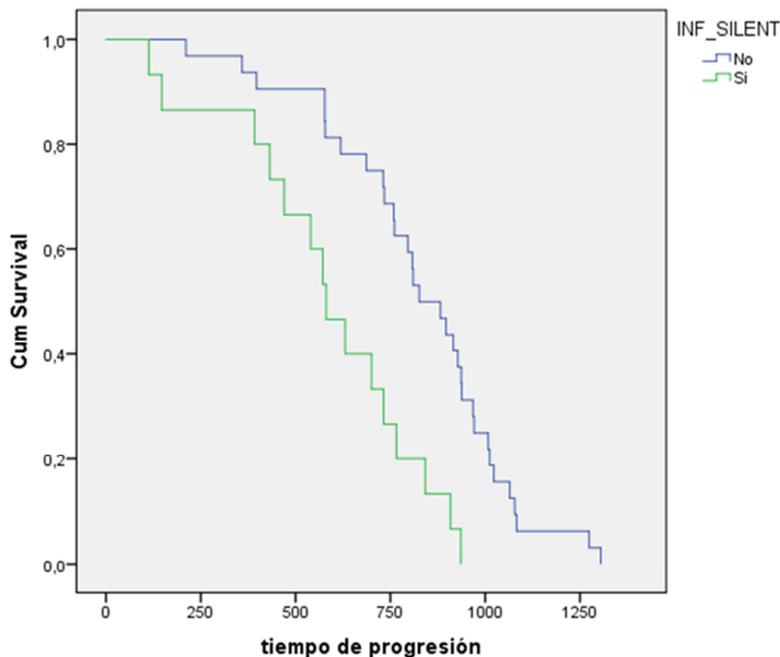
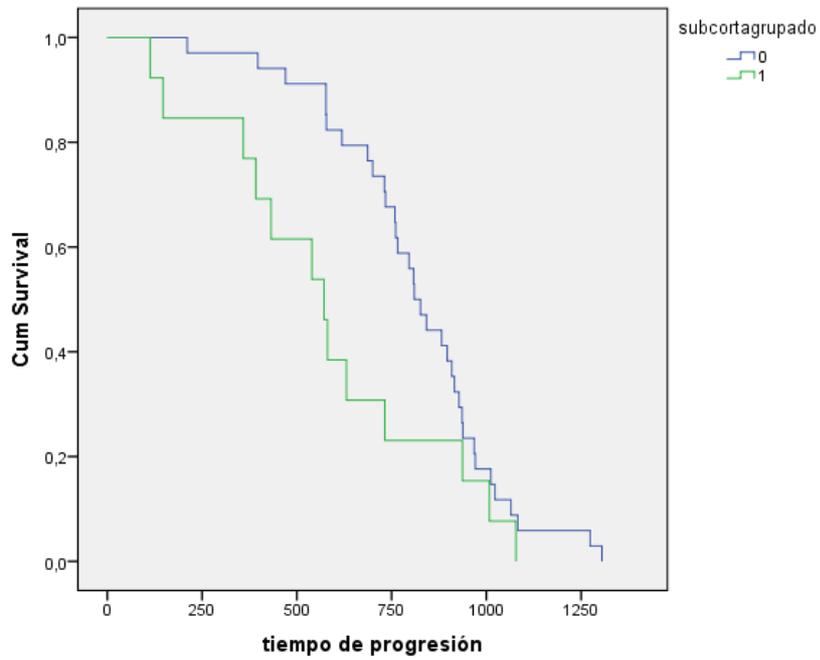


Figura 2b. Tiempo de conversión a una demencia en relación a la presencia de LNV (HSB sc).



Factores inflamatorios y la progresión a demencia.

Entre los factores inflamatorios estudiados encontramos que la alfa 1 antitripsina (ACT) fue significativamente superior en los pacientes que convirtieron a demencia ($p=0,023$); mientras que los niveles de IL-10 fueron significativamente mayores en los que no progresaron a demencia ($p=0,04$). Los valores de la IL-4 e IL-6 mostraron una tendencia a ser superiores en los pacientes que no desarrollaron demencia ($p=0,05$). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en relación a los niveles de VSG, Lpa, PCR, IL - 1 y TNF. Tabla N. 10

Tabla N. 10: Marcadores inflamatorios y el riesgo de progresión a una demencia.

Marcador Inflamatorio	Progresión a Demencia		Valor p
	Convierten N= 49	No convierten N=56	
VSG	23,96 ± 19,4	21,23 ± 15,3	0,425
PCR	3,32 ± 3,2	3,35 ± 4,2	0,963
Fibrinógeno	414, 04 ± 81,8	406,21 ± 75,2	0,616
ACT	486,45 ± 169,18	400,91 ± 163,03	0,012
TNF - α	15,68 ± 46,9	116,06 ± 459,6	0,148
IL - 1	40,52 ± 181,4	80,44 ± 40,5	0,324
IL - 4	23,46 ± 54,4	149,04 ± 459,9	0,05
IL - 6	0,42 ± 2,85	6,65 ± 23,3	0,05
IL - 10	6,69 ± 18,1	32,54 ± 89,6	0,04
Datos expresados en medias y desviación estándar.			

Así mismo, no encontramos diferencias significativas en los distintos marcadores inflamatorios analizados y el subtipo de deterioro cognitivo, fuese este amnésico o multidominio. **Tabla N. 11**

Tabla N. 11: Marcadores inflamatorios en relación al subtipo de DCL.

Marcadores Inflamatorios	Subtipo de DCL		Valor <i>p</i>
	Amnésico N= 10	Multidominio N=35	
ACT	432,26 ± 160,0	441,65 ± 174,5	0,815
TNF - α	17,83 ± 36,3	14,90 ± 19,1	0,833
IL - 1	2,15 ± 7,4	54,48 ± 210,9	0,165
IL - 4	19,1 ± 58,5	25,02 ± 53,7	0,766
IL - 6	7,35 ± 30,7	2,74 ± 10,72	0,266
IL - 10	5,01 ± 74,9	7,30 ± 19,3	0,678

En relación a los niveles de los distintos marcadores inflamatorios analizados y el tipo de demencia a la que progresaron nuestros pacientes, encontramos que los pacientes que convirtieron a una demencia mixta presentaban niveles superiores de IL - 4 en comparación con los que progresaron a una EA. $31,54 \pm 63,6$ vs. $4,43 \pm 12,9$; $p= 0,03$. Tabla N. 12

Tabla N. 12: Marcadores inflamatorios en relación al tipo de demencia.

Marcador inflamatorio	Tipo de Demencia		Valor <i>p</i>
	E. Alzheimer N=13	D. Mixta N=32	
ACT	435 ± 168	425 ± 156	0,705
TNF - α	3,88 ± 11,8	21,26 ± 55,5	0,108
IL - 1	2,35 ± 8,1	57,91 ± 217,4	0,166
IL - 4	4,43 ± 12,9	31,54 ± 63,6	0,03
IL - 6	4,25 ± 20,7	6,21 ± 9,67	0,356
IL - 10	4,32 ± 52,9	6,28 ±	0,542

Análisis univariantes y modelos multivariante.

Tras realizar los análisis univariantes para cada una de las variables incluidas en nuestro estudio, encontramos que el colesterol total aumentó de forma significativa el riesgo de progresar a una demencia, OR 1,015 (1,003 - 1,028), así mismo el C- LDL lo hizo con un OR de 1,018(1,004 - 1,032). **Tabla N. 13 y Tabla N. 14**

Tabla N. 13: Análisis univariante FNV y la progresión a una demencia.

Factor de Riesgo	Conversión de DCL a Demencia	
	Análisis Univariante	
	OR	IC al 95%
Edad	1,015	(0,932-1,106)
Sexo	1,061	(0,693-1,626)
Escolaridad ≥6 años	1,126	(0,518 – 2447)
Ejercicio frecuente	1,478	(0,931-2,346)
Hipertensión Arterial	1,367	(0,866-2,158)
Diabetes Mellitus	1,714	(0,885- 3,320)
Dislipemia	1,350	(0,876-2,079)
Fibrilación Auricular	1,200	(0,583-2,472)
SAOS	0,898	(0,392-2,059)
Depresión	0,732	(0,463-1,155)
Tabaquismo	1,380	(0,275-6,934)
Alcoholismo	0,783	(0,496-1,235)
Síndrome Metabólico	1,333	(0,834-2,131)
IMC	0,933	(0,844-1,031)

Tabla N. 14: Análisis univariante FNV y la progresión a una demencia. Datos de laboratorio y neurosonología.

 Datos de Laboratorio		
Glucosa	0,990	(0,974-1,006)
Creatinina	0,232	(0,040-1,343)
Urea	1,011	(0,985-1,037)
Colesterol Total	1,015	(1,003-1,028)
Colesterol - LDL	1,018	(1,004-1,032)
Colesterol - HDL	1,005	(0,982-1,029)
Triglicéridos	1,000	(0,994-1,006)
Lipoproteína a	0,997	(0,981-1,014)
Fibrinógeno	1,001	(0,996-1,006)
TSH	0,948	(0,723-1,243)
T4	0,645	(0,221-1,885)
Vitamina B12	1,001	(0,999-1,002)
Ac. Fólico	1,035	(0,932-1,149)
Homocisteína	0,942	(0,881-1,008)
Microalbuminuria	1,000	(0,982-1,019)
Pre albúmina	0,967	(0,920-1,016)
HbA1C	0,756	(0,469-1,220)
GIM	0,890	(0,210-3,765)

Modelos de regresión logística multivariante.

FRV en la conversión del DCL a Demencia.

- Se construyeron cinco modelos multivariantes:
 - **Modelo 1:** HTA, DM, DLP, Depresión, Ejercicio, GIM, IMC, Niveles de Creatinina, Colesterol total, CT – LDL, Homocisteina, Prealbúmina, Hb1AC, Cistatina – C y ACT.
 - **Modelo 2:** (Variables clínicas): HTA, DM, DLP, Depresión, Ejercicio, GIM, IMC,
 - **Modelo 3:** (Datos de laboratorio): Niveles de Creatinina, Colesterol total*, CT – LDL*, Homocisteina, Prealbúmina, Hb1AC, Cistatina – C, ACT.
 - **Modelo 4:** (Marcadores inflamatorios): ACT, TNF – α , IL – 1, IL – 4, IL – 6, IL – 10, VSG, PCR.
 - **Modelo 5:** Marcadores inflamatorios ajustados por edad, sexo y actividad física.

Tras la agrupación en los modelos antes descritos y el ajuste correspondiente encontramos que el colesterol total, el colesterol LDL, la Cistatina – C y la ACT) están implicados en la conversión del DCL a Demencia, por ser éstas las únicas variables que sostuvieron la significación estadística hasta el final del modelo. **Tabla N. 15**

Tabla N. 15: Modelos multivariantes. FNV y la progresión a una demencia.

	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
HTA	0,544 (0,171 – 1,736) <i>p</i> = 0,304	0,746 (0,243 – 2,291) <i>p</i> = 0,609	X
DM	0,616 (0,199 – 1,905) <i>p</i> = 0,400	0,395 (0,145 – 1,072) <i>p</i> = 0,068	X
DLP	0,809 (0,294 – 2,227) <i>p</i> = 0,682	0,737 (0,314 – 1,728) <i>p</i> = 0,483	X
Depresión	1,633 (0,515 – 5,181) <i>P</i> = 0,405	2,107 (0,714 – 6,216) <i>p</i> = 0,177	X
Ejercicio	0,515 (0,212 -1,254) <i>P</i> = 0,144	0,480 (0,213 – 1,081) <i>p</i> = 0,076	X
GIM	0,478 (0,062 – 3,671) <i>p</i> = 0,478	1,026 (0,223 – 4,716) <i>p</i> = 0,974	X
IMC	0,920 (0,823 – 1,029) <i>p</i> = 0,147	0,923 (0,830 – 1,027) <i>p</i> = 1,140	X
Creatinina	0,835 (0,078 – 8,936) <i>p</i> = 0,882	X	0,701 (0,091 – 5,407) <i>p</i> = 0,734
Colesterol Total	1,006 (0,980 – 1,032) <i>p</i> = 0,672	X	1,007 (0,984 – 1,031) <i>p</i> = 0,556
Colesterol LDL	1,017 (1,002 – 1,031) <i>p</i> = 0,023	X	0,017 (1,002 – 1,031) <i>p</i> = 0,023
Homocisteína	0,935 (0,866 – 1,011) <i>p</i> = 0,09	X	0,935 (0,866 – 1,011) <i>p</i> = 0,091
Prealbúmina	0,975 (0,926 – 1,027) <i>p</i> = 0,339	X	0,976 (0,925 – 1,029) <i>p</i> = 0,386
HbA1C	1,346 (0,618 – 2,931) <i>p</i> = 0,454	X	0,992 (0,580 – 1,697) <i>p</i> = 0,978
Cistatina	0,673 (0,051 – 8,817) <i>p</i> = 0,763	X	0,119 (0,015 – 0,944) <i>p</i> = 0,044
ACT	1,005 (1,001 – 1,008) <i>p</i> = 0,006		1,003 (1,000 – 1,006) <i>p</i> = 0,049

Tabla N. 16: Marcadores inflamatorios. Análisis multivariante.

	Modelo 4	Modelo 5
VSG	x	X
PCR	x	X
Fibrinógeno	x	X
ACT	1,004 (1,001-1,007); 0,007	1,003 (1,001- 1,006); 0,010
TNF	x	0,997 (0,991 -1,003); 0,309
IL – 1	x	X
IL – 4	0,992 (0,985 – 1,000); 0,05	0,995 (0,990 – 1,000); 0,06
IL – 6	x	0,992 (0,828 – 1,027); 0,141
IL – 10	x	0,987 (0,973 – 1,002); 0,09

DISCUSIÓN

OBJETIVO PRIMERO

Según los resultados de la presente tesis doctoral, cerca de la mitad de los sujetos incluidos progresaron a una demencia a los tres años de seguimiento, observándose que la tasa de conversión aumentó progresivamente desde el 5,7 % el primer año al 15,3 % durante el segundo año y al 32,5% al tercer año.

Según los criterios utilizados para la clasificación de la demencia, la demencia mixta, seguida por la EA fueron los tipos de demencia más frecuentes a las que evolucionaron nuestros sujetos con DCL amnésico.

No hemos encontrado diferencias significativas en relación al subtipo de DCL y su conversión a estas dos formas principales de demencia.

Existe abundante bibliografía en la que se estima la tasa de conversión del DCL a una demencia. Sin embargo los resultados obtenidos son heterogéneos. El motivo de la amplia variabilidad y en ocasiones disparidad en dichas estimaciones podría atribuirse a:

1. Los diferentes criterios utilizados para el diagnóstico del DCL.
2. La población y el ámbito del estudio realizado: Estudios Poblacionales o Comunitarios (EC), o aquellos desarrollados en Clínicas Especializadas de Memoria (CEM).
3. El tiempo de seguimiento del estudio.
4. La edad de los pacientes incluidos en estos estudios.

Cuando los criterios utilizados para el diagnóstico del DCL son estrictos es probable que su incidencia sea menor, pero el porcentaje de pacientes que convierten a una demencia es superior. Por el contrario, si estos criterios son más laxos, existirá un mayor número de pacientes que serán diagnosticados de DCL, en detrimento probablemente de su capacidad de predecir la progresión a una demencia¹²¹.

El porcentaje de pacientes que desarrollaron algún tipo de demencia en nuestra muestra es similar a la de aquellos autores que realizaron sus estudios en CEM y con un seguimiento medio de al menos 3 años. **Lonie J, et al**³³ y **Dickerson, et al**¹²² estimaron que el 41% de sujetos con DCL convirtieron a demencia tras 4 y 5 años de seguimiento, respectivamente.

Nuestros resultados son congruentes con los datos de uno de los estudios más robustos publicados hasta el momento²⁰. Este meta-análisis analizó la tasa de conversión a demencia de 41 cohortes de pacientes que cumplían los criterios de DCL, con un periodo de seguimiento de tres o más años ($m=4,5$ años), diferenciando entre aquellos que se realizaron en clínicas especializadas de memoria y los procedentes de muestras comunitarias.

En este meta-análisis el porcentaje de pacientes que convirtieron a una demencia fue del 32,3%. Los autores encontraron que el 39,2%(95% CI = 28.7–50.3%) de los sujetos con DCL en los CEM progresaron a una demencia y sólo lo hizo el 21.9%(95% CI = 7.3–41.6%) de los pacientes de los estudios comunitarios.

Otros autores ^{48, 123} han publicados tasas de conversión entre el 30 – 40%, datos que están consonancia con los nuestros. Por el contrario, **Palmer, et al**¹²⁴ estimó, que sólo el 20,8% de los pacientes de una cohorte poblacional, progresaron a una demencia después de tres años de seguimiento.

Pocos estudios encontraron porcentajes totales superiores al 50% en la progresión a algún tipo de demencia tras varios años de seguimiento^{125, 126}.

OBJETIVO SEGUNDO

En relación a la tasa anual de conversión a una demencia, la mayoría de los estudios la estiman entre el 11 – 13 %^{33, 48,127}. Nuevamente existen diferencias significativas entre los resultados que provienen de las CEM y los EC. Un estudio¹²⁸ demostró que la tasa anual de conversión a demencia fue del 13 % para los pacientes evaluados en una CEM y de solo el 3% para los sujetos seguidos en una cohorte comunitaria. En el meta – análisis publicado por Mitchell et al, ésta tasa en las CEM fue del 9,6% (95% CI = 6.3–13.4%) y del 4.9% (95% CI = 1.6–9.9%) para los EC.²⁰

Nuevamente las tasas anuales más bajas provienen de estudios poblacionales con criterios de DCL más heterogéneos y menos rigurosos. Aunque los resultados sobre la progresión del DCL a demencia son controvertidos, lo que sí parece claro es que el diagnóstico del DCL resulta útil si es capaz de identificar a una población en riesgo en la cual ciertas medidas de intervención podrían ser útiles para prevenir el declive cognitivo.

Los pacientes con DCL tienen tres veces mayor posibilidad de desarrollar una EA en comparación con los adultos mayores sin deterioro cognitivo.¹²⁹

Encontramos que la Demencia Mixta fue la más frecuente en los pacientes con DCL a los tres años de seguimiento, este resultado difiere del publicado por varios autores, que apuntan que es la EA el tipo de demencia más frecuentemente desarrollado por los pacientes con DCL.^{20, 48, 124}.

Tras la valoración neuropsicológica basal, identificamos dos tipos de pacientes en relación a los déficits cognitivos manifiestos. Identificamos pacientes con afectación exclusiva de la memoria (DCLa) y los que presentaban alteraciones en múltiples dominios cognitivos (DCL(a)(md). No

encontramos un vínculo significativo entre los tipos de DCL y el desarrollo de un determinado tipo de demencia. Sobre este tema los resultados también son controvertidos.

En un estudio prospectivo¹⁹ que incluyó a 175 sujetos con DCL tras dos años de seguimiento mostró, que solo los pacientes con afectación de varios dominios cognitivos progresaron a una demencia. De ellos 21 desarrollaron EA, 12 Demencia Mixta, y 8 DV. Los pacientes con DCLa (md) fueron más propensos de convertir a cualquier tipo de demencia (EA: 18/21, Demencia Mixta: 8/12 y DV:6/12).

En contraste con estos resultados **Yaffe, et al.** siguieron a 327 pacientes con DCL durante 3 años, observando que los pacientes que progresaban con mayor frecuencia a una demencia eran aquellos que presentaban un DCL (a), en comparación con los pacientes con DCL (na) y DCL (md) HR=0,60; CI 95% 0,35 – 1,05; y HR= 0,71;CI 95% 0,44 – 1,14.

En este estudio el 75% de los pacientes que desarrollaron EA y el 50% de pacientes con DV provenían de un DCL amnésico.¹²⁵

Otros autores han puesto de manifiesto que los pacientes con DCL (na) (md) progresan con mayor frecuencia a una demencia distinta a la EA.⁸⁸

Alexopoulou, et al.⁸⁹ Tras el seguimiento de 81 sujetos con DCL durante $3,4 \pm 2,2$ años, encontró que el 54% de los pacientes con DCL (md) progresaron a una demencia, dato congruente con los antes mencionados, pero sitúa al DCL (na) con un 37,5% como el segundo grupo que progresó con mayor frecuencia a una demencia y releva a la tercera posición con un 25% a los sujetos con DCLa.

En vista de estos resultados, podríamos concluir que el subtipo de deterioro cognitivo es un factor de riesgo independiente en la progresión del DCL a una demencia. La relación entre el subtipo de DCL y el tipo de demencia es más controvertida y debe tomarse en consideración la

variabilidad intermedia entre los diferentes subtipos de DCL antes del diagnóstico de una demencia.

La ausencia de asociación entre el subtipo de DCL y el tipo de demencia en nuestra muestra puede ser debida a diversos factores: el tamaño muestral especialmente la ausencia de suficientes casos de DCL (na) de dominio único y de DCL (na) (md), además del escaso número de pacientes que convirtieron a EA.

OBJETIVO TERCERO

En la progresión del DCL a demencia, algunos autores han identificado diferencias en ciertas variables clínicas y demográficas. Los resultados de nuestro estudio que comparan éstas variables entre los pacientes que convirtieron a una demencia y aquellos que no, y tras realizar los modelos de regresión logística univariante y multivariante, no demostraron diferencias entre ambos grupos de estudio. Sólo los niveles de Colesterol total y el Colesterol HDL influyeron de forma significativa en la progresión del DCL a una demencia.

Artero et al.⁴⁰ en un estudio prospectivo realizado en más de 6,000 pacientes identificó que la edad, el nivel educativo, la hipertensión, la diabetes, el ictus subclínico, el uso de antidepresivos, el genotipo ApoE4, el coeficiente intelectual bajo y el uso de drogas anticolinérgicas, son factores que aumentan el riesgo de progresión a una demencia. Este mismo autor identificó diferencias significativas en relación al sexo, indicando que las mujeres revertían menos a la normalidad. En nuestro estudio encontramos una tendencia en la que los sujetos que no progresaron a una demencia realizaban ejercicio físico frecuente, aunque este dato no alcanzó la significación estadística.

Según algunos autores, la incidencia de demencia se ve incrementada en pacientes con Diabetes Mellitus en comparación con sujetos sanos.¹³⁰

Un estudio prospectivo que evaluó a 302 sujetos con DCL (DCLa: 120; DCLmd: 182) durante 9 años, encontraron que los pacientes con pre-diabetes (gluc. 7,8 – 11,0 mmol/L) y diabéticos (gluc. \geq 11,0 mmol/L) presentaban mayor riesgo de progresar a una demencia. Este resultado fue significativo para el subtipo de DCL md (HR: 4,31; IC95%: 1,97 – 9,42) y no para los pacientes con DCLa (HR: 2,24; IC95%: 0,75 – 6,71). Entre sus principales resultados también

destacan que el riesgo de progresar a una demencia parece superior en pacientes pre – diabéticos que en los pacientes con el diagnóstico de diabetes establecida. El diagnóstico de demencia se realizó 3 años antes en los pacientes con pre – diabetes y DM.⁴⁷

Otros autores afirman que la pre – diabetes y DM incrementa de forma significativa el riesgo de progresión a demencia en pacientes con DCL, independientemente del subtipo de DCL.^{48,49}

En nuestro estudio observamos que el número de pacientes con DM fue mayor en el grupo de los que no convirtieron a una demencia (n=17) en comparación con los que si convirtieron (n=7), y aunque está diferencia no fue estadísticamente significativa, nos parece relevante hacer notar que los niveles de glucosa y los valores de la hemoglobina glicosilada para ambos grupos fue similar, no encontrando diferencias estadísticamente significativas. Los valores analíticos de glucemia, el número reducido de pacientes con DCLmd en nuestra muestra y efecto del tratamiento con antidiabéticos orales, podrían explicar la ausencia de relación entre la DM y la progresión a demencia en nuestra serie.

Es conocido que la HTA puede estar asociada con el aumento del volumen de las lesiones de sustancia blanca cerebral (LSBC), infartos silentes corticales, subcorticales, y pérdida del volumen cerebral en estructuras como el tálamo o el lóbulo temporal, todos ellos aspectos importantes y asociados al declive cognitivo.⁴⁴ En nuestra serie más del 80% de los pacientes eran hipertensos, sin embargo y en línea con otros estudios publicados, éste hecho no parece haber influido en la progresión a demencia.^{49, 67,131} En relación a la HTA los estudios antes descritos e incluso algún metaanálisis parecen estar de acuerdo que la HTA está relacionada con la incidencia del DCL. Su papel en la progresión a una demencia es controvertido.

Por el contrario, un estudio publicado en 2011 por **Li J et al.**⁴³ y realizado en una cohorte asiática encontró que la HTA sí incrementaba el riesgo de progresión a una demencia en

pacientes con DCL, (HR: 1.996 IC95%1.015–3.922, p= 0.045 y en el modelo ajustado: HR= 1.835; IC95% 1.186–2.840, p= 0.006).

Cerca de la mitad de los pacientes de nuestra serie eran dislipémicos, sin embargo éste antecedente no se asoció de forma significativa con la progresión a una demencia. Es importante destacar que los niveles medios de CT, C – LDL y C – HDL se encontraban dentro de la normalidad para toda la cohorte, hecho que puede haber influido para no encontrar diferencias entre ambos grupos de estudio en relación al antecedente de dislipemia.

Sin embargo, debe hacerse notar que en los pacientes que progresaron a una demencia los niveles de CT y del C – LDL eran significativamente superiores. Dato que sostuvo su significación estadística en el análisis univariante (Colesterol Total: OR= 1,015 IC95% 1,003 - 1,028 y Colesterol – LDL: OR =1,018 IC95% 1,004 - 1,032, y para el C – LDL tras el ajuste de factores de confusión en el análisis multivariante. (C - LDL1,017 IC95% 1,002 – 1,031; p= 0,023).

Nuestros resultados se asemejan parcialmente a los publicados en un estudio de alta calidad epidemiológica⁴³ en el cual se concluye que la hipercolesterolemia predice la conversión a demencia tipo EA en pacientes con DCL(a) y que los pacientes en tratamiento hipolipemiante son menos propensos a desarrollar EA. Sin embargo las conclusiones del meta - análisis realizado por **Cooper et al**,⁴⁹ indican que la hipercolesterolemia y los niveles de CT, y del C-LDL/HDL y su relación con la progresión a una demencia, son controvertidos y que son necesarios más estudios con mayor tamaño muestral que permitan extraer conclusiones robustas.

OBJETIVO CUARTO

En nuestra serie encontramos que el GIM medio fue superior al publicado para una cohorte comunitaria española.¹³² No encontramos diferencias significativas para éste marcador de enfermedad vascular subclínica entre los diferentes grupos de estudio, ni en la incidencia de los diferentes tipos de demencia. Los estudios longitudinales que han relacionado la ACS y el declive cognitivo son escasos. Al igual que en nuestro estudio, ciertos autores no han encontrado relación entre aumento del GIM y la progresión a una demencia.¹³³

Sin embargo, un estudio realizado en más de 500 sujetos del *Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA)*, seguidos durante 11 años, no demostró una asociación entre el GIM y las puntuaciones en el MMSE, pero sí evidenció interacciones significativas entre el GIM, la edad y los resultados de ciertas pruebas que evaluaban distintos dominios cognitivos, entre ellos: *El Benton Visual Retention Test*, *California Verbal Learning Test de respuesta libre inmediata*, *California Verbal Learning Test de respuesta libre diferida*, *la figura compleja de Rey*, y *la fluencia categórica*.⁶⁴ Los autores de este trabajo concluyeron que el aumento gradual del GIM predice un declive cognitivo más rápido, particularmente en la memoria.

El GIM es considerado un marcador subrogado de aterosclerosis que es capaz de caracterizar de una forma global el riesgo vascular. Éste marcador puede reflejar adecuadamente los cambios degenerativos que ocurren en las paredes de las principales arterias y también de la microcirculación cerebral.

Esta alteración de la microcirculación podría conducir a una hipoperfusión difusa con hipoxia crónica, que puede desencadenar en los cambios neurodegenerativos. En línea con este planteamiento teórico **Viticchi et al**,⁶⁵ en un estudio prospectivo sobre 117 pacientes a quienes

se determinó el GIM, la identificación y cuantificación de placas de ateroma y el Breath – Holding Index, tras 12 meses de seguimiento y con evaluaciones periódicas a intervalos de tres meses, demostró que el GIM, las placas de ateroma y el BHI incrementaron de forma significativa el riesgo de convertir a una demencia en sujetos sanos DCL (GIM: odds ratio, 3.08; IC95% 1.02 – 9,33; $p < 0,05$).

En nuestro estudio no fue posible establecer una asociación significativa entre estas variables, probablemente esto es debido, al efecto que podrían ejercer los diferentes tratamientos (antihipertensivos, hipolipemiantes, antidiabéticos orales, etc.) sobre los distintos FRV involucrados en el incremento del GIM, sin embargo el número de pacientes incluidos en nuestra serie, no nos permite evaluar el impacto individual de los diferentes tratamientos.

Los niveles elevados de homocisteína, término conocido como hiperhomocisteinemia (HHcy), han sido identificados por varios autores como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de varias enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la EA⁵² y la demencia vascular.¹³⁴

En nuestra serie, los niveles de Hcy no parecen haber influido en la progresión a una demencia. Sin embargo es importante mencionar que los niveles medios de Hcy ($17,61 \mu\text{mol/L} \pm 7,21$) en nuestros pacientes, eran elevados con respecto a las concentraciones de Hcy en sujetos sin deterioro cognitivo.

Otros autores han publicado que el aumento en los niveles de Hcy incrementa el riesgo de desarrollar DCL.¹³⁵ Sería necesario un mayor tamaño muestral para poder identificar un punto de corte a partir del cual, el aumento de los niveles de Hcy más allá del rango normal, influye de forma significativa en la progresión a una demencia.

Ravaglia et al.¹³⁵ demostró que la elevación de los niveles de Hcy aumenta el riesgo de progresar a una demencia en una cohorte de 816 sujetos sanos. De éstos, 112 progresaron a

una demencia y de ellos 70 a una EA. Estos sujetos mayores de 65 años se estudiaron prospectivamente durante 4 años. Se encontró, que aquellos con niveles de Hcy por encima de 15 $\mu\text{mol/L}$, tenían un HR: 2,08 (IC95% 1,31 – 3,30; $p= 0,002$) para una demencia y un HR de 2,11 (IC95%: 1,19 – 3,76; $p= 0,011$) para desarrollar Alzheimer.

La asociación entre los niveles de Hcy y el declive cognitivo parece plausible, en vista de los diversos mecanismos propuestos. En los últimos años se ha postulado que la HHcy provoca la muerte neuronal en distintos tipos de neuronas, y selectivamente en las neuronas de la región hipocampal y de neuronas corticales, entre otras.¹³⁷

La HHcy induce a la neurotoxicidad mediante la auto – oxidación de la Hcy que deriva en estrés oxidativo a través de la formación de radicales libres de oxígeno, lo que causa inflamación y apoptosis.¹³⁸ Por tanto, es necesario el desarrollo de nuevos estudios prospectivos, similares al nuestro, con un mayor número de pacientes, que seguidos durante suficiente tiempo, permitan ofrecer resultados más robustos sobre la relación causal de la HHcy y la progresión a una demencia.

OBJETIVO QUINTO

En nuestra serie hemos encontrado que las HSB sc, las HSB pv y los infartos silentes influyeron de forma estadísticamente significativa en la progresión a una demencia en aproximadamente el 45% del total de pacientes que desarrollaron algún tipo de demencia. Fue durante el primer y segundo año tras el diagnóstico de DCL, donde las lesiones de naturaleza vascular han contribuido significativamente en la progresión del DCL a demencia. Nuestros resultados ponen de manifiesto que los pacientes con mayor carga de LNV convierten antes a una demencia.

Las HSB se consideran la expresión de una ECV de vaso pequeño, posiblemente de naturaleza isquémica. Estas lesiones, junto con los infartos silentes se han asociado al declinar cognitivo y al aumento de riesgo de demencia.¹³⁹ Es conocido que los pacientes con DCL tienen una mayor carga de HSB, su papel en la progresión a una demencia ha sido objeto de estudio por varios autores.⁴²

De acuerdo a los resultados obtenidos por **Tosto et al**⁶¹, un alto volumen basal de HSB en la RM, se asoció con un aumento en el riesgo de presentar un deterioro cognitivo agresivo, definido éste como una caída de al menos 3 puntos en el MMSE, tras 6 meses de evolución, con un incremento en el hazard ratio de 1.23; CI 95%, 1.05-1.43; p = 0,01. Las HSB modificaron el riesgo que representa el volumen de la corteza entorrinal, en el deterioro cognitivo agresivo.

Los resultados sobre el valor predictivo de la HSB en la conversión del DCL a demencia son controvertidos. En un estudio⁶⁰ realizado en 60 pacientes con DCL mayores de 60 años, y con un seguimiento de 18.3 ± 7.4 meses, se evaluó el valor predictivo de los resultados de varios test neuropsicológicos y de las HSB en la conversión del DCL a demencia. Este estudio, a pesar de tener un diseño retrospectivo nos aporta algunos resultados interesantes. Primero, las

puntuaciones en las escalas utilizadas para medir la presencia de HSB en la RM son significativamente superiores en los pacientes que convierten a una demencia. Además, las HSB pv se asociaron inversamente con la velocidad psicomotora y las HSB sc mostraron una correlación inversa con la memoria visual, en la valoración inicial de los pacientes con DCL. El incremento en la carga de HSB se asoció con puntuaciones menores en el MMSE y en la nominación, pero no con otras funciones cognitivas, entre ellas, la memoria.

Tras elaborar un modelo de regresión logística para examinar el efecto combinado de los parámetros neuropsicológicos con significación estadística y las dos escalas utilizadas para la determinación de la HSB (**Fazekas and Scheltens scores**) en la conversión del DCL a EA, no encontraron que las HSB fuese un predictor significativo de conversión. La precisión de este modelo para la correcta clasificación (convertidores vs no convertidores) fue del 84,2%. Los autores de este estudio concluyen que la alta carga de HSB representa un factor de riesgo serio pero no un síntoma precoz de inminente conversión a EA.⁶⁰

Otros autores no han demostrado una asociación significativa entre la presencia de HSB y la conversión a una demencia en términos generales.

Sin embargo, se ha encontrado asociación con la progresión a un tipo específico de demencia.

Stankeborg et al⁶⁸, en el seguimiento de 147 sujetos con DCL, encontraron que la alta carga de HSB en localizaciones profundas (HSB pv y HSB sc) eran capaces de predecir la progresión a una demencia distinta de la EA.

En nuestro estudio encontramos que las HSB sc, las HSB pv y los infartos silentes se distribuyeron de forma homogénea entre los pacientes con DCL a y los que presentaban un DCL md. Por el contrario, otros autores han descrito que las HSB se asociaron con el DCL amnésico y la presencia de infartos se correlacionó con el DCL no amnésico.¹⁴⁰

En nuestra serie 21 pacientes convirtieron a una demencia en el primer y segundo año de seguimiento, lo que se corresponde con el 45% del total de pacientes que progresaron a una demencia. Las HSB sc fueron las LNV más influyentes en la conversión en este periodo de tiempo. En línea con nuestros resultados, **Prasad et al**⁷¹, demostraron que la atrofia medial del lóbulo temporal y las HSB subcorticales fueron predictores independientes en la progresión del DCL a EA.

En vista de nuestros resultados y lo publicado por otros autores, es posible afirmar que las HSB tienen un papel relevante en la progresión del DCL a una demencia. Así lo indica un meta-análisis⁷⁰ en el que se incluyeron 23 estudios transversales y 14 longitudinales, con un total de 8,685 y 7,731 participantes, respectivamente. En dicho meta-análisis se concluye que las HSB se asociaron de forma significativa con déficits en todos los dominios cognitivos tanto en la valoración inicial como en la visitas de seguimiento de acuerdo al tipo de estudio.

El aumento de la carga lesional de HSB se asociaron con un peor rendimiento cognitivo, más pronunciado en la atención y en el funcionamiento ejecutivo. Los efectos pequeños pero robustos que ejercen la LNV en todos los dominios cognitivos sugieren un efecto más generalizado sobre la cognición de lo que previamente se había considerado.

Los mecanismos por medio de los cuales las LNV explicarían el declive cognitivo no están bien dilucidados. Los estudios histopatológicos de las lesiones de sustancia blanca muestran en su centro rarefacción de la mielina y gliosis reactiva, por tanto la afectación cognitiva podría ser debida a la desconexión entre la corteza cerebral y los núcleos subcorticales o los territorios corticales más distales. Existe la posibilidad que los pacientes con una alta carga de HSB en el momento del diagnóstico de DCL, presenten un desarrollo rápido de la patología cerebrovascular de pequeño vaso con un incremento del daño producido por las HSB a lo largo del tiempo. Por el contrario aquellos pacientes con una carga baja de HSB, éstas podría tratarse de hallazgos

incidentales que coinciden con el DCL o reflejar una enfermedad de pequeño vaso menos grave.⁵⁹ Por tanto las HSB pueden desencadenar o aumentar el proceso neurodegenerativo cuando alcanzan cierto umbral.

Otra hipótesis descrita para explicar el declive cognitivo ha sido propuesta por **Zlokovic BV et al**, este grupo menciona que las LNV pueden desempeñar un papel muy significativo en la patogénesis de la EA, a través de ciertos mecanismos que guardan relación con el aclaramiento del péptido de amiloide o a una mayor vulnerabilidad neuronal debido a un estado crónico de hipoperfusión.¹⁴¹

Un reciente estudio prospectivo examinó la probable asociación entre las distintas localizaciones de las LNV en la RM (HSB), los niveles de proteína Tau total en LCR y las tasas de atrofia de la corteza entorrinal, todos ellos como marcadores de neurodegeneración y conversión a demencia en pacientes con DCL. Los autores concluyeron que el volumen de HSB en pacientes con DCL se asoció a una progresión más rápida de la atrofia de la corteza entorrinal y con un alto valor predictivo de conversión a EA. A su vez, volúmenes altos de HSB parietales y occipitales fueron capaces de predecir incrementos en la proteína tau total.¹⁴²

OBJETIVO SEXTO

Hemos podido observar que ciertos factores inflamatorios desempeñan un papel significativo en la conversión del DCL a una demencia. Nuestros resultados ponen de manifiesto que las concentraciones de ACT e IL – 10 muestran diferencias significativas entre los pacientes que convierten a una demencia y aquellos que permanecen estables. Además, los niveles de IL – 4 e IL – 6 se encontraron elevados en los pacientes que no progresaron a una demencia. Tras realizar el ajuste por diversas variables como la edad, el sexo, la actividad física y por el resto de marcadores de inflamación, sólo la ACT fue un marcador de predicción significativo en la progresión a una demencia.

Las citoquinas son pequeñas proteínas de señalización con un amplio espectro de funciones implicadas en los procesos inflamatorios y en la regulación del sistema inmune.

Se ha descrito que en ciertas enfermedades neurodegenerativas tales como la Enfermedad de Parkinson y la EA intervienen ciertos mecanismos inmunológicos, en los que las citoquinas podrían verse implicadas.⁹³

La ACT es una proteína asociada a la inflamación que ha sido objeto de estudio en pacientes con EA. Nuestros resultados son congruentes con los de otros¹⁴³, al afirmar que ésta se encuentra elevada en pacientes que progresan a una demencia tipo EA. En una revisión sistemática de 118 artículos publicados entre 1989 y 2013 se observó que en el 50% de éstos, las concentraciones de ACT mostraba una elevación modesta en pacientes con EA, sin diferencias significativas el en restante 50% de los estudios. En línea con nuestros resultados, estos autores no encontraron evidencia suficiente para afirma que la ACT es un biomarcador útil para discriminar entre una EA y otras demencias.⁹⁵

Al igual que otros autores¹⁴⁴ que indican que las IL – 4 e IL – 10 tienen un perfil antiinflamatorio, nosotros encontramos que los niveles de IL – 10 se encontraba elevados en aquellos pacientes que progresaron a una demencia, con independencia del tipo de DCL y del tipo de demencia desarrollado.

Las citoquinas más investigadas en relación al declive cognitivo han sido el FNT – α , la IL - 1 β , IL – 6, IL – 18 y la ACT, entre otras. La regulación en relación a la incidencia de DCL y subtipos de este, el desarrollo de una demencia y las variaciones en distintos estadios de la progresión son controvertidos.

No existe en la actualidad evidencia suficientemente robusta para afirmar un determinado comportamiento de estas citoquinas en el LCR y en el suero de pacientes con DCL y demencia.

Nuestros resultados presentan ciertas limitaciones al tratarse de una muestra relativamente pequeña, pero el ajuste por diversas variables clínicas, parámetros de laboratorio y otros marcadores inflamatorios, hacen que la evidencia sobre la regulación de la ACT y de la IL - 10 sea significativa, y que deba ser objeto de estudio en diferentes estadios del declive cognitivo.

LIMITACIONES

1. El tamaño muestral. Ciertas variables clínicas como la Diabetes Mellitus y el ejercicio frecuente mostraron una tendencia estadística. Es probable que en presencia de un mayor tamaño muestral, éstas variables alcanzarían la significación.
2. Debido a la limitación de recursos disponibles, no fue posible realizar estudios de laboratorio, neurosonología y neuroimagen de seguimiento, lo que dificulta establecer relaciones de asociación entre estas variables y la conversión a demencia.
3. Aunque nuestros resultados presentan una buena validez interna, al tratarse de una muestra de conveniencia extraída de una consulta especializada, los resultados no pueden generalizarse.

Sin embargo nuestro estudio presenta fortalezas que merecen ser destacadas. Este estudio reúne una muestra seleccionada con estrictos criterios de exclusión, eliminando la posibilidad de que éstos figuraran como factores importantes de confusión. El trabajo de un equipo multidisciplinar debidamente acreditado para cada una de las valoraciones, brinda seguridad sobre los resultados obtenidos. Consideramos que el suficiente tiempo de seguimiento constituye un pilar fundamental de esta tesis. La creación de distintos modelos ajustados ha permitido determinar el valor estadístico real de ciertas variables, que podrían verse artefactadas por la presencia de otras.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. En nuestra serie, el porcentaje de pacientes que progresó a una demencia fue elevado, dato congruente con los resultados de estudios que como éste, se desarrollaron en clínicas especializadas de deterioro cognitivo, siguiendo unos estrictos criterios nosológicos de diagnóstico y selección de la muestra.
2. En nuestra serie, el tipo de demencia más frecuente al que progresaron los pacientes fue la demencia mixta, dato que confirma la percepción de muchos clínicos en la práctica médica habitual.
3. Los niveles de colesterol total y colesterol LDL, se comportaron como factores predictivos en la progresión a una demencia.
4. La Cistatina – C y la IL – 10 se comportaron como factores protectores frente al desarrollo de una demencia.
5. En nuestra serie, no se ha podido establecer una asociación entre la ateromatosis carotídea subclínica y la progresión a una demencia.
6. De igual forma no fue posible establecer una asociación entre los niveles de homocisteína y la progresión a una demencia.

CONCLUSIONES

7. Las hiperintensidades de sustancia blanca y los infartos silentes fueron factores influyentes en la progresión a una demencia durante los dos primeros años de evolución, tras el diagnóstico de DCL.

8. De los factores inflamatorios estudiados, solo la Alfa – 1 – antitripsina se asoció de manera robusta con la progresión a una demencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005; 366:2112-2117.
2. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th Revision. Geneva, World Health Organization, 1992.
3. Alzheimer Association Report. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dementia*. 2015; 11: 332-384.
4. World Alzheimer's Report 2009. London, Alzheimer's Disease International, 2009.
5. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012; 11:1006-1012.
6. Mortimer J, Snowdon D, Markes W. Head circumference, education and risk of dementia: findings from the Nun Study. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003; 25:671-79.
7. Jellinger KA. Head injury and dementia. *Curr Opin Neurol*. 2004; 17:719-23.
8. Rossor M, Knapp M. *Lancet Neurol*. 2015; 386:1008-10.
9. Sachdev PS. Alzheimer's disease: homocysteine and Alzheimer's disease: an intervention study. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7:9-10.
10. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 385:2255-2263.
11. Andreu S, Coley N, Lovestone S, Aisen P, Vellas B. Prevention of sporadic Alzheimer's disease: lessons learned from clinical trials and future directions. *Lancet Neurol*. 2015; 14:926-44.
12. Wright CB, Flores A. Vascular contribution to cognitive impairment. *Neurol Clin Pract*. 2015; 5:201-208.

13. Chui HC, Mack W, Jackson JE, Mungas D, Reed BR, Tinklenberg J, et al. Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia: a multicenter study of comparability and interrater reliability. *Arch Neurol.* 2000; 57:191–6.
14. Grinberg L, Heinsen H. Toward a pathological definition of vascular dementia. *J Neurol Sci.* 2010; 299:136 – 8.
15. Chui HC, Ramírez Gomez L. Clinical and imaging features of mixed Alzheimer and vascular pathologies. *Alzheimers Res Ther.* 2015; 27;7(1):21.
16. Petersen RC. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2227-2234.
17. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen Ronald, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet.* 2006; 367:1262 - 70
18. Ward A, Arrighi H, Michel S, et al. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimer's Dementia.* 2012; 8:14-21.
19. Norlund A. Two-year outcome of MCI subtypes and etiologies in the Goteborg MCI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010; 81:541-546.
20. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of MCI to dementia-meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2009; 119:252-256.
21. Ganguli M et al. Outcomes of MCI by definition. A population study. *Arch Neurol.* 2011; 68:761-767.
22. Karran E, Hardy J. A Critique of the drug discovery and phase 3 clinical programs targeting the amyloid hypothesis for Alzheimer Disease. *Ann Neurol.* 2014; 76(2):185-205.
23. Mangialasche F. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 702–12.
24. Aisen PS et al. Report of the task force on designing clinical trials in early (predementia) AD. *Neurology.* 2011;76: 280-286.

25. Sperling RA, Rentz D, Johnson K, Karlawish J, Donohue M, Salmon D5, et al. The A4 Study: Stopping AD before Symptoms Begin?. *SciTransl Med.* 2014;19: 6(228): 228fs13.
26. Snyder HM, Corriveau RA, Craft S, Faber JE, Greenberg SM, Knopman D, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2015; 11:710-7.
27. Prins ND, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat. Rev. Neurol.* 2015; 11, 157–165.
28. Jiménez J, Carril J. La neuroimagen molecular en las demencias degenerativas. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2013;32:301–309.
29. Choi H, Seo E, Yi D, Sohn B, Choe Y, Byun M, et al. Amyloid-independent amnesic mild cognitive impairment and serum apolipoprotein A1 levels. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015 jun.pii:S1064-7481(15)00190-6. Doi: 10.1016/j.jagp.2015.06.004.
30. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med.* 2004; 256:240-246.
31. Landau SM. Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology.* 2010; 75:230-238.
32. Heister D. et al. Predicting outcome with clinically available MRI and CSF biomarkers. *Neurology.* 2011; 77: 1619 – 1628.
33. Lonie J, Parra M, Tierney K, Herrmann L, Donaghey C, Carroll R et al. Predicting outcome in mild cognitive impairment: 4-year follow-up study. *The British Journal of Psychiatry.* 2010; 197, 135–140.
34. Sperling RA et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association

-
- workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dementia*. 2011; 7:280-292.
35. Mitchell A. et al. Do CSF biomarkers help clinicians predict the progression of mild cognitive impairment to dementia?. *Pract Neurol*. 2010; 10: 202–207.
36. Hampel H et al Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. *Nature Reviews*. 2010; 9:560-574.
37. Cui Y et al. Identification of conversion from MCI to Alzheimer's disease using multivariate predictors. *PLoS One* 2011;7 : e21896.
38. McGhee D. et al. Systematic review of biomarkers for disease progression in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 84: e2 doi: 10.1136/jnnp-2013-306573.87.
39. Tervo S, Kivipelto M, Hanninen T, et al. Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004; 17:196–203.
40. Artero S, Ancelin M, Portet F, Dupuy A, Berr C, Dartigues J, et al. Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79:979–984.
41. Gorelick PB. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke. 2011; 42:2672-713.
42. Casado Naranjo I, Portilla Cuenca JC, Duque San Juan B, Falcon Garcia A, Romero Sevilla R, Serrano Cabrera A et al. Association of Vascular Factors and Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Comprehensive Approach. *J Alzheimer's Dis*. 2015;44:695-704
43. Li J. et al. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*. 2011; 76:1485–1491

-
44. Gorelick P. Risk Factors for Vascular Dementia and Alzheimer Disease. *Stroke*. 2004; 35:2620-2622.
 45. Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang MX, Manly JJ, Mayeux R. Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2007; 64:570-575.
 46. Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, et al. Association of diabetes with amnestic and nonamnestic mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 2014; 10:18-26.
 47. Weili X, Caracciolo B, Wang H, Winblad B, Backman L, Qiu C, Laura Fratiglioni L. Accelerated Progression From Mild Cognitive Impairment to Dementia in People With Diabetes. *Diabetes*. 2010; 59:2928–2935.
 48. Li L, Wang Y, Yan J, Chen Y, Zhou R, Yi X, Shi Q, Zhou H. Clinical predictors of cognitive decline in patients with mild cognitive impairment: the Chongqing aging study. *J Neurol* 2011 DOI 10.1007/s00415-011-6342-0.
 49. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos c, Livingston G. Modifiable predictors of demencia in mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2015; 172:4.
 50. Kamat P, Vacek, Kalani A, Tyagi N. Homocysteine Induced Cerebrovascular Dysfunction: A Link to Alzheimer’s Disease Etiology. *The Open Neurology Journal*. 2015, 9, 9-14.
 51. Sala I. Homocysteine and cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 26:506-512.
 52. Zhuo J, Wang H, Praticò D. Is Hyperhomocysteinemia an Alzheimer’s disease (AD) risk factor, an AD marker or neither? *Trends Pharmacol Sci*. 2011; 32: 562–571.
 53. Lorus N, Locascio J, Rentz D, Johnson K, Sperling R, Viswanathan A, et al. Vascular disease and risk factors are associated with cognitive decline in the Alzheimer’s disease spectrum. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2015; 29: 18–25.

54. Jager C. Critical levels of brain atrophy associated with homocysteine and cognitive decline. *Neurobiology of Aging*. 2014; 35: S35eS39.
55. Casado-Naranjo I, Romero Sevilla R, Portilla Cuenca JC, Duque de San Juan B, Calle Escobar ML, et al. Association between subclinical carotid atherosclerosis, hyperhomocysteinaemia and mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand*. 2015 Oct 27. doi: 10.1111/ane.12525. [Epub ahead of print].
56. Siebler M, Sitzer M, Rose G, Steinmetz H. Microembolism in Carotid Artery Disease. *Echocardiography*. 1996;13:529–536.
57. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre – stroke and post – stroke dementia: a systematic review and meta – analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8:1006 – 1018.
58. Bombois S. Vascular subcortical hyperintensities predict conversion to vascular and mixed dementia in MCI patients. *Stroke*. 2008;39: 2046-2051.
59. Debette S. Subcortical Hyperintensities Are Associated With Cognitive Decline in Patients With Mild Cognitive Impairment. *Stroke*. 2007;38:2924-2930.
60. DeFrancesco M. et al. Impact of White Matter Lesions and Cognitive Deficits on Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer’s Disease. *Journal of Alzheimer’s Disease*. 2013;34: 665–672.
61. Tosto G. et al. Predicting Aggressive Decline in Mild Cognitive Impairment The Importance of White Matter Hyperintensities. *JAMA Neurology*. May 12, 2014. doi:10.1001/jamaneurol.2014.667.
62. Dempsy R, Vemuganti R, Varghese T, Hermann B. A Review of Carotid Atherosclerosis and Vascular Cognitive Decline: A New Understanding of the Keys to Symptomology. *Neurosurgery*. 2010; 67: 484–494.

-
63. Hayley AP, Tarumi T, Gonzales MM, Sugawara J, Tanaka H. Subclinical atherosclerosis is related to lower neuronal viability in middle – aged adults: a 1 H MRS study. *Brain Res.* 2010; 1344: 54- 61.
 64. Wendell C. et al. Carotid Intimal Medial Thickness Predicts Cognitive Decline Among Adults Without Clinical Vascular Disease. *Stroke.* 2009;40:3180-3185.
 65. Viticchi G. Vascular predictors of cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2012; 33(6):1127.e1-9
 66. Zhong W, Cruicks K, Schulbert C, Acher C, Carlsson C, Klein b, et al. Carotid atherosclerosis and 10 – year changes in cognitive function. *Atherosclerosis.* 2012;224: 506 – 510.
 67. Ravaglia G. Conversion MCI to dementia: predictive role of MCI subtypes and vascular risk factors. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006; 21:51-58.
 68. Stanckeberg SS. Progression of mild cognitive impairment to dementia contribution of cerebrovascular disease compared with medial temporal lobe atrophy. *Stroke.* 2009;40.1269-1274.
 69. Benedictus M, Harten A, Leeuwis A, Koene T, Scheltens P, Barkhof F, et al. White Matter Hyperintensities Relate to Clinical Progression in Subjective Cognitive Decline. *Stroke.* 2015;46:2661-2664.
 70. Kloppenborg R. et al. Presence and progression of white matter hyperintensities and cognition A meta-analysis. *Neurology.* 2014;82:1–12.
 71. Prasad K. et al. White Matter Disease Independently Predicts Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer’s Disease in a Clinic Cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011;31:431–434.
 72. Van de Pol LA, Verhey F, Frisoni GB, Tsolaki M, Papapostolou P, Nobili F, et al. White matter hyperintensities and medial temporal lobe atrophy in clinical subtypes of mild

- cognitive impairment: the DESCRIPA study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Oct;80(10):1069-74.
73. Yoshikawa T, M.K., Oku N, Imaizumi M., Heterogeneity of cerebral blood flow in Alzheimer's disease and vascular dementia. *AJNR*. 2003; 24:1341-1347.
74. Mazza M, M.G., Traversi G, Bria P, Mazza S. Primary cerebral blood flow deficiency and Alzheimer's disease: shadows and lights. *J AlzheimersDis*. 2011; 23:375-389.
75. Silvestrini, M., et al., Cerebrovascular reactivity and cognitive decline in patients with Alzheimer disease. *Stroke*. 2006; 37(4): 1010-5.
76. Glodzik L, R.C., Rusinek H, de Leon MJ. Cerebrovascular reactivity to carbon dioxide in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2013; 35:427-440.
77. Flores Barragán, José Manuel. Utilidad de la hemodinámica cerebral, medida mediante doppler transcraneal, para predecir la conversión de deterioro cognitivo leve a enfermedad de Alzheimer. Tesis doctoral. Universidad de Castilla La Mancha, 2016.
78. Blennow K, Dubois B, Fagan A, Lewczuk P De Leon M, Hampel H. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2015;11: 58-69.
79. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*. 2006;5:228–34.
80. Diniz BS, Pinto Júnior JA, Forlenza OV. Do CSF total tau, phosphorylated tau, and beta-amyloid 42 help to predict progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease? A systematic review and meta-analysis of the literature. *World J Biol Psychiatry* 2008;9:172–82.
81. Monge-Argilés JA, Sánchez-Payá J, Muñoz-Ruiz C, et al. Biomarkers in the cerebrospinal fluid of patients with mild cognitive impairment: a metaanalysis of their

-
- predictive capacity for the diagnosis of Alzheimer's disease. [In Spanish]. *Rev Neurol*. 2010;50:193–200.
82. Mitchell AJ. CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80:966–75.
83. McGhee D, Counsell C. Systematic review of biomarkers for disease progression in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 84: e2 doi: 10.1136/jnnp-2013-306573.87
84. Elias-Sonnenschein L, Wolfgang Viechtbauer W, Ramakers I, Verhey F, Visser P. Predictive value of APOE-34 allele for progression from MCI to AD-type dementia: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:1149e1156.
85. Fisk J, Rockwood K. Outcomes of incident mild cognitive impairment in relation to case definition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76:1175–1177.
86. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004; 256:183-94.
87. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001;58:1985–1992.
88. Busse A, Hensel A, Guñe U, Angermeyer, M, Riedel S. Mild cognitive impairment Long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*. 2006; 67:2176–2185.
89. Alexopoulos P, Grimmer T, Pernecky R, Domes G, Kurz A. Progression to Dementia in Clinical Subtypes of Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006; 22:27–34.
90. Apostolova LG, Cummings J. Neuropsychiatric Manifestations in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review of the Literature. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 25:115–126.

-
91. Monastero R, Mangialasche F, Camarda C, Ercolani S, Camarda R. A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2009; 18:11-30.
 92. Palmer K, Berger a, Monastero R, Winblad B, Backman L, Fratiglioni L. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology.* 2007;68:1596–1602.
 93. Heneka M, Carson M, Khoury J, Landreth G, Brosseron F, Feinstein D, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet neurology.* 2014; 4: 388-405.
 94. Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol.* 2007;37:S34 – S45.
 95. Brosseron F, Krauthausen M, Kummer Markus, and Heneka M. Body fluid cytokine levels in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a comparative overview. *Mol Neurobiol.* 2014;50:534 – 544.
 96. Doecke JD et al. Blood – based protein biomarkers for diagnosis of Alzheimer disease. *Arc Neurol.* 2012; 69:1318 – 1325.
 97. Soares HD et al. Plasma biomarker associated with the apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2012; 69: 1310 – 1317.
 98. Tarkowski E, Andreasen N, Tarkowski A, Blennow K. Intrathecal inflammation precedes development of Alzheimer's disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74: 1200 – 05.
 99. Diniz BS et al. Higher serum sTNF-R1 level predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Alzheimer Dis.* 2010;22: 1305 – 1311.
 100. Heneka MT, Kummer MP, Latz E, et al. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14: 463 – 77.
 101. Heneka MT, Kummer MP, Stutz A, et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature.* 2013; 493: 674 – 78.

-
102. Kalman J, et al. Serum interleukin -6 levels correlate with the severity of dementia in Down syndrome and in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand.* 1997; 96:236 – 240.
 103. Ojala J, et al. –expression of interleukin – 18 is increased in the brains of Alzheimer's disease patients. *Neurobiol aging.* 2009;30:198 – 209.
 104. Motta M, et al. Altered plasma cytokine levels in Alzheimer's disease: correlation with the disease progression. *Immunol Lett.* 2007;114:46 – 51.
 105. Galimberti D, et al. Serum MCP – 1 levels are increase in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2006;27: 1763 – 1768.
 106. Gamberti el al. Intrathecal chemokines synthesis in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 2006;63:538 – 543.
 107. Licastro et al. Acute phase reactant alpha 1 – antichymotrypsin is increased in cerebrospinal fluid and serm of patients with probable Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1995;9:112 – 118.
 108. 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.
 109. Buschke H Cued recall in amnesia. *J Clin Exp Neuropsychology.* 1984;6: 433-440.
 110. Smith, A. Symbol digit modalities test. Manual. Los Ángeles, CA: Western Psychological Services. (1982). [1st ed. 1973].
 111. Peña-Casanova J, Quiñones-Úbeda S, Quintana-Aparicio M, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (Neuronorma Project). Norms for verbal span, letter and number sequencing, Trail Making test, and Symbol Digit Modalities test. *Archives of Clinical Neuropsychology.* 2009;24:321-341.
 112. Peña-Casanova J, Gramunt-Fombuena N, Quiñones-Úbeda S, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (Neuronorma Project). Norms for the Rey-Osterrieth Complex figure

- (copy and memory) and free and cued selective Reminding test. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2009;24:371-393.
113. Peña-Casanova J, Quiñones-Úbeda S, Gramunt-Fombuena N, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (Neuronorma Project). Norms for verbal fluency test. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2009; 24: 395-411.
114. Sheikh KH, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol*. 1986;5:165-173.
115. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrach CH Jr, Chance JM, Filos F. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*. 1982; 37:323-329.
116. Wahlung LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001; 32:1318-22.
117. Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S. Distinguishing silent lacunar infarction from enlarged Virchow-Robin spaces: a magnetic resonance imaging and pathological study. *J Neurol*. 1998; 245:116–122.
118. McKhan G et al. The diagnosis of dementia 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: 263–269.
119. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43:250 –260.
120. Rockwood K. Mixed dementia: Alzheimer's and cerebrovascular disease. *International Psychogeriatrics*. 2003; 15 (Suppl1):39-46.
121. Mitchell AJ. Is it time to separate subjective cognitive complaints from the diagnosis of mild cognitive impairment? *Age Ageing*. 2008; 37:497–499.

-
122. Dickerson B, Sperling R, Hyman B, Albert M, Blacker D. Clinical prediction of Alzheimer Disease Dementia across the spectrum of mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64:1443-1450.
123. Bennett DA, Schneider JA, Bienias J, Evans D, Wilson R. Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology*. 2005 64:834–841.
124. Palmer K, Backman L, Wimblad and Fratiglioni L. Mild cognitive impairment in the general population: Occurrence and progression to Alzheimer Disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008; 16:603 – 611.
125. Yaffe K, Petersen RC, Lindquist K et al. Subtype of mild cognitive impairment and progression to dementia and death. *Dementia Geriatr Cogn Disord*. 2006; 22:312–319.
126. Petersen RC, Smith GE, Waring SC et al. Mild cognitive impairment—clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999; 56:303–308.
127. Petersen RC, Smith GE, Waring SC et al. Mild cognitive impairment—clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999; 56:303–308.
128. Tomaszewski S, Mungas D, Reed B, Harvey D, De Carli. Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia in Clinic- vs Community-Based Cohorts. *Arch Neurol*. 2009; 66:1151-1157.
129. Manly J, Tang M, Schupf N, Stern Y, Vonsattel J, and Mayeux R. Frequency and Course of Mild Cognitive Impairment in a Multiethnic Community. *Ann Neurol*. 2008; 63: 494–506.
130. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5:64–74.
131. Solfrizzi V, Panza F, Colacicco A, D'Introno A, Capurso C, Torres F et al. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*. 2004; 63:1882–1891.

-
132. Junyent M, Gilabert R, Núñez I, Corbella E, Velaa M, Zambóna D, Rosa E. et al. Ecografía carotídea en la evaluación de aterosclerosis preclínica. Distribución de valores del grosor íntima-media y frecuencia de placas de ateroma en una cohorte comunitaria española. *Med Clin (Barc)*. 2005;125(20):770-4.
133. Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, McGovern P, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*. 2001;56:42– 48.
134. Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Plasma homocysteine and cognition in elderly patients with dementia or other psychogeriatric diseases. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010; 30: 198-204.
135. Kim J, Park MH, Kim E, et al. Plasma homocysteine is associated with the risk of mild cognitive impairment in an elderly Korean population. *J Nutr*. 2007; 137: 2093–2097.)
136. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:636–43.
137. Ho V, Massey TE, King WD. Influence of thymidylate synthase gene polymorphisms on total plasma homocysteine concentrations. *Mol Genet Metab*. 2010; 101: 18-24.
138. Yan SK, Chang T, Wang H, Wu L, Wang R, Meng QH. Effects of hydrogen sulfide on homocysteine-induced oxidative stress in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351: 485-91.
139. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341: c3666.
140. Luchsinger J, Brickman A, Reitz C, Cho S, Schupf n, Manly J. Subclinical cerebrovascular disease in mild cognitive impairment. *Neurology*. 2009;73:450–456.

141. Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. *Trends Neurosci.* 2005;28:202–208.
142. Tosto G, Zimmerman ME, Hamilton JL, Carmichael OT, Brickman AM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The effect of white matter hyperintensities on neurodegeneration in mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement.* 2015 Dec;11(12):1510-9.
143. Licastro et al. Acute phase reactant alpha 1 – antichymotrypsin is increased in cerebrospinal fluid and serum of patients with probable Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1995; 9:112 – 118.
144. Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer's disease: driving force, bystander or beneficial response. *Nature Med.* 2006; 12:1005-1015.

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PARTICIPANTE.

Estudio: "INFLUENCIA DE MARCADORES DE INFLAMACIÓN, ATEROESCLEROSIS SUBCLÍNICA Y LESIONES DE NATURALEZA VASCULAR EN LA NEUROIMAGEN CEREBRAL EN LA RELACIÓN ENTRE EL SÍNDROME METABÓLICO Y EL DETERIORO COGNITIVO LEVE".

Yo: _____

(Nombre completo del participante)

O su representante legal _____

(Nombre completo del representante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: _____

(Nombre completo del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria y los datos recogidos se incorporaran a una base de datos informatizada para evaluar la investigación sin que conste mi nombre.

Comprendo que puedo retirarme del estudio

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante o representante legal

Firma del investigador

Lugar y fecha: _____

ANEXO 2

Test de recuerdo libre y facilitado (*Free and cued selective reminded test, FCSRT*)

A= Adquisición				INM		DIF	
INM= Inmediato		DIF= Diferido		Lib	Fac	Lib	Fac
	Categoría	Item					
1	Herramienta	MARTILLO	1				
2	Animal	ELEFANTE	1				
3	Electrodoméstico	TELEVISOR	1				
4	Mueble	SILLA	1				
5	Medio de transporte	TREN	1				
6	Instrumento musical	GUIARRA	1				
7	Fruta	PLATANO	1				
8	Utensilio de aseo	PEINE	1				
9	Parte del cuerpo	PIE	1				
10	Prenda de vestir	SOMBRERO	1				
11	Utensilio de cocina	SARTEN	1				
12	Material deportivo	RAQUETA	1				

Total de adquisición (A)	12				
<i>Recuerdo libre total (0-12)</i>					
<i>Recuerdo facilitado total (0-12)</i>					

Intrusiones relacionadas semánticamente

Total

--	--

Intrusiones relacionadas semánticamente

Total

--	--

ANEXO 3

Test de sustitución de símbolos y dígitos (*Symbol digit modalities test, SDMT*)

CLAVE

(÷	┌	Γ	┐	>	+)	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(┐	÷	(┌	>	÷	Γ	(>	÷	(>	(÷

Γ	>	(÷	┐	>	┌	Γ	(÷	>	÷	┌	┌)

Γ	┐	+)	(┌	+	Γ)	┐	÷	÷	┌	Γ	+

÷	Γ	┐	(>	Γ	(┐	>	+	÷)	┌	>	Γ

÷	┐)	┌	>	+	Γ	┐	÷	┌	+	÷	÷)	(

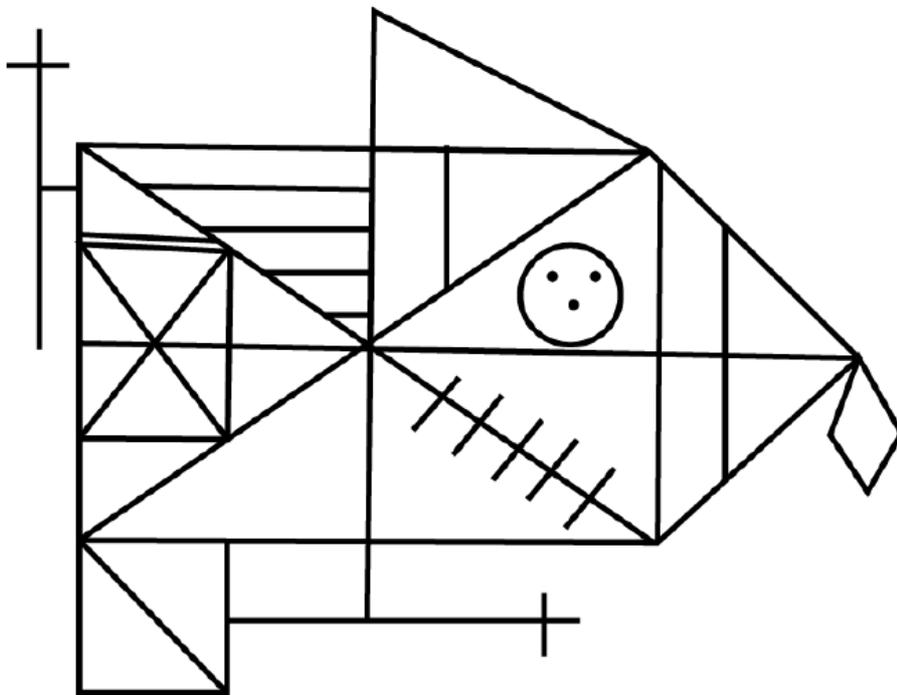
>	÷	+	÷	┌	>	Γ	÷	(+	÷	┐	>)	Γ

÷)	+	÷	┌	+)	┐	(÷	÷	(Γ	┌	>

┐	÷	(>	Γ	÷	(>	÷	+	┌	┐	Γ)	÷

ANEXO 4

Figura compleja de Rey- -Osterrieth (*Rey-Osterrieth complex figure, ROCF*)



ANEXO 5

Cuestionario de evaluación funcional (*Functional Assessment Questionnaire, FAQ*)

Informador (relación con el paciente):

Por favor conteste acerca de cómo se maneja en la actualidad su familiar en tareas de la vida diaria y puntúe cada pregunta en relación al siguiente baremo:

0= normal. Es capaz de hacer solo esa tarea. También puntúe 0 si nunca lo hizo pero usted cree que podría hacerlo solo.

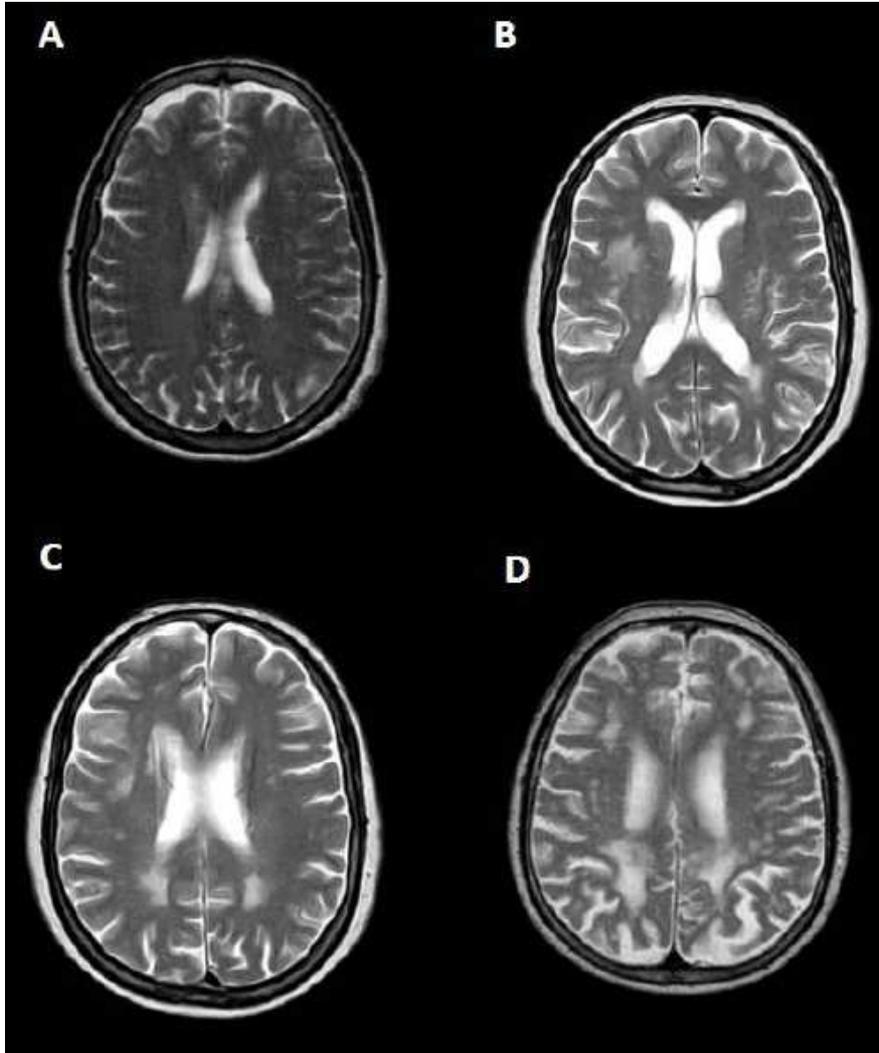
1= con dificultad pero podría hacerlo solo. También puntúe 0 si nunca lo hizo pero usted cree que si tuviera que hacerlo lo haría solo pero con dificultad.

2= necesita ayuda para hacerlo (pero lo hace).

3= no puede hacerlo (es dependiente para esa tarea).

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

Escala ARWMC: ejemplos de puntuación en imágenes potenciadas en T2 de RMN cerebral.



Escala ARWMC

Lesiones de sustancia blanca

Puntuación 0: Sin lesión (A).

Puntuación 1: Lesión focal (B).

Puntuación 2: Lesiones que comienzan a confluir (C).

Puntuación 3: Afectación difusa (D).

Escala Neuropsicológica mínima para Demencias

PLANTILLA DE ADMINISTRACIÓN Y PUNTUACIÓN DE LA ENM.dem [VERSIÓN NORMAL]

1		ORIENTACIÓN TEMPORAL		
Día de la semana	0	1	ACLARACIONES. En el cambio de mes se dará por bueno decir el nombre del mes anterior. No se permitirá en el año decir "en el 5" [o en el 6, 7 o el que fuere], sino que se le insistirá que diga el año con las 4 cifras [tener en cuenta que muchos paciente pierden el simbolismo del número pero no están desorientados].	
Mes	0	1		
Año	0	1		
Lugar	0	1		
Planta del hospital	0	1		

2	Test MEM, 12	INM	LIB1	FAC1	LIB2	FAC2	DIF		
Nº palabras leídas [INM]			Nº palabras leídas [DIF]						

A=Adquisición; RL=Recuerdo Libre; RF=Recuerdo Facilitado; RD=Recuerdo Diferido		Ensayo 1		Ensayo 2		-	RD	
Categoría	Ítem	RL1	RF1	RL2	RF2		RL	DF
Verdura	ZANAHORIA							
Animal	CABALLO							
Instr. musical	GUIARRA							
Aseo personal	PEINE							
Juego	DADOS							
Medio de trans.	AUTOBÚS							
Fruta	MANZANA							
Utensilio cocina	OLLA							
Parte del cuerpo	MANO							
Prenda de vestir	PANTALÓN							
Herramienta	MARTILLO							
Material deporte	RAQUETA							
Intrusiones								
Perseveraciones								
Interferencias	Sí No							

PATOLÓGICO FACTOR PRONÓSTICO desfavorable	EXPLICACIÓN
Intrusiones [semánticas o no semánticas]	El paciente dice palabras que no forman parte de las 12
Interferencias temporales	El paciente no "sitúa" bien las respuestas en la memoria diferida [es decir, cuando se le pide que las recuerde puede comenzar a decir, por ejemplo, las figuras que ha visto en el test de gnosias visuales, etc].
Perseveraciones	El enfermo persevera sobre su propio error [es decir, si dice mesa en vez de silla, cuando se le pregunta otra vez dice de nuevo mesa]
ILETRADOS	Se pasará -igual que se haría con las palabras escritas- las imágenes incluidas en la hoja de administración de la ENM.dem
Número de palabras leídas	La memoria no es sólo retención. Un punto fundamental a medir es la cantidad de información que el paciente cree haber recibido y que puede ser tanto un factor diagnóstico como pronóstico. Se pedirá tanto en la INM como en la DIF.

3	EVOCACIÓN CATEGORIAL, 1 minuto. ANIMALES	
INTRUSIONES		
PERSEVERACIONES		

4	PRAXIAS CONSTRUCTIVAS [ver test del Reloj]	
----------	---	--

5	PRAXIAS IDEOMOTORAS	
Puño cerrado 2	0 1	ACLARACIONES. Las reproducciones en espejo puntúan 1, lo cual puede ocurrir tan sólo en la posición horizontal-vertical. Cualquier fallo, aunque sea mínimo, en cualquiera de las otras posiciones, se considerará como un cero. Prestad atención a la dependencia del medio, que se puede ver en que los enfermos ponen el codo encima de la mesa para la reproducción del acto motor, lo cual es semiológicamente importante.
V invertida 2	0 1	
Mano abierta 2	0 1	
Horizontal-Vertical	0 1	
Doble aro	0 1	
Dedos unidos	0 1	
Imitación práxica		
Imantación práxica		
Perserveración		

6	TEST DE POPPELREUTER adaptado	
Lam. 1	0 1 2 3 4 5	ACLARACIONES. Tener en cuenta principalmente las paragnosias de partes de un objeto principalmente.
Lam. 2	0 1 2 3 4 5	
Lam. 3	0 1 2 3 4 5	
PARAGNOSIAS		

7	ABSTRACCIÓN, 6	
Rojo-Verde	0 1	Ojo-Oído 0 0,5 1
Silla-Mesa	0 1	Lechuga-tomate 0 0,5 1
Chaleco-Pantalón	0 1	Canario-gorrión 0 0,5 1
Observaciones. Se preguntará: "Un perro y un gato son animales, ¿verdad? ¿Qué son el rojo y el verde?". Con ello se consigue no sólo ver el nivel de abstracción, sino la capacidad de captar el criterio. ACLARACIONES. Una abstracción incompleta [p. ej., lechuga-tomate son comida, puntúa 0,5]		

VALORES DE REFERENCIA de la ENM.dem

[que de nada sirven sin la interpretación cualitativa; esta prueba -al igual que cualquiera cognitiva- sólo puede ser interpretada por el evaluador]

<i>PRUEBA</i>	<i>NORMAL</i>	<i>DUDOSO</i>	<i>ALTERADO</i>
ORIENTACIÓN*	5 4	3	2 1 0
MEMORIA INTENCIONAL DECLARATIVA			
INMEDIATA libre	24 23 22 20 19 18 17 16 15 14 13 12	11 10	9 8 7 6 5 4 3 2 1 0
INMEDIATA total*	24 23 22 21 20 19 18	17 16 15	14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0
DIFERIDA libre	12 11 10 9 8 7	6 5	4 3 2 1 0
DIFERIDA total*	12 11 10	9 8	7 6 5 4 3 2 1 0
EVOCACIÓN CATEGORIAL-ABSTRACCIÓN			
ANIMALES*	16 15 14 13 12 11 10	9	8 7 6 5 4 3 2 1 0
ABSTRACCIÓN*	6 5,5 5	4,5 4	3,5 3 2,5 2 1,5 1 0,5 0
PRAXIAS-FUNCIÓN EJECUTIVA-GNOSIAS			
TEST RELOJ*	10 9 8 7	6	5 4 3 2 1 0
BARBIZET*	9 8	7 6	5 4 3 2 1 0
POPPELREUTER*	15 14 13	12 11	10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0
TOTAL [sólo se suman los que llevan asterisco]			
	MÁX 91,0—75,0	75,0—62,0	62,0—MÍN 0,0

