

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE PSICOLOGIA
Departamento de Psicología Básica II
(Procesos Cognitivos)



TESIS DOCTORAL

Análisis de las capacidades cognitivas, biomarcadores vasculares y APOE4 en deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer en panameños adultos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Diana Carolina Oviedo Céspedes

Directores

Sara Fernández Guinea
Ana Frank García
Gabrielle Britton

Madrid, 2018

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE PSICOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA BÁSICA II
(Procesos Cognitivos)**



**ANÁLISIS DE LAS CAPACIDADES COGNITIVAS, BIOMARCADORES
VASCULARES Y APOE4 EN DETERIORO COGNITIVO LEVE Y LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN PANAMEÑOS ADULTOS.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

**PRESENTADA POR
DIANA CAROLINA OVIEDO CÉSPEDES**

**BAJO LA DIRECCIÓN DE LAS DOCTORAS:
SARA FERNÁNDEZ GUINEA
ANA FRANK GARCÍA
GABRIELLE BRITTON**

MADRID, 2017

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE PSICOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA BÁSICA II
(Procesos Cognitivos)**



**ANÁLISIS DE LAS CAPACIDADES COGNITIVAS, BIOMARCADORES
VASCULARES Y APOE4 EN DETERIORO COGNITIVO LEVE Y LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN PANAMEÑOS ADULTOS.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

**PRESENTADA POR
DIANA CAROLINA OVIEDO CÉSPEDES**

**BAJO LA DIRECCIÓN DE LAS DOCTORAS:
SARA FERNÁNDEZ GUINEA
ANA FRANK GARCÍA
GABRIELLE BRITTON**

MADRID, 2017

*A mis abuelos, Mimi, Aida,
Rafo (Q.E.P.D) y Alfredo (Q.E.P.D),
por enseñarme el valor y la importancia
del adulto mayor*

Agradecimientos

En primer lugar quisiera agradecer a la Dra. Gabrielle Britton. Le agradezco haberme permitido incorporarme a su equipo de trabajo y a realizar este proyecto en INDICASAT. Su extensa experiencia en la investigación, sus amplios conocimientos y su capacidad de transferirlos, han sido un pilar fundamental en el desarrollo de esta Tesis Doctoral. Gracias por ser una tutora tan dedicada, por su paciencia y apoyo. Las tardes que pasamos realizando análisis, revisando y discutiendo este trabajo fueron esenciales para mi aprendizaje.

Me gustaría también agradecer a mis tutoras en España, la Dra. Sara Fernández-Guinea y la Dra. Ana Frank. Agradezco a Sara por haberme abierto el camino a la investigación en el envejecimiento. Gracias a ella tuve la experiencia de participar en un proyecto de investigación a gran escala, realizar evaluaciones neuropsicológicas a adultos mayores y obtener las herramientas necesarias para llevar a cabo este proyecto de investigación. Quisiera agradecer a Ana y a su equipo de trabajo en el Hospital La Paz de Madrid, por haberme dado la oportunidad de estar un año en la consulta de trastornos cognitivos. Las experiencias que adquirí y todo lo que aprendí en el Hospital han sido indispensables para mi desarrollo profesional y el desarrollo de este trabajo. Gracias a ambas por contribuir a que esta Tesis salga adelante.

Estoy agradecida con todos mis compañeros de trabajo del grupo PARI, Alcibiades, María, Evelyn, Shantal y Ambar por las múltiples maneras en las que han contribuido a mi proyecto. En especial, gracias a Shantal y a Ambar por todo su apoyo. Soy parte de un gran equipo de

investigación que me ha enseñado sobre el valor de la colaboración y el trabajo conjunto, al igual que sobre el valor de la investigación en las neurociencias.

Quiero agradecer a todos los estudiantes que han participado en el proyecto, por su interés en el trabajo que hacemos. Espero que esta experiencia les haya servido para aprender sobre la investigación y el valor del adulto mayor en Panamá.

Agradezco infinitamente a mi familia, mami, Patty, papi y mimi y a toda mi familia extendida por haber creído en mí y haberme dado tanto apoyo y fortaleza a través de los años. Mami, gracias por ser mi fuente de inspiración. Todas las herramientas que tengo para haber llevado a cabo este proyecto son gracias a ti. Patty, gracias por siempre estar ahí para mí, continuamente motivandome. Eres la más chiquita y me has enseñado tanto sobre perseverar y nunca rendirme para cumplir mis metas. Papi gracias por apoyarme y enseñarme que el trabajo duro tiene sus recompensas. Mimi, mi segunda madre, sin usted nunca habría entendido la relevancia del adulto mayor en la sociedad.

También agradezco a mi amiga Fatima Ortiz y a todos mis amigos que contribuyeron para que sacara esta Tesis.

Agradezco a mi esposo Juan Luis, (y a mis hijos Milo y Joe), por todo el amor, la paciencia, la motivación y el apoyo que me han dado y que me han ayudado a completar este trabajo.

Finalmente, me gustaría agradecer a los voluntarios que fueron parte de este proyecto. Sin ellos, no se podría haber hecho esta investigación.

Abreviaturas

Aβ4	Proteína beta amiloide
Aβ1-42	Región 1-42 proteína beta amiloide
ABVD	Actividades básicas de la vida diaria
AAC	Angiopatía amiloide cerebral
ACC	Arteria carótida común
ACV	Accidente cerebrovascular
AD-P	Demencia por EA probable con evidencia de procesos fisiopatológicos
AD-C	Demencia por EA clínica
AIVD	Actividades instrumentales de la vida diaria
ALC	América Latina y El Caribe
ANCOVA	Modelo lineal multivariable
ANOVA	Modelo lineal univariable
ApoE	Apolipoproteína E
ApoE4	Alelo 4 del gen Apolipoproteína E
ATP	Trifosfato de Adenosina
AVD	Actividades vida diaria
A2M	Alfa-2 macroglobulina
BNT	Test Denominación de Boston
B2M	Beta-2-microglobulina
CA1	Región Cornu Ammonis hipocampo
CA-125	Antígeno de Cáncer 125
COG 1	Evaluación de línea base
COG 2	Evaluación de seguimiento

CRP	Proteína C-reactiva
CSS	Caja de Seguro Social
Ct	Control
DCL	Deterioro cognitivo leve
DCLa	Deterioro cognitivo leve amnésico
DCLna	Deterioro cognitivo leve no amnésico
DE	Desviación Estándar
EA	Enfermedad de Alzheimer
ECV	Enfermedad cardiovascular
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EEG	Electroencefalograma
EGQ-5d-3L	Cuestionario de Salud EuroQol
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FABP	Proteína de unión de ácidos grasos
FAQ	Functional Activity Questionnaire
FFEE	Funciones ejecutivas
FVII	Factor VII
GDS	Escala de Deterioro Global
GDS-30	Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage
HAROLD	Modelo de reducción de asimetría hemisférica en el envejecimiento
HTA	Hipertensión arterial
ICH	Conferencia Internacional de Armonización Buenas Prácticas Clínicas
IDE	Enzima degradadora de insulina
IF	Índice de funcionalidad
IL-1β	Interleucina-1 beta

IL-5	Interleucina-5
IL-6	Interleucina-6
IL-7	Interleucina-7
IL-10	Interleucina-10
IL-18	Interleucina-18
IMT	Grosor íntima- media
I-309	T-linfocitos-proteína secretada I-309
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LDL	Lipoproteína de baja densidad
MANCOVA	Análisis multivariado de covarianza
MEG	Magnetoencefalografía
MIP-1α	Proteína inflamatoria de macrófagos-1 alfa
MMSE	Mini Examen Mental Cognitivo
NIA-AA	National Institute of Aging/Alzheimer's Association
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke y el Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NMDA	N-methylD-aspartato
PARI	Panama Aging Research Initiative
PASA	Modelo de cambio de la activación posterior a anterior
PET	Tomografía por emisión de positrones
PIB	Componente B de Pittsburg
PPY	Polipéptido pancreático Y
P-tau	Proteína tau fosforilada
RC	Reserva cognitiva
RM	Resonancia magnética
RMf	Resonancia magnética funcional

SAA	Proteína amiloide sérica
sICAM	Molécula de adhesión intercelular
sVCAM	Molécula de adhesión vascular
TARC	Quimiocina regulada y activa del timo
THPO	Trombopoyetina
TMTA/TMTB	Trail Making Test A y B
TN-C	Tenasina-C
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
T-tau	Proteína tau total
X²	Chi cuadrado

Lista de Tablas

Tabla No.	Título	Página
1	Procedimiento y cronograma	97
2	Características sociodemográficas de la muestra	106
3	Puntuaciones pruebas neuropsicológicas por grupo diagnóstico	113
4	Comparación entre grupos diagnósticos por dominio cognitivo	115
5	Relación entre dominios cognitivos e IMT	117
6	Relación entre dominios cognitivos y estenosis	118
7	Relación entre dominios cognitivos e IMT por grupo diagnóstico	119
8	Relación entre dominios cognitivos y estenosis por grupo diagnóstico	126
9	Relación entre dominios cognitivos y ApoE4	134
10	Relación entre dominios cognitivos y ApoE4 por grupo diagnóstico	136
11	Biomarcadores y su asociación a condiciones cerebrales y relacionadas al envejecimiento	149
12	Factores asociados al progreso de control a DCL	153
13	Factores asociados al progreso de DCL a EA	156
14	Factores que predicen el cambio en cognición entre la evaluación de la línea base y la segunda evaluación	160

Lista de Figuras

Figura No.	Título	Página
1	Comparación entre medidas IMT <0.9 e IMT >0.9 para cada grupo diagnóstico en el dominio cognición global	120
2	Comparación entre medidas IMT <0.9 e IMT >0.9 para cada grupo diagnóstico en el dominio lenguaje	121
3	Comparación entre medidas IMT <0.9 e IMT >0.9 para cada grupo diagnóstico en el dominio visuoperceptivo	122
4	Comparación entre medidas IMT <0.9 e IMT >0.9 para cada grupo diagnóstico en el dominio aprendizaje y memoria	123
5	Comparación entre medidas IMT <0.9 e IMT >0.9 para cada grupo diagnóstico en el dominio atención	124
6	Comparación entre medidas IMT <0.9 e IMT >0.9 para cada grupo diagnóstico en el dominio funciones ejecutivas	125
7	Comparación entre estenosis y no estenosis para cada grupo diagnóstico en el dominio cognición global	128
8	Comparación entre estenosis y no estenosis para cada grupo diagnóstico en el dominio lenguaje	129
9	Comparación entre estenosis y no estenosis para cada grupo diagnóstico diagnóstico en el dominio visuoperceptivo	130
10	Comparación entre estenosis y no estenosis para cada grupo diagnóstico en el dominio aprendizaje y memoria	131
11	Comparación entre estenosis y no estenosis para cada grupo diagnóstico en el dominio atención	132
12	Comparación entre estenosis y no estenosis para cada grupo diagnóstico en el dominio funciones ejecutivas	133
13	Comparación entre la presencia de ApoE4 y no ApoE4 para cada grupo diagnóstico en el dominio cognición global	137

14	Comparación entre la presencia de ApoE4 y no ApoE4 para cada grupo diagnóstico en el dominio lenguaje	138
15	Comparación entre la presencia de ApoE4 y no ApoE4 para cada grupo diagnóstico en el dominio visuoperceptivo	139
16	Comparación entre la presencia de ApoE4 y no ApoE4 para cada grupo diagnóstico en el dominio aprendizaje y memoria	140
17	Comparación entre la presencia de ApoE4 y no ApoE4 para cada grupo diagnóstico en el dominio atención	141
18	Comparación entre la presencia de ApoE4 y no ApoE4 para cada grupo diagnóstico en el dominio funciones ejecutivas	142

ÍNDICE

Resumen	3
Abstract	6
1. Introducción	9
2. Marco teórico	21
2.1 Envejecimiento normal	22
2.1.1 Cambios morfológicos cerebrales	22
2.1.2 Reserva cognitiva relacionada al envejecimiento normal	26
2.2.3 Manifestaciones neuropsicológicas	28
2.2 Envejecimiento patológico: deterioro cognitivo leve (DCL).....	31
2.2.1 Clasificación y criterios diagnósticos.....	32
2.2.2 Manifestaciones clínicas	34
2.2.3 Manifestaciones neuropsicológicas.....	35
2.3 Enfermedad de Alzheimer (EA).....	41
2.3.1 Clasificación y criterios diagnósticos.....	41
2.3.2 Etiología y factores de riesgo asociados a la EA.....	44
2.3.3 Manifestaciones clínicas.....	51
2.3.4 Manifestaciones neuropsicológicas.....	52
2.4 Biomarcadores tempranos de la EA.....	58
2.4.1 Biomarcadores bioquímicos	58
2.4.2 Biomarcadores inflamatorios	61
2.4.3 Biomarcadores vasculares	63
2.4.3 Biomarcadores de imagen	68
3. Metodología	74
3.1 Objetivos	74
3.1.1 Objetivo general	74
3.1.2 Objetivos específicos.....	74
3.2 Hipótesis	76
3.3 Diseño del estudio.....	77
3.4 Muestra.....	77

3.4.1	Criterios de inclusión y exclusión	78
3.4.2	Distribución de los diagnósticos	80
3.5	Consideraciones éticas	82
3.6	Técnicas de recolección de datos	83
3.6.1	Escala clínica y pruebas neuropsicológicas	83
3.6.2	Medidas de ultrasonido Doppler	95
3.6.3	Genotipificación de ApoE4	97
3.7	Procedimiento	97
4.	Resultados	100
4.1	Análisis estadísticos	101
4.2	Datos sociodemográficos	103
4.3	Estudio neuropsicológico	107
4.4	Marcadores vasculares y dominios cognitivos	116
4.5	Factor de riesgo genético ApoE4	134
5.	Estudio longitudinal biomarcadores en sangre y función cognitiva	143
5.1	Introducción	144
5.2	Objetivos	146
5.2.1	Objetivo general	146
5.2.2	Objetivos específicos	146
5.3	Hipótesis	147
5.4	Metodología	147
5.4.1	Tipo de estudio	147
5.4.2	Muestra	144
5.4.3	Técnica de recolección de datos	148
5.4.3.1	Biomarcadores en sangre	148
5.5	Resultados preliminares	152
5.5.1	Análisis estadísticos	152
5.5.2	Resultados	153
6.	Discusión	161
7.	Conclusiones	197
	Referencias bibliográficas	202

RESUMEN

Múltiples investigaciones han evidenciado que la patología vascular, el alelo 4 del gen de la apolipoproteína E y la inflamación son biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer (EA). En Panamá, los factores de riesgo vasculares y el acelerado envejecimiento poblacional, generan la necesidad de investigar marcadores en deterioro cognitivo leve (DCL) y EA. Identificar los cambios cerebrales en etapas prodrómicas pudiera incidir positivamente en la intervención y en el retraso de la aparición de los síntomas. En países en vías de desarrollo como Panamá se busca estudiar marcadores de DCL/EA que sean sensibles, costo-eficientes, no invasivos y que se puedan utilizar en contextos clínicos y de atención primaria. El objetivo principal fue determinar si en los adultos mayores, con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer panameños, los biomarcadores vasculares y ApoE4 están asociados a las funciones cognitivas. Esta investigación es pionera en Panamá y una de las únicas de su tipo en Latinoamérica.

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, observacional con una muestra de 86 sujetos panameños mayores de 64 años (controles, n=41; DCL=33; y EA=12). Los sujetos formaban parte de un estudio prospectivo llevado a cabo por la Iniciativa de Investigación enfocada en el Envejecimiento de Panamá (PARI) en la Caja del Seguro Social en la Ciudad de Panamá (CSS). A los participantes se les evaluó con una batería de pruebas neuropsicológicas, un ultrasonido Doppler (n=70) y se obtuvo la genotipificación del ApoE4 (n=84). Las pruebas neuropsicológicas se combinaron para formar dominios cognitivos, cognición global, lenguaje, capacidades visuoperceptivas, aprendizaje y memoria, atención y funciones ejecutivas. El ultrasonido Doppler se realizó para establecer la presencia de riesgo cardiovascular usando dos medidas, grosor de la íntima media (IMT) > 0.9mm y la presencia de estenosis carotídea izquierda.

Resultados

Se utilizaron métodos multivariantes para comparar entre grupos y establecer la asociación entre la función cognitiva y los marcadores vasculares y ApoE4. Hubo diferencias significativas entre los grupos en los dominios cognitivos: cognición global ($p=.000$), lenguaje ($p=.000$), capacidades visuoperceptivas ($p=.000$), aprendizaje y memoria ($p=.005$), atención ($p=.049$) y funciones ejecutivas ($p=.004$). Hubo una asociación entre: el IMT de $> 0.9\text{mm}$ y aprendizaje y memoria ($p=.004$); y la estenosis carotídea y lenguaje ($p=.001$), capacidades visuoperceptivas ($p=.007$) y atención ($p=.028$). Hubo una asociación significativa entre ApoE4 y cognición global ($p=.009$), capacidades visuoperceptivas ($p=.020$), memoria ($p=.037$) y funciones ejecutivas ($p=.018$). Se evidenció una interacción significativa entre diagnóstico y ApoE4 en el dominio cognición global ($p=.000$).

En un apartado adicional, se exponen los hallazgos preliminares de un estudio longitudinal que se realizó a 48 participantes. Se determinó un perfil de biomarcadores en sangre asociados a EA, basado en un algoritmo previamente obtenido. El objetivo principal de este estudio fue analizar los biomarcadores en sangre asociados al cambio en las medidas cognitivas y al progreso a DCL y a EA. Se demostró que las proteínas interleucina-10 (IL-10) e interleucina-1 beta (IL-1 β), y las proteínas alfa-2 macroglobulina (A2M) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) se asociaron a la progresión a DCL y EA respectivamente. Las proteínas proteína C-reactiva (CRP), polipéptido pancreático Y (PPY), proteína amiloide sérica A (SAA) y quimiocina regulada y activa del timo (TARC) estuvieron asociadas a un cambio en el Reloj.

Conclusiones

Los marcadores vasculares, ApoE4 están asociados a un peor rendimiento cognitivo. Los resultados del estudio longitudinal indican que hay una relación entre distintas proteínas en sangre,

las capacidades cognitivas y el progreso a DCL y EA. El estudio de estos marcadores puede generar herramientas que colaboren en el diagnóstico temprano de la EA.

ABSTRACT

Research has established that vascular pathology, genetic markers such as Apolipoprotein E allele ϵ 4 and inflammation are risk factors for the progression to Alzheimer's Disease (AD). In Panama, vascular risk factors and an increase in aging population, generate the need to investigate biomarkers related to mild cognitive impairment (MCI) and AD. Diagnosing brain changes in a prodromal phase, is key to improving intervention mechanisms and to delay the expression of symptoms. In developing countries like Panama, research is seeking to find specific, sensitive, non-invasive, cost-efficient methods that could be used in primary care and in a clinical context. The main objective of this study was to determine if in healthy controls, MCI and AD Panamanians, vascular biomarkers and ApoE4 are associated with cognitive function. To our knowledge this is the first study in Panama and one of the only ones in Latin America to study the association between these variables.

Methods

A descriptive, cross-sectional, observational study was conducted. Participants were 86 Panamanians, (controls, n=41; MCI=33; and AD=12). They were part of a prospective study carried out by the Panama Research Initiative (PARI) in the Caja de Seguro Social in Panama City (CSS). Participants were assessed with a cognitive battery, a Doppler Ultrasound (n=70) and were genotyped for ApoE4 (n=84). Neuropsychological tests were combined to form the following cognitive domains: global cognition, language, visuospatial abilities, learning and memory, attention and executive functions. Doppler ultrasound was used to estimate the presence of vascular risk factors associated to cognitive impairment and AD. The measures to evaluate vascular risk was the intima media thickness (IMT) and the presences of stenosis in the left carotid artery.

Results

Multivariable methods were used to compare among groups and establish associations between cognitive function, vascular markers and ApoE4. The most significant findings were the performance in cognitive domains across groups, global cognition ($p=.000$), language ($p=.000$), visuospatial abilities ($p=.000$), memory ($p=.005$), attention ($p=.049$) and executive functions ($p=.004$). There was an association between: $IMT > 0.9\text{mm}$ and learning and memory ($p=.004$), and between stenosis and language ($p=.001$), visuospatial abilities ($p=.007$) and attention ($p=.028$). There was an association between ApoE4 and global cognition ($p=.009$), visuospatial abilities ($p=.020$), memory ($p=.037$) and executive functions ($p=.018$). In the analysis relating diagnosis and ApoE4, there was significant interaction for global cognition ($p=.000$).

Preliminary results of a longitudinal study

In an additional section to this thesis, preliminary results of longitudinal study are presented. This study was conducted on a subsample of 48 participants. Blood samples were collected to determine a blood-based biomarker profile based on a previously established algorithm. The main objective of this study was to analyze blood-based biomarkers associated with progression to MCI and AD and with three cognitive measures. The analysis showed that proteins Interleukin-10 and Interleukin-1 Beta ($IL-1\beta$) and alfa-2 Macroglobulin (A2M) and Tumor Necrosis Factor alpha and ($TNF-\alpha$) were associated with progression to MCI and AD. C-reactive Protein (CRP), Pancreatic Polypeptide Y (PPY), Serum Amyloid Protein A (SAA) y Thymus and activation-regulated chemokine (TARC) were associated with a change in Clock Test.

Conclusions

In the current sample there is an association between vascular markers, ApoE4 and lower cognitive performance in various cognitive domains. Also, there is a relation between different blood-based

biomarkers and a cognitive test that measures multiple functions. The association between cognitive assessment and the markers studied can produce an accurate tool that can aid in early diagnosis of AD.

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento poblacional es un fenómeno que está ocurriendo en países de todos los niveles de desarrollo, pero el cambio demográfico está ocurriendo más deprisa en países de bajo y mediano ingreso (Naciones Unidas, Departamento de Asuntos Económicos y Sociales, 2015). En el año 2015, la población mundial de personas mayores de 60 años fue de 901 millones. Entre el 2015 y el 2030 se estima que aumentará en un 56%, en el año 2030 habrá 1.4 billones (16%) y para el año 2050 incrementará a más de 2 billones de personas (22%) (Naciones Unidas, 2015). Los países latinoamericanos, incluyendo Panamá están experimentando una de las tasas más rápidas de envejecimiento poblacional (Kinsella & Velkoff, 2001; Palloni, Pinto-Aguirre, & Pelaez, 2002). En la región de América Latina y el Caribe (ALC), habrá un incremento de 71% en la población mayor de 60 años (Naciones Unidas, Departamento de Asuntos Económicos y Sociales, 2015).

Los avances en la investigación y la medicina en los últimos 50 años han producido disminuciones en la tasa de mortalidad y por ende incrementos en la expectativa de vida. Sin embargo, un aumento en la cantidad de personas envejecidas trae como consecuencia un mayor número de personas viviendo con enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento (Naciones Unidas, Departamento de Asuntos Económicos y Sociales, 2015). La edad es el principal factor de riesgo de condiciones como la enfermedad de Alzheimer (EA) y el deterioro cognitivo leve (DCL) (Hebert et al., 2010), por ende las personas envejecidas son especialmente vulnerables al deterioro cognitivo y las demencias.

La EA esporádica es el tipo de demencia más común; representa entre el 60%-80% de todas las demencias (Alzheimer Association 2016, Ferri et al. 2005). Según el Informe Mundial de Alzheimer (Prince et al., 2015), se estima que 46.8 millones de personas en el mundo viven con

demencia. Además se calcula que cada 20 años este número se duplicará dando lugar a que la cifra aumente a 131.5 millones para el año 2050 (Alzheimers, 2016).

En la región de ALC, aproximadamente un 75% de las personas viviendo con demencia no han sido diagnosticadas. Las estimaciones de prevalencia de demencia están entre 5-7% (Ferri et al., 2005). Estudios señalan que en el 2050 la proporción de individuos afectados a nivel global será dos veces mayor en países de bajos y medianos ingresos comparado a países de altos ingresos (Informe ADI/BUPA, 2013). Consecuentemente, la prevalencia de la EA será especialmente alta en los países de ALC en las siguientes décadas. En algunas comunidades latinas, por ejemplo en los hispanos viviendo en E.E.U.U., ya se ha establecido que el riesgo de desarrollar EA es 1.5 veces mayor que en los norteamericanos blancos (Alzheimer Association, 2016). En Panamá no se han realizado estudios poblacionales sobre la prevalencia de EA, sin embargo en base a las cifras de estudios de la región, el Informe de Alzheimer's Disease International/BUPA (Informe ADI/BUPA, 2013) señaló que en el año 2010 habían 20,000 personas viviendo con demencia y que habrá un incremento del 415% para el año 2050 (Informe ADI/BUPA, 2013). El incremento en la prevalencia de la enfermedad sumado a la falta de diagnósticos acertados y oportunos pone en evidencia la necesidad de mejorar los servicios de atención. Esto se logrará a medida que se genere investigación orientada al envejecimiento y a las condiciones asociadas.

Por otro lado, la EA influye en la economía de los países a niveles exorbitantes. Los costos globales de la demencia han aumentado de 604 billones de dólares en 2010 a 818 billones en 2015 (Prince et al., 2015). Estas cifras resaltan la importancia de buscar métodos y herramientas para realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad ya que esto permitiría desarrollar intervenciones

terapéuticas apropiadas que pudieran retrasar o detener el avance de la enfermedad. Una demora en la identificación de los síntomas supone un incremento en el deterioro del paciente, merma la eficacia de la intervención y a la vez genera grandes cargas para el cuidador, la familia y la sociedad (Terry, Callahan, Hall & Webster, 2011).

Un aspecto fundamental del diagnóstico temprano es definir las etapas previas a la enfermedad. Desde hace varios años atrás el enfoque de los estudios de EA se ha centrado en el DCL, un síndrome previo a la demencia. A nivel mundial se estima que la prevalencia de DCL en los sujetos mayores de 65 años es de 11-17% (Garolera, Cerulla & Chico, 2010). En la región ALC se han realizado estudios sobre la prevalencia de DCL en algunos países y se ha establecido que la prevalencia de DCL fluctuó entre el 1-3% (Sosa et al., 2012). En Panamá se presume que entre 34,000-102,000 personas viven con DCL.

Identificar a los sujetos que están en riesgo de desarrollar la enfermedad se ha convertido en uno de los objetivos primordiales de la investigación orientada a la EA. Por lo tanto, los estudios de los marcadores fisiológicos y cognitivos relacionados con la salud mental en el envejecimiento patológico son de alta prioridad. Existe la necesidad de un método con una alta sensibilidad y especificidad para detectar DCL/EA en fases pre-clínicas que sean además costo-eficientes y no invasivas. Esto será posible en la medida en que se estudien biomarcadores que permitan un diagnóstico oportuno y la ejecución de planes de acción destinados a incrementar la calidad de vida del paciente y su familia.

El estudio de los factores asociados a la EA como la edad, la presencia de factores de riesgo genéticos, la inflamación y las enfermedades vasculares juegan un rol primordial en el desarrollo de la enfermedad. Métodos como la evaluación neuropsicológica, los estudios de neuroimagen, el estudio de los factores de riesgo genéticos, vasculares y la búsqueda de proteínas en sangre son de gran valor diagnóstico en la identificación de los factores de riesgo de desarrollo de una demencia (Gomar, Bobes-Bascara, Conejero-Goldberg, Davies, & Goldberg, 2011; Moretti, 2015). Esto permite el desarrollo y estudio de distintos perfiles cognitivos y de biomarcadores que colaboren en el diagnóstico, la evaluación de la progresión de la enfermedad y su intervención (Moretti, 2015; Sperling et al., 2011). En la región ALC la investigación orientada a los biomarcadores tempranos es de particular importancia ya que la diversidad étnica y genética de las poblaciones latinoamericanas implica diferencias en los perfiles vasculares y genéticos (Ruiz-Linares et al. 2014; Pastorius et al. 2010). En Panamá, este elemento es aún más relevante. Una particularidad de la población panameña es la mezcla de ascendencia nativo americana, afro americana, caribeña y europea, por ende la complejidad genética es amplia en comparación a otras poblaciones incluso en la región ALC. Esto supone la necesidad de generar investigaciones propias del país orientadas a indagar la relación entre los distintos marcadores en el envejecimiento normal y patológico de la población panameña.

Dada la naturaleza de los procesos patológicos en DCL y EA, el diagnóstico efectivo requiere de una evaluación multidisciplinaria y el uso de biomarcadores que sean específicos para cada población y contexto (Abraham et al., 1994; Grand, Caspar, & Macdonald, 2011), (Albert et al., 2011). Por tanto, los exámenes deben estar orientados a explorar factores de riesgo asociados.

La literatura y los criterios diagnósticos señalan que una evaluación neuropsicológica es necesaria para confirmar el diagnóstico de DCL y EA. La valoración de las capacidades cognitivas provee datos sobre las funciones cerebrales que pudieran estar afectados por desórdenes neurodegenerativos. Es imprescindible para realizar diagnósticos precoces y mejorar los mecanismos de abordaje e intervención (Bondi et al., 2014; Salmon & Bondi, 2009; Pelegrín-Valero, Olivera-Pueyo & Castillo-Jiménez, 2011). Múltiples estudios han demostrado que las tareas y pruebas neuropsicológicas tienen una alta sensibilidad en la detección de los cambios en la cognición que se detectan en DCL o EA (Chapman et al. 2011, Ewers et al. 2012, McGuinness et al. 2015).

Numerosos estudios muestran la relevancia de este tipo de valoraciones (Luna-Lario, Azcárate-Jiménez, Seijas-Gómez, & Tirapu-Ustárrroz, 2015). A través de la evaluación neuropsicológica se logra hacer un diagnóstico diferencial entre DCL a causa de EA, o por causas distintas (i.e. depresión), como también distinguir entre diferentes tipos de demencia. Además, la evidencia señala que tiene un gran valor predictivo sobre la conversión de DCL a EA (Bondi et al., 2014; Weissberger, Salmon, Bondi, & Gollan, 2013). La valoración de los procesos cognitivos en ambas condiciones es una herramienta no invasiva, accesible y fiable que no requiere equipos costosos ni de difícil acceso (Doody et al., 2011; Espinosa et al., 2017; Farias, Mungas, Reed, Harvey, & DeCarli, 2009; Gomar et al., 2011). En Panamá, aunque a nivel clínico la evaluación neuropsicológica es accesible, a nivel de salud pública no se aplica sistemáticamente para el diagnóstico de DCL y EA. Hasta la fecha no existen datos reportados sobre el perfil de cognitivo asociado a EA en la población panameña.

Las manifestaciones cognitivas de EA están estrechamente relacionadas con la patología cerebral (Moretti, 2015b). La acumulación patológica de proteínas como la proteína AB42 y tau, la atrofia cerebral, la afectación neural y sináptica, la inflamación, los cambios vasculares y en el metabolismo del cerebro provocan en fases tempranas déficits severos en la memoria episódica anterógrada y en otras esferas de la cognición. Posteriormente ocasionan alteraciones en las actividades diarias y cambios en el comportamiento y en el componente afectivo. Las puntuaciones en pruebas neuropsicológicas pueden disminuir hasta 15 años antes de la aparición de los primeros síntomas clínicos de la enfermedad y siete años antes del inicio de la demencia (Aisen, 2015). Estudios que han medido la función cognitiva en sujetos con DCL o EA han determinado perfiles cognitivos para cada una de estas condiciones.

Otros métodos como las técnicas de neuroimagen han demostrado ser muy útiles para determinar cambios cerebrales, sin embargo, algunas de las más utilizadas en el estudio de EA y DCL como resonancia magnética (RM), Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y el PET amiloide son muy costosas y poco accesibles en países de mediano y bajos ingresos. Un método de neuroimagen que ha demostrado ser factible en los servicios sanitarios es el ultrasonido Doppler. Es una alternativa viable, fácil de aplicar, no invasiva y disponible en múltiples centros de salud. El Doppler facilita el estudio de dos marcadores ampliamente estudiados relacionados a EA y DCL, el grosor de la íntima media (IMT por sus siglas en inglés *intima-media thickness*) y la estenosis carotídea. Ambos establecen factores de riesgo importantes asociados a las enfermedades cerebrovasculares, especialmente a variables fisiológicas como la aterosclerosis y la hipertensión arterial (HTA). Anteriormente, los cambios cerebrovasculares no habían sido considerados tradicionalmente como parte central de la patología Alzheimer (EA). Estudios recientes muestran

que la patología vascular puede ser un rasgo característico de la EA (Yuan, Wen, Li & Liu, 2013) y que la enfermedad vascular incrementa el riesgo de padecer demencia. Las anomalías vasculares, en particular las microvasculares en el cerebro se han asociado con características patológicas de la EA y pueden preceder a la neurodegeneración. Diversos estudios han determinado que marcadores vasculares como la estenosis en la carótida y el IMT son factores de riesgo independientes en la progresión de un DCL a EA (De La Torre, 2008). Evaluaciones en vivo de la patología microvascular ofrecen un enfoque prometedor para desarrollar útiles marcadores biológicos para la detección temprana y la caracterización patológica de la EA (Ewers et al., 2010).

La asociación entre el deterioro cognitivo, EA y los marcadores vasculares ha sido previamente estudiada en algunas poblaciones (Cheng et al. 2013; Mathiesen et al. 2004; Wendell et al. 2016; Waldstein et al. 2008; Lim et al. 2015; Komulainen et al. 2007; Bombois et al., 2011; De La Torre, 2012; Johnston et al., 2004; Spence, 2004; Van Exel et al., 2002; Xiang et al., 2013; Naranjo et al., 2015; Sanders et al., 2014; Silvestrini et al., 2009; Wendell, Zonderman, Metter, Najjar, 2010). Sin embargo, la mayoría de las investigaciones se han llevado a cabo en poblaciones predominantemente caucásicas, lo cual implica una limitación en la generalización de los resultados hacia otras poblaciones (Pastorius et al., 2010). En los países latinoamericanos, donde la prevalencia de enfermedades crónicas vasculares va en ascenso, estos factores de riesgo son de especial relevancia (Yusuf et al. 2004; Lanas et al. 2014; Pramparo et al. 2011). Hasta el momento, en Latinoamérica, la mayoría de las investigaciones se han enfocado principalmente en estudiar la IMT o estenosis asociadas a factores de riesgo cardiovasculares sin tomar en cuenta su implicación en la cognición en poblaciones normales y con deterioro cognitivo (Aragonès et al., 2011; Chain, Luciardi, Feldman, & Valberdi, 2005; Ramírez-Vela, Cieza-Zevallos, Pinto-Valdivia, & Medina-

Palomino, 2012). En países como Panamá, donde las enfermedades crónicas vasculares son altamente prevalentes en la población (Gracia, Benzadon, Gonzalez-Castellon & Armien, 2014), el estudio de marcadores vasculares y su asociación con la preservación de las funciones cognitivas es muy relevante. En este estudio se han propuesto el IMT y la estenosis como marcadores vasculares en base a la amplia variedad de estudios que los señalan como medidas para evaluar el riesgo cardiovascular (Eleid et al., 2010; Gepner et al., 2006; Polak et al., 2010, 2011; Touboul et al., 2012; Touboul et al., 2007). A nuestro conocimiento, este es uno de los pocos estudios en Latinoamérica y el primero en Panamá en estudiar la asociación entre estas variables.

En cuanto a los marcadores genéticos, numerosas investigaciones manifiestan que la presencia del alelo $\epsilon 4$ del gen que decodifica la apolipoproteína E (ApoE) puede predecir la evolución a demencia de los pacientes con DCL. La expresión del alelo $\epsilon 4$ de ApoE incrementa el riesgo de padecer EA entre 3-10 veces (Corder et al., 1993; Mayeux et al., 1998; Verghese, Castellano, & Holtzman, 2011). La prevalencia de este alelo es aproximadamente del 15% en la población general y en las personas con EA es de un 40% (Bendlin et al., 2010). Sin embargo, en algunos grupos étnicos se encontró que no existe una asociación entre el ApoE4 y la EA; la relación es débil o inexistente en un grupo afroamericano de Nueva York, otro grupo viviendo en Indiana y en una muestra en Nigeria (Tang et al., 1996). En cuanto a los latinos de la región de ALC existen datos inconsistentes sobre la asociación entre ApoE4 y EA. En algunas poblaciones hispanas como en Colombia (Arboleda et al., 2001) y los cubanos viviendo en Estados Unidos se ha se ha confirmado la asociación de EA con ApoE4. En los mexicano americanos no se ha confirmado esta asociación (Sevush, Peruyera, Crawford, & Mullan, 2000). En Panamá se ha establecido que el ApoE4 está asociado a la EA (Villareal et al., 2016). Estudios recientes de nuestro laboratorio

confirman que personas con EA y DCL expresan el APOE ϵ 4 significativamente con mayor frecuencia que personas con demencia vascular o personas sin deterioro cognitivo lo cual coincide con los resultados obtenidos en otras poblaciones. En el grupo EA, 57.1% expresa por lo menos 1 copia del alelo ϵ 4; en el grupo DCL, 48.4% expresa por lo menos 1 copia. Por el contrario, menos del 22% de individuos con demencia vascular y sin deterioro cognitivo expresan el alelo (Villarreal, O'Bryant, Edwards, Grajales, & Britton, 2016). Esto significa que aquellas personas con DCL que expresan una copia de ϵ 4 tienen un mayor riesgo de progresar a EA. La genotipificación de APOE ϵ 4 puede complementar el diagnóstico de la EA en Panamá y las personas con el alelo pudieran beneficiarse de una intervención clínica oportuna.

Aunque en la región ALC existen datos sobre el ApoE4 y su relación con EA, hasta el momento en Panamá no se ha estudiado su asociación con múltiples medidas cognitivas. La mayor parte de las investigaciones sobre la asociación entre estas variables se ha hecho en poblaciones no hispanas (Luo et al., 2016; Barnes et al., 2013; Luck et al., 2015), por lo que existe una necesidad de ampliar esos estudios a otro tipo de poblaciones en las que se ha determinado que el ApoE4 es un factor de riesgo.

En la actualidad, los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR), aunque tienen alta especificidad y sensibilidad son muy costosos de analizar, poco accesibles en países de mediano y bajo ingreso; difíciles de implementar a nivel de atención primaria y la herramienta utilizada para extraerlo, la punción lumbar, es un método invasivo. Por ende, en los últimos años, en Latinoamérica al igual que en otros países ha surgido un interés por utilizar métodos en la identificación de los biomarcadores en sangre. La investigación reciente sobre estos biomarcadores

en la EA ha producido resultados alentadores. Los estudios han demostrado que tienen una precisión diagnóstica de EA similar a los biomarcadores en LCR, lo cual sugiere que es un método viable (Doecke et al., 2012; Laske et al., 2011; O'Bryant et al., 2011; Buerger et al., 2009; O'Bryant et al., 2010; Villarreal, Bryant, Edwards, & Grajales, 2016). Los marcadores en sangre son más prometedores en términos de obtención y costo. La técnica utilizada para obtenerlos es una extracción de una muestra de sangre, por ende menos invasiva que la punción lumbar. Además estos marcadores son más factibles para ser aplicados en ambientes clínicos y de atención primaria y se pueden utilizar para monitorear el curso o progreso de la enfermedad (Khan & Alkon, 2015; Villareal et al., 2014). Los resultados de estos estudios proporcionan evidencia de que un enfoque de detección basado en la sangre hará posible realizar un diagnóstico biológico y precoz de la EA antes de que aparezca el deterioro cognitivo y los cambios conductuales. Un estudio evaluó 18 biomarcadores inflamatorios que distinguieron entre los sujetos con EA y DCL con una precisión del 90% (Ray et al., 2007). A través de estos perfiles se determina la combinación de proteínas que están alteradas en EA y se desarrolla un perfil proteómico en base a los análisis. En Panamá el descubrimiento de biomarcadores periféricos para la EA ha sido un gran desafío. En estudios recientes de nuestro grupo se logró generar un perfil de proteínas en sangre que se asocia con la EA (Villarreal, Bryant, et al., 2016); sin embargo este no fue el caso para DCL (Villarreal et al. 2016), lo cual sugiere la necesidad de estudios adicionales y la combinación de otros marcadores para incrementar la precisión y confirmar los hallazgos.

En Panamá, la investigación y políticas enfocadas en la salud de los adultos mayores continúan siendo escasas. Uno de los principales problemas es que la investigación y la información epidemiológica sobre el envejecimiento y condiciones asociadas son insuficientes y dificultan la implementación de biomarcadores para enfermedades asociadas al deterioro cognitivo. Por otro

lado, existe una falta de diagnósticos adecuados, consistentes y oportunos especialmente en la atención primaria. Por estas razones nuestro grupo de investigación, Iniciativa de Investigación enfocada en el Envejecimiento de Panamá (PARI por sus siglas en inglés, *Panama Aging Research Initiative*), ha contribuido al establecimiento de una plataforma de investigación con el propósito de mejorar la toma de decisiones en salud pública. Por un lado, se ha logrado por primera vez establecer la genotipificación de ApoE en ADN extraído de la sangre (Villarreal et al. 2016). Además en el contexto de investigación en EA, por primera vez se ha utilizado una técnica de neuroimagen como el ultrasonido Doppler para la identificación de pacientes de alto riesgo vascular. Además, el grupo ha evaluado un algoritmo de 24 biomarcadores en sangre el cual ha demostrado tener excelente precisión diagnóstica para EA.

El presente trabajo responde a la necesidad de mejorar la detección temprana de la EA por medio de la investigación y propone el estudio de la asociación entre los marcadores vasculares y genéticos y las funciones cognitivas como herramientas para ayudar en el diagnóstico precoz del deterioro. Se enfoca en analizar el rol de los marcadores vasculares, la IMT y estenosis y los marcadores genéticos combinados con las pruebas neuropsicológicas para determinar perfiles asociados a los diferentes estados de deterioro cognitivo, y facilitar la determinación de riesgo asociado al DCL y la EA. En este trabajo también se expondrán los resultados preliminares de un estudio longitudinal de biomarcadores en sangre asociados a la función cognitiva.

CAPÍTULO 2

MARCO TEÓRICO

2.1 ENVEJECIMIENTO NORMAL

El envejecimiento ha sido definido como un proceso de declive funcional progresivo caracterizado por múltiples cambios fisiológicos, neurológicos y cognitivos (López-Otín, Blasco, Partridge, Serrano, & Kroemer, 2013; Pruchno, Wilson-Genderson, Rose, & Cartwright, 2010). Estos cambios son normales y no tienen por qué estar asociados a una patología. La literatura señala que el envejecimiento normal está asociado a un bajo riesgo de alteraciones funcionales; capacidades cognitivas y físicas de acorde a la edad; y una adecuada interacción con el ambiente (Depp & Jeste, 2006; Pruchno et al., 2010). Sin embargo, en algunas personas los cambios en la cognición son más pronunciados y pueden estar asociados a un envejecimiento patológico. En ocasiones resulta complicado diferenciar entre los cambios cognitivos propios de la edad y los que están asociados a un deterioro cognitivo, por lo que es necesario revisar las diferencias en cuanto a los procesos cerebrales y la cognición presentes en el envejecimiento normal y patológico (Salthouse, T. A., & Madden, 2015).

2.1.1 Cambios morfológicos cerebrales

A medida que la persona envejece se manifiestan cambios cerebrales y fisiológicos. Éstos cambios incluyen una reducción del volumen de ciertas áreas cerebrales, modificaciones en el metabolismo cerebral, presencia de proteínas, disminución de los neurotransmisores y cambios en la sustancia blanca y en la vascularización cerebral (Raz et al., 2005; Salat et al., 2004).

Los estudios con neuroimagen han determinado que el cerebro disminuye en tamaño ocasionando un aumento del tamaño de los surcos y ventrículos cerebrales. En el envejecimiento, la atrofia cerebral se manifiesta principalmente en el hipocampo, el núcleo caudado, el cerebelo, la corteza

calcarina y la corteza prefrontal (Raz et al., 2005; Salat et al., 2004). Anteriormente se creía que el envejecimiento estaba asociado a una pérdida neural. Las investigaciones recientes señalan que al envejecer se reduce la complejidad sináptica en áreas cerebrales específicas (Duncan, 2011) y la densidad dendrítica disminuye. Estos mecanismos ocasionan que la comunicación neural se altere (Burke & Barnes, 2006; Lister & Barnes, 2009).

Además de los cambios estructurales, estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) han encontrado diferencias en la activación de áreas cerebrales y en metabolismo entre adultos jóvenes y adultos mayores mientras realizan una tarea (Ravdin & Katzen, 2012). Se ha propuesto que en el envejecimiento ocurre una reducción en la asimetría hemisférica, un incremento en la activación bilateral prefrontal y una reducción en la actividad parahipocampal y occipitotemporal.

Estos cambios funcionales se han descrito en diferentes modelos. La teoría de la asimetría hemisférica ha sido propuesta por el modelo de reducción de asimetría hemisférica en el envejecimiento (HAROLD, por sus siglas en inglés, *Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults*) (Cabeza, 2002) y en el modelo de cambio de la activación posterior a anterior (PASA, por sus siglas en inglés, *Posterior Anterior Shift in Aging*) (Davis, Dennis, Daselaar, Fleck, & Cabeza, 2008). La teoría HAROLD plantea que a medida que la persona envejece se reducen la asimetría funcional especialmente en las funciones en las que interviene la corteza prefrontal. La teoría PASA señala que los adultos mayores muestran menor activación de las áreas occipitotemporales en comparación a mayor activación prefrontal. Estos dos modelos están asociados a las diversas explicaciones que existen de los cambios funcionales en el envejecimiento. Por un lado, se ha determinado que mayor activación frontal puede compensar una menor activación en regiones

medias temporales (Gutchess et al., 2005; Park & Reuter-Lorenz, 2009). Esto sugiere que el cerebro de personas mayores se beneficia del procesamiento compensatorio activando el hemisferio contralateral para obtener beneficios mayores. Por otro lado, se ha encontrado que existen cambios en el volumen e integridad de sustancia blanca en el cuerpo calloso. Esto está asociado a una disminución de la inhibición interhemisférica, lo cual sugiere que el procesamiento individual de los hemisferios se reduce y existe mayor activación de ambos hemisferios (Takeuchi, Oouchida, & Izumi, 2012).

En cuanto a los receptores, la literatura señala una pérdida de receptores de dopamina (Backman, Nyberg, Lindenberger, Li, & Farde, 2006; Bäckman et al., 2000; Li, Lindenberger, & Sikstrom, 2001). Además de la dopamina, se ha reportado que el glutamato está disminuido en la corteza cerebral y el hipocampo aunque se ha considerado que el declive está afectado por cambios en el metabolismo cerebral (Ménard et al., 2015). Estudios que han examinado múltiples neurotransmisores han determinado que en el cerebro envejecido existe una interacción entre dopamina, GABA y glutamato en los ganglios basales (Mora, Segovia, & del Arco, 2008). Se ha determinado que en el proceso de envejecimiento estas tres proteínas están asociada a cambios en distintos procesos cerebrales

En algunos estudios (Green, Kaye, & Ball, 2000) se ha reportado la presencia de placas y ovillos neurofibrilares en regiones límbicas de adultos mayores sanos. Las áreas más afectadas son la corteza entorrinal, la amígdala, el subiculum, el núcleo de la región Cornu Ammonis (CA1) del hipocampo y regiones inferotemporales. Las placas se encuentran diseminadas en todas las regiones por igual, siendo la región occipital la menos afectada. En los adultos mayores sin deterioro se han

encontrado valores altos de proteína tau. La evidencia señala que esto se debe al incremento en la producción de tau en el cerebro a medida que se envejece (Chiu et al., 2017).

Por otro lado, en el envejecimiento es evidente la disminución de la densidad de sustancia blanca específicamente en las regiones frontales y occipitales del cerebro (Gunning-Dixon, Brickman, Cheng, & Alexopoulos, 2009). Se ha demostrado que estos cambios tienen que ver con pérdida de la mielina, axones y células oligodendriales (Pantoni, Fierini, Poggesi, & LADIS Study Group, 2015). La literatura señala que los factores de riesgo más importante para los cambios en la sustancia blanca son la edad y la patología vascular. La pérdida en la sustancia blanca está asociada a la estenosis en los vasos sanguíneos y a la arterioesclerosis (Pantoni et al., 2015).

Cambios vasculares en el envejecimiento

Además de los cambios morfológicos previamente señalados, los mecanismos vasculares asociados a la edad tienen que ver con cambios estructurales y funcionales en el sistema cardiovascular. En este trabajo se abordarán dos de los principales que incluyen cambios en las estructuras y en la bioquímica de las arterias y en la presión arterial.

Para empezar, en el envejecimiento las arterias atraviesan cambios como el engrosamiento de la íntima, la rigidez y cambios en el tamaño y grosor en venas y arterias. La íntima se refiere a la capa interna de la arteria formada por un endotelio. La media o túnica media es la capa del medio de la arteria. La medición del grosor de estas capas da lugar al grosor de la íntima media. Se ha evidenciado que la íntima media triplica su grosor entre los 20 y 90 años (Yamaura et al., 2010). En el envejecimiento los cambios en la medida de la íntima media tiene que ver con múltiples

factores como la presión arterial, la hipertrofia arterial, los depósitos de calcio y la acumulación de matriz extracelular (Yamaura et al., 2010).

Por otro lado, la rigidez arterial está asociada a la aterosclerosis y a los cambios en los niveles de colágeno y elastina (Touboul et al., 2012). Otros factores como un incremento en la velocidad de la pulsatilidad y en la presión arterial, al igual que la acumulación de placa se asocian a la rigidez arterial.

Los cambios vasculares asociados al envejecimiento se observan en todas las personas, sin embargo, existen diferencias en el inicio, la severidad y la velocidad con la que se desarrollan estos mecanismos (Touboul et al., 2012).

Existe una gran variabilidad entre sujetos en cuanto a los cambios cerebrales asociados al envejecimiento. Estos cambios pueden explicarse en función de los recursos con los que cuenta cada individuo.

2.1.2 Reserva cognitiva relacionada al envejecimiento normal

Múltiples estudios han determinado que la plasticidad cerebral también está presente en los adultos mayores. El cerebro es capaz de reorganizarse para compensar funcionalmente el declive cognitivo (Greenwood, 2007). Uno de los modelos propuestos para explicar estos mecanismos es el de reserva cerebral (Satz, Cole, Hardy, & Rassovsky, 2011). Este concepto toma en cuenta la influencia de medidas cuantitativas como el tamaño del cerebro y la cantidad de neuronas en la capacidad del cerebro de responder mejor ante la aparición de alteraciones patológicas (Barulli &

Stern, 2013). Las investigaciones sobre la reserva cerebral indican que existe un umbral de cuanta patología el cerebro puede tolerar antes de que se evidencien los déficits cognitivos (Tucker et al., 2011). Los síntomas cognitivos se manifiestan cuando el daño reduce la reserva cerebral más allá del umbral. Este modelo ha sido útil para determinar la asociación entre la cantidad de elementos patológicos y el inicio del declive (Barulli & Stern, 2013). Sin embargo, se ha propuesto que el concepto de reserva cerebral es limitado. Es un modelo puramente cuantitativo que indica que el hecho de tener más neuronas o sinapsis es sinónimo de un mejor funcionamiento. Esta perspectiva se ha considerado insuficiente para explicar la respuesta del cerebro a la patología (Barulli & Stern, 2013).

Por el contrario, el concepto de reserva cognitiva (RC) se refiere a la capacidad del cerebro de compensar el daño cerebral logrando minimizar la sintomatología clínica. Es otro modelo generado para explicar las diferencias individuales en el desempeño cognitivo y funcional de las personas mayores (Stern, 2012). La RC surgió de investigaciones que estudiaban a sujetos con patología cerebral propia de la EA pero que no mostraban sintomatología clínica. A raíz de esos estudios se determinó que las diferencias individuales en el procesamiento cognitivo y en las redes neurales resulta en que algunas personas respondan mejor a los cambios patológicos cerebrales (Tucker & Stern, 2011). La RC actúa como moduladora entre el desempeño cognitivo y los cambios cerebrales. Se ha determinado que personas con niveles de RC más altos son capaces de utilizar redes neurales compensatorias para suplir aquellas que ya no son eficientes para realizar una tarea. Estas adaptaciones funcionales de las redes resultan en que la persona sea capaz de buscar estrategias para realizar las actividades cognitivas (Bosch et al., 2010). Estas diferencias se deben a la presencia de factores protectores en el cerebro que modulan entre la patología y las

manifestaciones clínicas. Estos elementos están asociados a experiencias tempranas positivas como la exposición a un ambiente estimulante y enriquecedor y la adquisición de habilidades. En la edad adulta, otros factores influyen en la RC como tener una ocupación o un trabajo y realizar otras actividades cognitivamente estimulantes (Barulli et al., 2013).

2.1.3 Manifestaciones neuropsicológicas

Todos estos modelos buscan entender la variabilidad cognitiva en el envejecimiento. Los estudios demuestran que algunos sujetos experimentan un declive más pronunciado y más rápido, mientras que otras personas tienen un desempeño cognitivo comparable a sujetos más jóvenes (Christensen, 2001). Además se ha visto que no todos los dominios cognitivos se ven igualmente afectados y que incluso hay capacidades que se mantienen iguales con el paso del tiempo o incluso mejoran con la edad. Por ejemplo, algunos aspectos de la cognición se mantienen igual como la memoria implícita, memoria semántica, el vocabulario y conocimientos generales (Christensen, 2001; Rabbitt et al., 2004). Una posible explicación para las funciones que mejoran con la edad o que se mantienen son los mecanismos de reserva expuestos previamente y la activación bilateral. Se ha evidenciado que la activación bilateral en adultos mayores está asociada a mejorías en la memoria de trabajo, aprendizaje semántico y percepción (Cherry, Adamson, Duclos, & Hellige, 2005; Fera et al., 2005; Reuter-Lorenz et al., 2001; Rypma & D'Esposito, 2001).

Se han propuesto cuatro principales mecanismos para explicar los déficits cognitivos en el envejecimiento (Dixon RA., 2000): la velocidad de procesamiento de la información (VP), la memoria de trabajo, las funciones inhibitorias y las funciones sensoriales. Para empezar, Salthouse (1996) VP es útil para explicar las diferencias en el funcionamiento cognitivo de los adultos

mayores. Estudios empíricos posteriores han señalado que múltiples medidas de VP demuestran diferencias en el desempeño cognitivo asociadas a la edad (Salthouse & Madden, 2015). La VP determina la manera en que procesamos la información al realizar cualquier tarea cognitiva. Es más, estudios recientes han determinado que la VP influye en especial en las tareas más complejas y difíciles (Dixon RA., 2000; Salthouse & Madden, 2015). Consecuentemente, en los adultos mayores una lentitud en la velocidad de procesamiento afecta la calidad, cantidad y eficacia con la que se pueden ejecutar los demás procesos cognitivos (Park et al., 2002). Además una VP disminuida resulta en una inadecuada integración de la información. A medida que surge nueva información para procesar, la información que se había adquirido previamente puede perderse.

El segundo mecanismo propuesto para explicar los cambios asociados a la edad es la disminución de la memoria de trabajo. A medida que la persona envejece se puede observar una dificultad para manipular y organizar información (Kane, Hasher, Stoltzfus, Zacks, & Connelly, 1994; Salthouse, 1996). Estos procesos guardan relación con los otros mecanismos propuestos por Park (2000). La lentitud en la velocidad de procesamiento afecta las funciones más complejas asociadas a la memoria de trabajo. Por otro lado, en las tareas de memoria de trabajo, la persona debe ser capaz de inhibir información no relevante para poder procesar adecuadamente los nuevos estímulos. Existe evidencia de que en el envejecimiento la memoria de trabajo se afecta por un fallo en el control de la interferencia ocasionando que no se pueda manipular adecuadamente la información.

El tercer mecanismo, la inhibición de la información está también disminuido en el envejecimiento. Existe una dificultad para filtrar información no relevante y no ser capaz de responder adecuadamente ante la interferencia (Fisher et al., 2017). Esta falta de inhibición

ocasiona que la persona sea más proclive a distraerse mientras está completando una tarea. La disminución del control inhibitorio está asociado a otras funciones cognitivas como la atención alternante y selectiva y la flexibilidad mental (Park et al., 2002).

El cuarto mecanismo asociado a los cambios propios de la edad en el envejecimiento se refiere a la función sensorial. Esta función tiene que ver con la agudeza visual y auditiva. Está implicada en las demás funciones cognitivas y se ve disminuida en el envejecimiento (Fisher et al., 2017).

Otras funciones que disminuyen con el envejecimiento tienen que ver con algunas capacidades lingüísticas. Por un lado se pueden evidenciar dificultades para encontrar las palabras, estando presente el fenómeno “punta de la lengua” (Shafto, Burke, Stamatakis, Tam, & Tyler, 2007). Además, se evidencia una disminución de la fluidez verbal fonológica y semántica (Kempler, Teng, Dick, Taussig, & Davis, 1998). Sin embargo se ha propuesto que los déficits en la fluidez pueden estar asociados a un descenso en la memoria verbal y atención auditiva y no a una degradación en el almacén semántico y léxico (Ruff, Light, Parker, & Levin, 1997).

En cuanto a la atención se ha determinado que en el envejecimiento se evidencia una disminución en los procesos atencionales más complejos como la atención dividida, selectiva y alternante lo cual afecta la realización de las tareas de memoria de trabajo (Glisky, 2007) Se ha evidenciado que en los adultos mayores la alternancia entre una tarea a otra no se lleva a cabo con la misma eficacia que en los adultos más jóvenes (Verhaeghen & Cerella, 2002). En la atención sostenida no se evidencian cambios asociados a la edad (Glisky, 2007).

Las dificultades de la memoria asociados al envejecimiento pueden deberse a dificultades en la codificación, el almacenamiento y recuperación de la información. Se les dificulta recuperar la información, de manera espontánea, sin embargo cuando se le entregan las pistas adecuadas pueden recordar mejor los elementos. En los adultos mayores manifiestan una memoria adecuada para estímulos familiares, pero el recuerdo de los detalles en un contexto disminuyen (Rush, Barch, & Braver, 2006).

2.2 ENVEJECIMIENTO PATOLÓGICO: DETERIORO COGNITIVO LEVE

El DCL se define utilizando criterios clínicos, cognitivos y funcionales (Albert et al., 2011a). Estos criterios lo conceptualizan como un síndrome que cursa con alteración de las funciones cognitivas, poca o ninguna afectación significativa en la autonomía funcional de las actividades de la vida diaria y sin síndrome demencial (Stephan et al., 2012a). El DCL se ha considerado una condición entre envejecimiento normal y demencia (Monastero, Mangialasche, Camarda, Ercolani, & Camarda, 2009; Zihl, Reppermund, Thum, & Unger, 2010). El concepto se ha ampliado y se considera que el deterioro cognitivo trata de una condición compleja de etiología y curso variable que indica que un sujeto tiene mayor riesgo de padecer una demencia (Jessen et al., 2014; Rountree et al., 2007). Aproximadamente entre el 10-15% de pacientes con DCL convertirán a EA en 12 meses y después de tres años esta cifra aumentará a un 50% (Albert et al. 2011). No obstante, otros pacientes revertirán a un estadio normal o convertirán a otra demencia (Valls-Pedret, Molinuevo, & Rami, 2010; Winblad et al., 2004). El alto riesgo de conversión a EA señala la importancia de detectar síntomas y factores de riesgo en etapas tempranas (Aggarwal, Wilson, Beck, Bienias, & Bennett, 2005; Molinuevo et al., 2011). Aunque los criterios diagnósticos no especifican las pruebas neuropsicológicas a utilizar ni la metodología, el DCL se diagnostica utilizando criterios clínicos.

2.2.1 Clasificación y criterios diagnósticos

El concepto de deterioro cognitivo leve ha evolucionado a través de los años. En los años 60, Kral (1962) había sugerido el término “olvidos benignos de la senectud” (*benign senescent forgetfulness*) para designar un déficit en la memoria propio de la edad. A partir de ese momento otros investigadores empezaron a utilizar distintos términos y criterios de clasificación para intentar explicar la entidad nosológica del DCL. No fue hasta el 1999, cuando el término fue propuesto por Petersen et al. (1999) para clasificar a los sujetos que estaban en una etapa de transición entre el envejecimiento normal y la EA. Ese año se propusieron los siguientes criterios de clasificación: quejas subjetivas de memoria, corroboradas por un informante, cognición relativamente normal, independencia en las actividades de la vida diaria, alteración de la memoria en comparación con otros sujetos de su nivel educativo y edad, ausencia de demencia. Posteriormente, fue Petersen (2004) nuevamente y su grupo de investigación quienes acuñaron el término deterioro cognitivo amnésico como un estadio intermedio entre las primeras manifestaciones clínicas y el desarrollo de la EA.

La gran cantidad de definiciones y criterios no aclararon el concepto y se propuso establecer grupos o subtipos: el deterioro cognitivo leve amnésico (DCLa) y el no amnésico (DCLna). Estos a su vez se dividieron en otras dos categorías, multidominio y monodominio. Por ende, actualmente existen 4 subtipos de DCL: amnésico un solo dominio, amnésico multidominio, no amnésico un solo dominio y no amnésico multidominio (Winblad et al., 2004). El DCLa monodominio se caracteriza por una reducción de las funciones mnésicas mientras que en el multidominio predominan los déficits en la memoria episódica y en otros dominios cognitivos. Por otro lado, el DCLna se identifica por una disminución de otras facultades cognitivas aparte de la memoria como

la atención, lenguaje y funciones ejecutivas. Las investigaciones señalan que son las personas con DCLa los que tienen más probabilidad de desarrollar una demencia tipo Alzheimer (Aggarwal et al. 2005; Albert et al. 2011) mientras que el DCLna es una condición mucho más heterogénea en su etiología, manifestaciones clínicas y pronóstico, y por lo tanto se ha visto que los individuos con esta condición tienen un mayor riesgo de padecer otro tipo de demencia por ejemplo demencia fronto- temporal o demencia por cuerpos de Lewy (Bondi et al., 2014; McKhann et al., 2011).

Criterios diagnósticos revisados

Hace cinco años, el NIA-AA, (*National Institute of Aging/Alzheimer's Association*) y el International Working Group generaron nuevos criterios diagnósticos para EA incluyendo el estadio prodrómico de la enfermedad al igual que sus etapas preclínicas (Albert et al. 2011). Los criterios previos a 2011 no incluían una fase previa a EA. Ese año, se reevaluaron los criterios para incorporar el DCL, introducido por Petersen (1999). Esta revisión fue necesaria ya que cada vez con más ímpetu se busca la identificación de los sujetos con DCL que progresarán a EA. Además, se modificaron los criterios para incluir evidencia de biomarcadores (Alzheimer Association, 2016; Chertkow, Feldman, Jacova, & Massoud, 2013b; Hyman et al., 2013).

Los nuevos criterios para EA publicados el 2011 por el NIA-AA (Albert et al. 2011; McKhann et al. 2011; Chertkow et al. 2013; Alzheimer Association 2016) están basados en los propuestos por el NINCDS-ADRDA e incluyen por primera vez el DCL como estadio prodrómico de EA (Dubois et al., 2010) una fase en la que no se ha manifestado la enfermedad, pero en la cual ya están presentes los marcadores biológicos asociados a EA (Albert et al. 2011).

En resumen, el NIA-AA caracteriza al DCL según cuatro criterios (Albert et al. 2011; (Chertkow et al., 2013b).:

- a) El primer paso es establecer si ha habido un cambio en la cognición. Esto se obtiene medio del sujeto y/o informante. Con esta información se compara el nivel premórbido de funcionamiento con el actual.
- b) La segunda etapa es caracterizar a DCL como un síndrome utilizando medidas cognitivas y funcionales para poder establecer un diagnóstico. Los déficits cognitivos son críticos para determinar el límite entre DCL y EA. Se establece la severidad de los déficits cognitivos determinando si la dificultad radica en uno o más dominios cognitivos.
- c) En tercer lugar se determina la etiología del DCL para eliminar la posibilidad de que se trate de causas vasculares, traumatismos craneoencefálicos, etc.
- d) Por último se determina la presencia de biomarcadores. Estos pueden ser atrofia en el lóbulo temporal medial, valores anormales de proteínas como beta amiloide y tau en LCR o hipometabolismo en corteza temporoparietal.

2.2.2 Manifestaciones clínicas

Anteriormente se conceptualizaba al DCL como una condición sin alteración en las actividades de la vida diarias (AVD); sin embargo, investigaciones actuales señalan que hay una mínima dificultad en los sujetos con DCL para realizar funciones complejas (Albert et al. 2011). Las AVD se dividen en básicas e instrumentales. Las básicas (ABVD) consisten en la realización de actividades como aseo personal, capacidad de usar el baño independientemente y autonomía en la movilidad. Las actividades instrumentales (AIVD) componen actividades más complejas como la toma de medicamentos, manejo del dinero y planificación de actividades (Gold, 2012). Los déficits

en las AIVD correlacionan con cambios en la memoria episódica y la función ejecutiva (Boyle et al., 2003; Marshall et al., 2011a; Razani et al., 2007; Snyder et al., 2014). Estudios han encontrado una asociación entre dificultades en las AIVD e hipometabolismo frontal y posterior (Marshall, Fairbanks, Tekin, Vinters, & Cummings, 2006) e incluso con síntomas neuropsiquiátricos como la apatía (Weiner, Hynan, Bret, & White, 2005; You et al., 2015). Diferentes estudios expresan que las personas con DCL puntúan más bajo en los cuestionarios que tratan sobre AVD que los controles (Gordon & Martin, 2013; Pernecky et al., 2006). Jekel et al. (2015) publicaron una revisión exhaustiva de 497 artículos de deterioro cognitivo leve y AVD e incluyen en su revisión 37 de ellos. En todos a excepción de dos, se encontró déficits en las AVD en los participantes con DCL versus los controles, los cuales no manifestaron problemas. Al comparar DCL y EA, la diferencia se presentó nuevamente, indicando que los DCL tenían un mejor desempeño en las AVD que los EA. Es decir, que aunque las limitaciones en AVD no son comparables con las de EA, sí puede existir una merma en la funcionalidad de los sujetos con DCL, particularmente en las AIVD y ésta está relacionada con los déficits en las FFEE (Marshall et al., 2011a).

2.2.3 Manifestaciones neuropsicológicas

El desempeño en las pruebas neuropsicológicas se considera un marcador indispensable en las fases prodrómicas de la enfermedad (Sewell, Luo, Neugroschl, & Sano, 2013). A raíz de los estudios que se han hecho con individuos con DCL, se ha reportado que de todas las funciones cognitivas, la memoria episódica y puede tomarse en cuenta como factores de riesgo para la conversión de DCL a EA (Valls-Pedret et al., 2010), sin embargo, en varios estudios se ha demostrado que en DCL múltiples dominios se encuentran alterados (Arnáiz & Almkvist 2003; Cloutier et al. 2015; Molinuevo et al. 2010; Liao et al. 2017).

Anteriormente, el concepto de DCL solo estaba enfocado en los déficits de memoria y el resto de las funciones cognitivas se obviaban. Sin embargo hace unos años los criterios diagnósticos se extendieron incluyendo quejas subjetivas en todas las áreas cognitivas (Albert et al., 2011).

Atención

Existe evidencia de que los déficits de atención en el DCL aparecen antes que las alteraciones en otras funciones cognitivas. Incluso se ha reportado que la baja ejecución en las tareas de atención se observa en fases preclínicas de la EA (Belleville et al., 2007; Rapp & Reischies, 2005; Saunders & Summers, 2010). Los sistemas de atención en los sujetos con DCL se degeneran de manera selectiva, es decir que no todos los sistemas muestran el mismo deterioro, sino unos más que otros (Saunders & Summers, 2010). En general, los componentes más complejos (atención alternante, dividida, control atencional) son los primeros que comienzan a mostrar afectación, y los componentes más simples como la atención sostenida se mantienen. Según algunos estudios los déficits en la atención en DCL están relacionados con la capacidad de seleccionar estímulos (Fernandes et al., 2013; McLaughlin, Anderson, Rich, Chertkow, & Murtha, 2014). La incapacidad de responder ante distracciones se ha considerado por algunos autores como un factor predictor de conversión a EA (Loewenstein, Acevedo, Agron, & Duara, 2007; Rabin et al., 2009; Silva et al., 2012). En un estudio se demostró que los sujetos con DCL respondían a la interferencia de un modo muy similar que los sujetos control, sin embargo, el problema se presentaba en la respuesta a la distracción (Aurtenetxe et al., 2016).

Además de los déficits atencionales, autores han propuesto que en DCL se evidencia una lentitud en el procesamiento de la información (Bäckman, Jones, Berger, Laukka, & Small, 2005; Dixon et al., 2007; Haworth et al., 2016). Incluso hay autores que han analizado que la velocidad de

procesamiento es un marcador que se asocia con la conversión a EA (Dixon et al., 2007; Luo et al., 2016; Sewell et al., 2013). Otros autores han indicado que este déficit es evidente tanto en el tiempo de reacción al ejecutar una tarea como en la velocidad de procesamiento en el escaneo visual (Haworth et al., 2016).

Capacidades visuoperceptivas

Diversos estudios han llegado a la conclusión que los sujetos con DCL manifiestan déficits visuoespaciales. Se ha manifestado que los déficits en esta función podrían estar relacionados a un inadecuado procesamiento de la información visual (Nordlund et al., 2005; Perry & Hodges, 1999; Tales, Haworth, Nelson, Snowden, & Wilcock, 2005). Las investigaciones han manifestado que los sujetos con DCL tienen una peor ejecución que los sujetos controles en las tareas visuoperceptivas que requieren el reconocimiento e identificación de objetos. En un estudio se reportó que el 40 % de los sujetos con DCL manifestaron déficits visuoperceptivos (Nordlund et al., 2005). Otro estudio encontró que 63% de los sujetos con DCL estudiados presentaban alteraciones en la visuopercepción (Alegret et al., 2009).

Praxias

Estudios con personas con DCL evidencian que las dificultades en las praxias ideomotoras o ideativas solo se manifiestan en un bajo porcentaje de estos individuos (Jiang et al., 2016a; Ozkan, Adapinar, Elmaci, & Arslantas, 2013; Smits et al., 2014). Sin embargo, otros estudios señalan que el desempeño práxico en DCL es más bajo que en los sujetos control, siendo las praxias una buena medida para diferenciar entre sujetos control, sujetos con DCL o EA (Duits et al., 2014).

Memoria

Las alteraciones de la memoria son los déficits cognitivos centrales en el DCL. La identificación de las alteraciones mnésicas es esencial para el diagnóstico de DCL (Petersen et al., 2014). En el DCL, uno de los déficits cognitivos más frecuentes es la alteración de la memoria episódica (Irish, Lawlor, Coen, & O'Mara, 2011). Los estudios postulan que los déficits mnésicos, pueden ser indicadores de sujetos que tienen mayor riesgo de conversión de DCL a EA (Belleville, Chertkow, & Gauthier, 2007; Wolk & Dickerson, 2011). Una de las tareas más utilizadas para evaluar la memoria episódica son las pruebas de aprendizaje verbal. Múltiples estudios han evidenciado que el rendimiento de sujetos con DCL es menor en pruebas de aprendizaje verbal (Dudas, Clague, Thompson, Graham, & Hodges, 2005; Nordahl et al., 2005). En estas tareas los déficits más frecuentes se encuentran en la adquisición, codificación, consolidación y recuperación de la información (Irish et al., 2011). Además se ha postulado que los sujetos con DCL tienen mayores dificultades para encontrar estrategias y beneficiarse de claves para recuperar la información (Hutchens et al., 2013).

Además de la memoria episódica, estudios recientes postulan que en DCL las alteraciones de la memoria asociativa pueden predecir la conversión a EA (Yanhong et al., 2013). Se ha manifestado que los sujetos con DCL tienen un peor desempeño al formar asociaciones nuevas y no se benefician de claves semánticas para la posterior recuperación de la información (Yanhong et al., 2013). Un estudio encontró que la capacidad de asociar caras con nombres está deteriorada en DCL (Irish et al., 2011). Otro estudio reciente señaló que en DCL la habilidad para relacionar conceptos que pertenecen a la misma categoría semántica está deteriorada (Kuslansky, Buschke, Katz, Sliwinski, & Lipton, 2002). Una investigación que utilizó elementos no relacionados entre

sí, determinó que las personas con DCL son capaces de recordar menos elementos que los sujetos control (Villeneuve et al., 2012). Estos estudios han demostrado que las tareas de memoria asociativa son capaces de discriminar entre sujetos controles con DCL y EA (Buschke et al., 2016; Irish et al., 2011; Villeneuve & Belleville, 2012).

La literatura señala que la prospectiva también está alterada en DCL (Villeneuve & Belleville, 2012). Las investigaciones han señalado que los déficits presentes en la memoria prospectiva tienen que ver con la intención de ejecutar la tarea y recordar lo que deben hacer en el futuro (Yanhong, Chandra, & Venkatesh, 2013).

Lenguaje

Estudios sobre DCL han evidenciado una discrepancia en referencia al lenguaje. La mayoría de las investigaciones que han estudiado los procesos lingüísticos en DCL han referido rendimiento más bajo en pruebas de denominación y fluencia verbal semántica en comparación con el grupo control (Ritchie et al., 2001; Tsantali et al., 2013; Taler & Phillips, 2008). Se ha evidenciado que las personas con DCL tienen una alteración en aspectos cuantitativos y cualitativos de la fluidez semántica. Esto implica que no solo generan menos respuestas, sino que son menos eficaces formando categorías semánticas (Raoux et al., 2008). Por otro lado, otros estudios han indicado que los sujetos con DCL solo tienen dificultades en tareas que requieren un procesamiento semántico más complejo, aunque también manifiestan dificultades en la denominación (Duong, Whitehead, Hanratty, & Chertkow, 2006). Otros investigadores han encontrado que existe una disminución en las habilidades lingüísticas incluyendo los subsistemas de comprensión auditiva, lectura, comprensión lectora y habilidades narrativas (Tsantali et al., 2013) además de dificultades

en la sintaxis (Collie & Maruff, 2000). Por otro lado, también se han reportado alteraciones en la producción y recepción del discurso, déficits en el procesamiento léxico y en las representaciones semánticas (Taler & Phillips, 2008).

Funciones ejecutivas

Diversos estudios manifiestan que los déficits en las FFEE están presentes en el DCL (Bäckman, Jones, Berger, Laukka, & Small, 2004; N. L. J. Saunders & Summers, 2010). Incluso se ha señalado, que estos déficits, aparecen a la vez que las dificultades en la memoria (Johns et al., 2012; Albert et al., 2011a; Bélanger & Belleville, 2009; Sylvie Belleville, Chertkow, & Gauthier, 2007; Economou, Papageorgiou, Karageorgiou, & Vassilopoulos, 2007; Grundman et al., 2004; Lonie, Tierney, & Ebmeier, 2009; Sewell et al., 2013). Varios estudios han determinado que son múltiples componentes de las FFEE las que se encuentran alteradas. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones han coincidido que la memoria de trabajo (Brandt et al., 2009), la inhibición y la flexibilidad cognitiva se encuentran alteradas (Zheng et al., 2012). Además de los déficits previamente mencionados, se ha propuesto que en DCL, existen dificultades en cuanto a la resolución de problemas y el pensamiento abstracto (Zheng et al., 2012). Estas alteraciones dificultan que los otros procesos se den adecuadamente. Por ejemplo, se ha determinado que el desempeño en las tareas de FFEE está asociado con dificultades en otros dominios cognitivos como por ejemplo la memoria (Aurtenetxe et al., 2016).

Manifestaciones emocionales y del comportamiento

Aparte de los déficits cognitivos y sus correlatos neuropatológicos, diversas investigaciones señalan que los síntomas psiquiátricos están presentes en el DCL. Las investigaciones sugieren

que existe evidencia de una correlación entre deterioro cognitivo y depresión (Abizanda et al., 2009; Baquero et al., 2004; Y. Li, Meyer, & Thornby, 2001), además de otros trastornos neuropsiquiátricos como apatía y ansiedad (Monastero et al., 2009). Las alteraciones neuropsiquiátricas, como la depresión, correlacionan además con otros factores de riesgo y con la capacidad del individuo de realizar las AVD (Okura et al., 2010; Villarreal, Grajales, Lopez, Britton, & Initiative, 2015). Por otra parte, estudios con sujetos con depresión y apatía concluyen que ambas condiciones predicen la conversión de DCL a EA (Geda et al., 2008, 2010). Otros estudios solo consideran la apatía en estadio predemencial, como buen indicador de progresión de DCL a EA (Landes, Sperry, & Strauss, 2005).

2.3 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de tipo Alzheimer es la demencia más frecuente en la población. Es una enfermedad neurodegenerativa, incurable y altamente prevalente en la población geriátrica (Alzheimer Association, 2016; Alzheimers Association, 2015). La EA es la demencia cortical más común y se caracteriza por una pérdida severa de la memoria y un declive funcional (Chertkow, Feldman, Jacova, & Massoud, 2013a).

2.3.1 Clasificación y Criterios Diagnósticos

Desde la década de los 80, los criterios de diagnóstico de Alzheimer se han basado en el NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke y el Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*). Éstos incluyen los diagnósticos de EA probable y EA posible (McKhann et al., 1984). Para la *EA probable*, el inicio de los síntomas debe ser de forma progresiva e insidiosa sin alteración de nivel de conciencia y sin presencia de otras

enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo de la memoria y de las otras funciones cognitivas. Debe haber una demencia diagnosticada mediante examen clínico y confirmada con pruebas neuropsicológicas. La evaluación neuropsicológica contribuye a que se determinen las deficiencias cognitivas existentes (Weintraub, Wicklund, & Salmon, 2012a). Por un lado debe existir empeoramiento progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas como las capacidades visuoperceptivas, el lenguaje, razonamiento, juicio y capacidades prácticas. Además, las alteraciones conductuales y dificultades en la realización de las actividades diarias habituales, apoyan al diagnóstico (You et al., 2015). La *EA posible* se diagnostica en casos donde se presenta un síndrome de demencia de inicio atípico, y donde no existan otras condiciones clínicas que puedan explicar el deterioro cognitivo (McKhann et al., 2011). La EA sólo se puede diagnosticar definitivamente post mortem mediante análisis neuropatológicos que confirmen el diagnóstico clínico realizado durante la vida del individuo (Beach, Monsell, Phillips, & Kukull, 2012).

Actualmente los criterios de NIA-AA se basan en tres categorías: demencia tipo EA probable, posible y con evidencia de biomarcadores. Esta última categoría ha dado lugar a nueva terminología: EA probable con evidencia de procesos fisiopatológicos, (AD-P, Alzheimer's Disease- pathophysiological process, por sus siglas en inglés), EA posible con procesos fisiopatológicos y EA clínica (AD-C, Alzheimer's Disease-Clinical, por sus siglas en inglés) (Chertkow et al., 2013a; Jack et al., 2011; McKhann et al., 2011; Moretti, 2015; Sperling et al., 2011). A continuación se señalan los criterios de NIA-AA para todas las categorías propuestas por los criterios revisados de NIA-AA (McKhann et al., 2011).

Demencia por EA probable

1. El paciente cumple con los criterios para demencia como los síntomas neuropsiquiátricos y cognitivos que interfieren con las actividades diarias; un declive en el funcionamiento previo; alteraciones que no se explican por un desorden psiquiátrico ni por delirio; el deterioro cognitivo se detecta por la combinación de factores como una evaluación objetiva y la información que se brinde de alguien externo; y alteraciones cognitivas en memoria y aprendizaje, razonamiento, habilidades visuoespaciales, lenguaje, cambios en personalidad y comportamiento.
2. Comienzo insidioso y curso progresivo.
3. Reporte u observación de antecedentes de un empeoramiento de los síntomas cognitivos.
4. Los déficits cognitivos iniciales más prominentes tienen que ver por un lado con el tipo amnésico, el cual tiene fallos importantes en la memoria y el aprendizaje y por el otro con el tipo no amnésico, el cual se relaciona con déficits en lenguaje, capacidades visuoespaciales, o disfunción ejecutiva.
5. El diagnóstico de EA probable no aplica cuando hay evidencia de enfermedades cerebrovasculares o síntomas de otras demencias distintas a la EA.

Demencia por EA posible

En cuanto a la EA posible existen dos clasificaciones. La primera es la EA posible de curso atípico. La naturaleza de los déficits cognitivos son los mismos que para una demencia probable sin embargo puede ocurrir que el inicio sea repentino o no existen suficientes antecedentes o evidencia de un deterioro progresivo. La segunda clasificación está basada en una etiología mixta. En este caso se cumplen todos los criterios básicos para una EA probable sin embargo existe la presencia

de enfermedad cerebrovascular definida por una historia de infartos o la presencia de síntomas de otras demencias u otras enfermedades neurológicas.

Demencia por EA probable con evidencia de procesos fisiopatológicos AD-P

1. Biomarcadores del depósito de proteína beta amiloide ($A\beta$ 1-42): niveles bajos de proteína $A\beta$ 1-42 en LCR, y evidencia de agregación de amiloide en tomografía de emisión de positrones (PET).
2. Biomarcadores de lesión o degeneración neuronal. Los tres principales biomarcadores en esta categoría son la proteína tau elevada en líquido cefalorraquídeo (LCR), tanto la proteína total (T-tau) como la fosforilada (P-tau); la captación disminuida de metabolismo en la corteza temporoparietal en PET; y una atrofia evidente en la resonancia magnética en la corteza temporal medio, basal y lateral y del parietal medio.

Demencia por EA posible con evidencia de procesos fisiopatológicos

Se clasifican a los sujetos que no cumplen los criterios para demencia por EA pero que tienen evidencia procesos fisiopatológicos propios de la EA. Se incluyen personas que cumplen con criterios para demencia por Cuerpos de Lewy o un subtipo de demencia frontotemporal pero que tiene un marcador positivo de EA. Para cumplir con los criterios de este tipo de EA es necesario que la persona sea positivo para dos marcadores, la presencia de beta amiloide y Tau.

2.3.2 Etiología y factores de riesgo asociados a la EA

Aunque la etiología es desconocida, se considera que EA es multicausal teniendo como factor de riesgo principal la edad. Se ha establecido que la presencia de proteínas como la AB42 y tau

fosforilada y los factores de riesgo genéticos como el ApoE4 son los principales factores asociados a la patología en EA (Rajmohan & Reddy, 2016). Estos mecanismos interactúan y generan neurodegeneración sináptica y neuronal afectando múltiples estructuras cerebrales y ocasionando deterioro cognitivo (Rajmohan & Reddy, 2016). Las proteínas tienen un efecto directo e indirecto sobre la transmisión sináptica. El rol de los neurotransmisores en la patología asociada a la EA se ha estudiado detenidamente. Estudios siguiendo esta línea de investigación han determinado que los neurotransmisores que tienen mayor implicación en la EA son la acetilcolina, la dopamina, el GABA, la serotonina y el N-methylD-aspartato (NMDA) (Reddy, 2017).

Además de las causas previamente mencionadas, existe gran cantidad de evidencia que la inflamación tiene un rol determinante en la EA (McGeer, Rogers, & McGeer, 2016; Westman, Muehlboeck, & Simmons, 2012; Wilkins, Carl, Greenlief, Festoff, & Swerdlow, 2014). Por otro lado, las investigaciones actuales apuntan a que diversas enfermedades crónicas como hipertensión arterial (HTA), obesidad, diabetes, condiciones cardiovasculares y enfermedades cerebrovasculares contribuyen al desarrollo de la enfermedad (Stephan et al., 2012b; Scheltens et al., 2016; Petrovitch et al., 2000; Roberts et al., 2008; Tolppanen et al., 2014; Bermejo-Pareja et al., 2010; Launer et al., 2000).

Los estudios han revelado que la HTA en la adultez media puede preceder el desarrollo de la EA (Shah et al., 2012). En estudios postmortem, se ha determinado que la HTA está asociada a un aumento de ovillos neurofibrilares en el hipocampo, a una inadecuada eliminación de la proteína A β 1-42 y en consecuencia pueden generar daño en distintas estructuras cerebrales (Shah et al.,

2012). Además, la evidencia señala que la HTA puede incrementar el riesgo de DCL en adultos mayores del mismo modo que el ApoE4.

Estudios que han analizado el efecto de la hipercolesterolemia en la EA, han establecido que los sujetos con esta condición tienen un riesgo significativamente más alto de desarrollar DCL y EA (Kivipelto et al., 2001). Sin embargo algunas investigaciones señalan que existe una correlación entre el riesgo de EA e hipercolesterolemia en sujetos en edad media y no en sujetos de edad avanzada (Anstey, Lipnicki & Low, 2008). Otro estudios han concluido que en las personas con EA hay una mayor concentración del colesterol lipoproteína de baja densidad (LDL) que en los sujetos control (Shepardson, Shankar & Selkoe, 2011). Los niveles altos de colesterol y una alteración en el metabolismo de éste puede intervenir en las proteínas involucradas en la progresión a EA (Wahrle et al., 2002).

El papel de la diabetes como factor de riesgo de la EA se ha establecido en varios estudios (Cheng et al., 2011; Biessels, Staekenborg, Brunner, Brayne & Scheltens, 2006; Irie et al., 2008; Li, Song & Leng, 2015). Se ha señalado que las personas con diabetes tipo 2 tienen entre un 50%-150% más de riesgo de desarrollar demencia (Biessels et al., 2006; Cukierman, Gerstein, & Williamson, 2005). Otros estudios han establecido que las personas con diabetes tipo 2 que tienen por lo menos una copia del alelo 4 de ApoE, tienen más riesgo de desarrollar EA (Irie et al., 2008; Li et al., 2015; Nielson et al., 1996). Los mecanismos involucrados en la relación entre la diabetes y la EA tienen que ver con la resistencia a la insulina y con la secreción inadecuada de las células B del páncreas (DeFronzo, 1988). En un principio las células B incrementan la secreción de la insulina ocasionando hiperinsulinemia. Una vez dejan de funcionar apropiadamente, la producción de

insulina disminuye y el nivel de glucosa se eleva. Tanto la insulina como la A β 1-42 están relacionadas con la enzima degradadora de insulina (IDE). La IDE tiene un rol en la homeostasis de la A β 1-42 e insulina, participando en la degradación de la A β 1-42. La hiperinsulinemia periférica afecta la función de la IDE interfiriendo con la absorción de insulina. Como resultado, la capacidad de la IDE de prevenir la acumulación de A β 1-42 se altera (Farris et al., 2003).

La obesidad es uno de los factores que más contribuye a la resistencia de insulina (Stefan et al., 2008). El rol de la adiposidad en la EA se ha estudiado como un posible factor que influye en la asociación entre diabetes y EA. Las investigaciones señalan que hay un incremento en el riesgo de desarrollar EA en sujetos con obesidad, lo cual se exagera en los casos donde el ApoE4 está presente (Profenno, Porsteinsson, & Faraone, 2010). Estos estudios han determinado que el peso fuera de los rangos normales está asociado a un mayor riesgo de demencia (Anstey, Cherbuin, Budge & Young, 2011). Un estudio encontró que un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30, entre los 70 y 80 años está asociado a aumento en el riesgo de desarrollar EA (Gustafson, Rothenberg, Blennow, Steen & Skoog, 2003). Sin embargo otro estudio encontró que un IMC mayor de 30 en sujetos mayores de 65 años estaba asociado a una disminución de riesgo de EA (Fitzpatrick et al., 2009). Siguiendo esta línea, otro estudio reportó un riesgo menor de desarrollar EA en sujetos con un IMC alto, en sujetos mayores de 76 años (Whitmer, 2007).

El rol de ApoE4 como factor de riesgo en el desarrollo de la EA

El ApoE es un gen responsable de codificar una proteína que ayuda a transportar colesterol y a eliminar A β 1-42 del cerebro (Martins et al., 2009; Tai, Yu, Tan & Hardy, 2014). La proteína que es producto del gen ApoE tiene un rol determinante en el metabolismo de los lípidos, en el

metabolismo de la glucosa y en la plasticidad neural ya que contribuye a la neurogénesis (Tai et al., 2016). Una de las principales funciones del gen es la distribución y redistribución de los lípidos en los tejidos y células corporales. Además, el ApoE intracelular puede modular varios procesos como la estabilidad del citoesqueleto, la integridad mitocondrial y la morfología de las dendritas (Huang & Mahley, 2014). Adicionalmente, el ApoE tiene un rol relevante en el daño neural ya que interviene en la reducción de la inflamación en la disfunción endotelial y en la oxidación lipídica producto de la LDL (Poirier, 2005).

El ApoE tiene tres isoformas principales ApoE2, ApoE3 y ApoE4. La evidencia señala que es el alelo $\epsilon 4$ el que presenta el mayor factor de riesgo para EA (Michaelson, 2014) y el que está asociado a un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular (Corder et al., 1993; Mahley & Huang, 1999; Tai et al., 2016). Se ha determinado que en las personas con ApoE4 existe mayor prevalencia de microinfartos corticales, patología aterosclerótica, hemorragias, trombosis, angiopatía amiloide cerebral, isquemia cerebrovascular, pulsatilidad, HTA, diabetes entre otras (Bangen et al., 2013; Attems, Jellinger, & Lintner, 2005). Además, el ApoE4 está asociado con un mecanismo alterado de circulación cerebral en adultos mayores portadores del alelo $\epsilon 4$ de ApoE (Filippini et al., 2011).

Estudios han manifestado que las personas con el ApoE4 tienen mayor riesgo de deterioro cognitivo y que la presencia del alelo $\epsilon 4$ modifica la relación entre el riesgo vascular y la cognición (Bangen et al., 2013; Kang, Logroscino, De Vivo, Hunter & Grodstein, 2005; Tai et al., 2016).

Algunas investigaciones han señalado que el ApoE puede afectar la cognición desarrollando y exacerbando el daño causado por la patología cardiovascular (Bangen et al., 2013). Sin embargo, los hallazgos sobre el efecto de ApoE4 han sido inconsistentes. Algunos estudios no han encontrado una relación entre medidas vasculares y cognición (Lim et al., 2015). En cuanto al efecto de ApoE4 en la relación entre la aterosclerosis y la cognición existe un número reducido de estudios especialmente en Latinoamérica (Kang et al., 2005; Bangen et al. 2013). A nuestro conocimiento, no existen estudios que hayan evaluado el rol de factores como el IMT y la estenosis en la cognición.

La literatura señala que al añadir ApoE4 los marcadores vasculares pueden predecir mejor la progresión de DCL a EA (Viticchi et al., 2014). Algunos estudios han determinado una relación entre la aterosclerosis y la disminución de la función cognitiva con un efecto de ApoE4 (Arvanitakis, Capuano, Leurgans, Bennett, & Schneider, 2016; Haan, Shemanski, Jagust, Manolio, & Kuller, 1999). En un estudio (Arvanitakis et al. 2016) se encontró que la aterosclerosis estaba asociada con la EA y con puntuaciones bajas en la mayoría de los dominios cognitivos, cognición global, memoria episódica, memoria semántica, velocidad de procesamiento, habilidades visuoespaciales. No se encontró asociación con la memoria de trabajo. Estos resultados no cambiaban al incorporar ApoE4 como una covariable. Estudios previos habían analizado el rol de ApoE4 sobre la aterosclerosis y su implicación en la cognición. Un estudio demostró que los sujetos con aterosclerosis y otras condiciones que afectan la salud vascular como la diabetes, o la enfermedad periférica vascular, tenían mayor riesgo de deterioro cognitivo (Haan et al., 1999).

En cuanto al rol de ApoE4 en la A β 42, los estudios señalan que en comparación con los demás alelos, la presencia del alelo ϵ 4, genera un incremento en la acumulación de A β 1-42 (Tai et al., 2014). Por un lado con la presencia de ApoE4, se reduce el drenaje linfático de A β 1-42 (Keable et al., 2016). Por otro lado, el ApoE4 impacta el metabolismo de AB ocasionando pérdida dendrítica y acelerando el deterioro cognitivo y los déficits en la memoria (Hashimoto et al., 2012).

2.2.3 Manifestaciones clínicas

Las expresiones clínicas y neuropsicológicas en la EA cursan en etapas. Las actividades básicas, como el aseo personal y la deambulación están por lo general conservadas aunque hay una merma en las actividades instrumentales como manejo de asuntos económicos, independencia en la toma de medicamentos y planificación de actividades complejas. En la EA moderada la disminución de actividades instrumentales es más notoria y el sujeto requiere de mayor apoyo y supervisión. Finalmente, en la EA grave, las actividades básicas como la marcha, control de esfínteres, deglución también serán afectadas creando dependencia. Aunque la enfermedad avanza de síntomas leves a severos, la literatura señala que en todas las etapas se manifiestan dificultades en las esferas cognitivas ocasionando una incapacidad progresiva para realizar las actividades de la vida diaria (AVD). Esta dificultad es uno de los criterios clínicos que apoyan un diagnóstico de EA (Hesseberg, Bentzen, Ranhoff, Engedal, & Bergland, 2013).

2.2.4 Manifestaciones neuropsicológicas

La evidencia señala que en EA existe una alteración en algunas o varias funciones como la memoria, las capacidades visuoespaciales, el lenguaje, las praxias, la atención y las FFE (Weintraub, Wicklund, & Salmon, 2012b).

Atención

En el estadio temprano de la EA, los déficits en la atención se manifiestan en procesos atencionales más complejos (Weintraub et al., 2012). Diversas investigaciones señalan que la atención sostenida se mantiene y que incluso la persona es capaz de cambiar el foco atencional (Schoenberg & Duff 2011; Tabert et al. 2009; Weintraub et al., 2012). Sin embargo, con el progreso de la enfermedad, las tareas que requieren atención selectiva, alternante y dividida se ven afectadas estas tareas se vuelven más complejas dificultando el “desengancharse” del estímulo previo (Cagigas, Salmon, D, Filoteo, 2009).

Capacidades visuoperceptivas

Existen estudios han demostrado que desde el inicio de la enfermedad, se manifiestan déficits visuoperceptivos (Quental, Brucki, & Bueno, 2013; Rizzo, Anderson, Dawson, & Nawrot, 2000), e incluso estos déficits pueden estar presentes en estadios preclínicos (Johnson et al., 2009). Estudios con neuroimagen han manifestado que las alteraciones visuoperceptivas se pueden detectar en las primeras fases de la enfermedad. Se ha determinado que los déficits visuoperceptivos tienen que ver con la percepción adecuada de los objetos (Quental et al., 2013). Siguiendo esta línea, otros estudios han encontrado que en estadios tempranos del Alzheimer, las primeras dificultades se observan en la habilidad para rotar objetos en el espacio (Caterini, Della

Sala, Spinnler, Stangalino, & Tumbull, 2002). Sin embargo, un estudio manifestó que las dificultades visuoespaciales en los sujetos con EA tiene que ver con un déficit en la memoria semántica, la cual dificulta el reconocimiento de los objetos (Laatu, Revonsuo, Jaykka, Portin, & Rinne, 2003a). Las investigaciones que apoyan esta noción manifiestan que en la primera etapa de la EA, la visuopercepción se encuentra preservada (Rouleau, Salmon, & Butters, 1996). Con el desarrollo de la enfermedad, la capacidad de la persona va disminuyendo su capacidad para reconocer objetos, organizarlos en el espacio y manipularlos (Lineweaver, Salmon, Bondi, & Corey-Bloom, 2005). Los sujetos cometen errores en el conocimiento de las cualidades y características de los objetos. Además sujetos con EA tienen un déficit en la orientación visual extrapersonal el cual se manifiesta en la copia de figuras complejas (Brouwers, Cox, Martin, Chase, & Fedio, 1984) y en la integración del movimiento y el color, lo parece estar relacionado con el daño progresivo en las cortezas de asociación. La neurodegeneración en estas áreas ocasiona la dificultad para identificar objetos, así como su organización en el espacio (Molinuevo, Rami, & Plarrumaní, 2007).

Praxias

En la EA alteraciones en las praxias concuerdan con déficits en esas otras esferas. Estudios demuestran que incluso en estadios más leves de la EA, las praxias constructivas, están alteradas (Schoenberg & Duff 2011). Los déficits en el dibujo apoyan el diagnóstico diferencial entre EA y otro tipo de demencias. Las características del dibujo en los sujetos con EA se determinan por la superposición de líneas, además por una alteración en el manejo del espacio. Este tipo de apraxia correlaciona con medidas de neuroimagen estructural (Serra et al., 2014). Los sujetos con alteraciones en las praxias constructivas manifiestan atrofia en zonas parietales y

posteriores. En un estudio que correlacionaba los errores con la atrofia cerebral, se encontró que los principales déficits de los sujetos con EA se referían al reconocimiento y localización de los objetos y al mantenimiento y orientación de la atención especial (Serra et al., 2014). A medida que la EA avanza, las habilidades motoras se ven disminuidas ocasionando principalmente apraxias constructivas, ideomotoras, ideativas, finalmente del vestir y de la marcha (Cagigas, Salmon, Filoteo, 2009).

Memoria

La literatura evidencia que la alteración de la memoria es uno de los primeros síntomas en la EA y es uno de los factores asociados a la progresión de DCL a EA (Arnáiz & Almkvist, 2003; Gallagher et al., 2010; Mikko P. Laakso, Hallikainen, Hänninen, Partanen, & Soininen, 2000; Libon et al., 2014; Pasquier, Grymonprez, Lebert, & Van der Linden, 2001; Rémy, Mirrashed, Campbell, & Richter, 2005; Schmid, Taylor, Foldi, Berres, & Monsch, 2013; Wolk & Dickerson, 2011). Los estudios señalan que la memoria episódica es una de las primeras en deteriorarse, aunque también se han evidenciado déficits en la memoria semántica (Rogers, Ivanoiu, Patterson, & Hodges, 2006; Daum, Riesch, Sartori, & Birbaumer, 1996). El déficit cognitivo característico de la memoria se encuentra en el recuerdo diferido, aunque la ejecución en las tareas de recuerdo inmediato es menor que en los sujetos control (Schoenberg & Duff, 2011). Es evidente un déficit en la capacidad de aprendizaje y recuerdo de la información nueva (Weintraub et al., 2012b). Esta dificultad muchas veces se expresa en una curva de aprendizaje plana en las pruebas de memoria episódica, en un déficit importante en el recuerdo libre y en una pérdida de la información ya aprendida más rápida incluso que en otras demencias. Los fallos en la consolidación de la información nueva provocan una alteración en la recuperación de la información a largo plazo, por

ende, el individuo no se beneficia de claves semánticas. Como resultado, comete fallos significativos en el reconocimiento de los estímulos. Estos fallos cognitivos están presentes tanto para la memoria verbal como para la visual (Molinuevo et al., 2010; Cagigas, Salmon, D, Filoteo, 2009). En cuanto a la memoria semántica hay una discrepancia en los estudios, algunos señalan que se evidencia un deterioro de la memoria semántica en la EA moderado y avanzado y otros estudios mencionan que desde fases tempranas se puede ver un déficit leve en la memoria semántica (Rogers & Friedman, 2008) que agrava a medida que la enfermedad avanza. A medida que avanza la enfermedad son aparentes los olvidos relacionados con la memoria episódica autobiográfica reciente. Otros sistemas de memoria, como la memoria procedimental (sistema implicado en las habilidades para realizar una tarea) se conservan hasta fases más avanzadas de la enfermedad.

Las investigaciones actuales se están enfocando en estudiar la memoria asociativa como un marcador temprano de la enfermedad. Se ha establecido que a los sujetos con EA se les dificulta recordar eventos y objetos asociados entre sí. Es decir que tienen problemas para integrar las características de los objetos y también para almacenar eventos complejos en su memoria. Algunos estudios han reportado que las dificultades en la memoria asociativa en los sujetos con EA se presentan cuando deben asociar un objeto con características específicas como el color (Della Sala et al., 2000; Parra et al., 2009). Otros estudios han demostrado, que los déficits en EA se presentan cuando deben asociar conceptos tengas estos o no relación semántica (Buschke et al., 2016).

Lenguaje

En cuanto al lenguaje, algunos autores resaltan que en la EA leve se observan ciertas dificultades en la comprensión, en la fluidez verbal y en la denominación por confrontación, las cual progresan a medida que la enfermedad avanza (Schoenberg & Duff 2011; Aronoff et al., 2006). Además, es común la anomia al igual que un declive en la organización del sistema semántico. Esto se evidencia en una ejecución pobre en tareas de fluidez semántica versus fluidez fonológica, es decir que son más propensos a generar más respuestas si se les presenta la letra con la que deben buscar palabras que si se les presenta la categoría semántica (Ferris & Farlow, 2013; Cagigas, Salmon, Filoteo, 2009).

La anomia, a medida que la enfermedad va avanzando, se vuelve más pronunciada. Se caracteriza por la pérdida de información respecto a objetos y sus nombres (Huff, Corkin, & Growdon, 1986). En el caso de la anomia, pacientes con EA cometen más errores de tipo semántico al nombrar cosas, por ejemplo, refiriéndose a una silla como “un mueble”. En etapas tempranas de la enfermedad los errores que cometen las personas con EA no son por un fallo perceptivo, sino por no ser capaces de acceder a la información adecuadamente. En la EA moderada, otras áreas del lenguaje como la expresión escrita y verbal estarán afectadas. En la EA avanzada, casi todas las esferas del lenguaje se ven deterioradas (Taler & Phillips, 2008).

Funciones ejecutivas

Por otro lado, se ha establecido que la inflamación y el daño neural también afectan de gran manera las FFEE (Gleichgerrcht, Ibanez, Roca, Torralva, & Manes, 2010; Molinuevo et al., 2007; Reinvang, Grambaite, & Espeseth, 2012). El síndrome disejecutivo presente en la EA va

acompañado de inflexibilidad cognitiva necesaria para evaluar y modificar la conducta, impedimentos para la abstracción, planificación mental, generación de respuestas alternativas y memoria de trabajo. En cuanto a la memoria de trabajo en la EA, existe cierta discrepancia entre los investigadores. Algunos estudios aluden a un déficit muy leve al principio de la enfermedad, otros indican que los déficits significativos están presentes desde el inicio. Estos déficits correlacionan con dificultades en el lenguaje y las capacidades visuoespaciales (Stopford, Thompson, Neary, Richardson, & Snowden, 2012). La afectación en la corteza de asociación prefrontal está relacionada también con cambios en la conducta social, ocasionando desinhibición, disminución en el control de impulsos y también baja tolerancia a la frustración (Molinuevo et al., 2007).

A medida que la enfermedad avanza, es posible notar un deterioro global de las funciones cognitivas evidenciado por un síndrome agnósico, apráxico y afásico (Schoenberg & Duff, 2011).

Manifestaciones emocionales y del comportamiento

En la EA leve, es evidente la afectación de la personalidad y conducta. La EA cursa con un espectro de cambios en el estado de ánimo y el comportamiento bastante amplio, que puede incluir desinhibición, irritabilidad, agitación, inquietud y/o agresividad así como alteraciones en el estado de ánimo principalmente la aparición de síntomas depresivos y/o apatía afectiva y abulia o hipobulia (pérdida o disminución de la voluntad) (Drago et al., 2010; Gómez, Corrales, & Ortiz, 2007). En algunas investigaciones existe una leve discordancia en el porcentaje de casos de EA que presentan síntomas neuropsiquiátricos. El porcentaje de casos va de un 70% (Arteaga et al., 2003) hasta un 90% (Corcoran et al., 2010; Tschanz et al., 2011). Otros estudios señalan que 77%

de los pacientes con EA leve y 85% con EA moderada expresan síntomas neuropsiquiátricos (Kattunen et al., 2011). Existe sin embargo, consenso sobre el hecho de que las enfermedades como la demencia suelen cursar con síntomas conductuales y psicológicos, que en algunas ocasiones dominan el cuadro clínico en determinadas fases de la enfermedad (Baquero et al., 2004). Muchos estudios mencionan la apatía como el síntoma neuropsiquiátrico más común en la EA seguido de depresión, irritabilidad y agitación (Karttunen et al., 2011; Toledo Heras et al., 2004). Otras investigaciones indican que a la apatía le siguen los delirios, la irritabilidad, la disforia y ansiedad, siendo el menos común la euforia (Baquero et al., 2004). Por otro lado, en otros estudios la depresión, la ansiedad y la irritabilidad aparecen como los síntomas más comunes (Monastero et al., 2009). Además de los previamente mencionados, también se observan obsesiones, delirios, ideas paranoides y fabulaciones que pueden formar parte de la sintomatología clínica presente en la EA. Estos síntomas psicóticos correlacionan con un incremento en la cantidad de ovillos neurofibrilares en la corteza frontal media, el tercio anterior de la corteza temporal superior y la corteza parietal inferior. Esto justifica incluir en la evaluación neuropsicológica escalas y entrevistas que midan los síntomas psiquiátricos (Cagigas, Salmon, Filoteo, 2009).

Los cambios significativos en la cognición, estado de ánimo, personalidad, conducta y autonomía de la persona han mostrado ser buenos predictores de la conversión de DCL a EA (Gold, 2012; Monastero et al., 2009; Hesseberg et al., 2013). Sin embargo en el estudio de DCL y EA se ha evidenciado que es más efectivo el uso de múltiples biomarcadores como manifestaciones tempranas de los procesos neurodegenerativos asociados (Aluise, et al., 2008; Humpel, 2011).

2.4 BIOMARCADORES TEMPRANOS DE LA EA

Los biomarcadores funcionan como parámetros que proveen información sobre los procesos patológicos de la enfermedad (Humpel, 2011). El uso de biomarcadores en el estudio de DCL ha aportado información valiosa acerca de sus manifestaciones patológicas. La investigación señala que el DCL y la EA comparten características patológicas. Es más, se ha encontrado que el 71% de las personas con DCLa presentan patología cerebral relacionada con EA (Kvartsberg et al., 2015; Stephan et al., 2012). Adicionalmente los biomarcadores han aportado información sobre los factores de riesgo asociados a la progresión a EA (Humpel, 2011; Albert et al., 2010).

Tradicionalmente, los estudios sobre los biomarcadores en DCL y EA se habían enfocado principalmente en los marcadores bioquímicos como la A β -42, y tau y el PET beta amiloide y los marcadores estructurales o de metabolismo como PET y SPECT (Albert et al., 2010). En la actualidad otros marcadores están siendo considerados en el estudio de los factores de riesgo asociados a EA. Estos incluyen los marcadores que se asocian a la inflamación, los marcadores vasculares, la magnetoencefalografía y la electroencefalografía.

2.4.1 Biomarcadores bioquímicos

Los cambios cerebrales patológicos en la EA se caracterizan por lesiones en las estructuras del lóbulo temporal medial, hipocampo y corteza entorrinal (Westman et al., 2012). Estos cambios guardan relación directa con la presencia de placas de proteína beta amiloide afuera de las neuronas en el neuropilo y ovillos neurofibrilares intraneuronales constituidas por acúmulos de proteína tau hiperfosforilada. Si la proteína tau se fosforila se acumula formando marañas u ovillos los cuales son responsables de la degeneración de la neurona (Liao et al., 2014; Rajmohan & Reddy, 2016;

Forlenza et al., 2015; Marksteiner, Hinterhuber, & Humpel, 2007). Los ovillos neurofibrilares y las placas de proteína beta amiloide generan cambios a nivel neuronal ocasionando neurodegeneración, muerte neural y disfunción sináptica (Liao, Miller, & Teravskis, 2014; Rajmohan & Reddy, 2016). Diversos estudios se han enfocado en la relación entre tau y A β -42. Por un lado, A β -42 conduce a la cascada de agregación anormal de tau, ocasionando que se disocie de los microtúbulos y que la tau hiperfosforilada se acumule en los compartimentos dendríticos afectando la función postsináptica (Yu & Lu, 2012; Hoover et al., 2010; Liao et al., 2014). La proteína A β 1-42 se deposita al inicio en la neocorteza basal propagándose al hipocampo y a otras estructuras límbicas del lóbulo temporal medial y posteriormente a áreas de asociación en las cortezas parietal, temporal y frontal (Gómez, Corrales, & Ortiz, 2007; Braak & Braak, 1997; Arendt, 2009; Henneman et al., 2009). Además, el deterioro del prosencéfalo basal da lugar a un declive en los niveles del neurotransmisor acetilcolina a nivel cortical e hipocampal (Cagigas, Salmon, Filoteo, 2009).

La proteína tau en el cerebro está encargada de estabilizar los microtúbulos para el funcionamiento normal de las neuronas. Tau se encuentra primero en la región hipocampal y transentorrinal y después en la neocorteza (Mintun et al., 2013). Existe evidencia que los niveles altos de tau en LCR predicen el progreso a EA (Guillozet, Weintraub, Mash, & Mesulam, 2003; Mitchell et al., 2002). No obstante, al analizar T-tau como biomarcador se debe tomar en cuenta que también se puede encontrar elevada en otras enfermedades como por ejemplo la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, y demencia frontotemporal (Llorens et al., 2015; Schoonenboom et al., 2012; Stoeck et al., 2012). La proteína tau fosforilada en LCR presenta niveles altos en pacientes con EA, sin presentarse en otras patologías a excepción de procesos isquémicos agudos. Esto señala que esta

proteína tiene mayor especificidad para diferenciar entre distintos tipos de demencia (Guillozet, Weintraub, Mash, & Mesulam, 2003; Mitchell et al., 2002).

Varios estudios señalan que la combinación de A β 1-42 y tau tiene un alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EA (Hansson et al., 2006; Ivanoiu & Sindic, 2005; Palmqvist et al., 2015). Sin embargo, estudios apuntan a que es el conjunto de las tres proteínas, A β 1-42, T-tau y tau fosforilada proveen mayor certeza en cuanto al diagnóstico de la EA (Humpel, 2011). Ambas proteínas se encuentran en 90% de los casos de DCL que progresaron a EA (Riemenschneider et al., 2002).

Todos estos cambios cerebrales están asociados con los déficits cognitivos presentes en DCL y EA. La presencia de las proteínas, el daño neural y la pérdida de sinapsis son marcadores que guardan relación directa con el deterioro cognitivo (Jiang et al., 2016; Scheff, Price, Schmitt, Dekosky, & Mufson, 2007; Terry et al., 1991). Al comparar sujetos con DCL sin manifestaciones anormales de proteínas en LCR con sujetos control, los investigadores han concluido que su desempeño en las pruebas cognitivas es similar y aunque hay diferencias, éstas no son tan pronunciadas como en los sujetos con DCL que tienen marcadores positivos en LCR (Nordlund et al., 2008). Los sujetos con niveles alterados de proteínas manifiestan déficits en memoria episódica, denominación, atención y FFEE (Nordlund et al., 2008). Específicamente, se ha evidenciado que concentraciones elevadas de T-tau están asociadas a déficits en la memoria episódica y concentraciones disminuidas de A1-42 están asociadas a un desempeño deficitario generalizado en las pruebas neuropsicológicas (Ivanoiu & Sindic, 2005; Schoonenboom et al., 2005; Formichi, Battisti, Radi, & Federico, 2006; Valls-Pedret, Molinuevo, & Rami, 2010).

2.4.2 Biomarcadores inflamatorios

Además de la agregación de las proteínas beta amiloide y tau, diversos estudios apuntan a que la inflamación contribuye significativamente a la aparición de los síntomas y a la degeneración del tejido cerebral, lo que se denomina la hipótesis de la inflamación en la EA (Block, Zecca, & Hong, 2007; Cai, Hussain, & Yan, 2014; Glass, Saijo, Winner, Marchetto, & Gage, 2010; Latta, Brothers, & Wilcock, 2015; Wilkins et al., 2014; Zhang & Jiang, 2015; Zotova, Nicoll, Kalaria, Holmes, & Boche, 2010). Esta hipótesis consiste en que existen deficiencias en los procesos inmunológicos, ocasionando una liberación de neurotoxinas que provocan la patología cerebral propia de EA (Zotova et al., 2010). Aunque aún no esté del todo claro cuáles son los factores que inician la inflamación en el EA, si son las proteínas como la A β 1-42 o si es la sobreactivación de la microglia y de los astrocitos, existe evidencia de varios mecanismos implicados. Las teorías más aceptadas indican que existe una falta de eliminación de los estímulos inflamatorios o los procesos inflamatorios no se solucionan adecuadamente (Glass et al., 2010). La proteína A β 1-42 juega un rol en la inflamación (Zhang & Jiang, 2015). Por un lado, ocasiona la sobreactivación de la microglia. La microglia activada produce radicales libres y otras sustancias tóxicas afectando a las neuronas y a los astrocitos (Klegeris & McGeer, 2000). Los astrocitos dañados no pueden eliminar el glutamato producido lo que incrementa la toxicidad (Hu, Sheng, Ehrlich, Peterson, & Chao, 2000). El daño al tejido causado por la inflamación ocasiona muerte neural y se propaga a otras partes del cerebro (Block et al., 2007). También se ha encontrado que las funciones de la microglia disminuyen ante la presencia de las placas de A β 1-42. Algunos investigadores han propuesto que los astrocitos y la microglia en combinación con la A β 1-42 inducen la expresión de citoquinas como con la interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alpha), promoviendo a su vez la producción de A β 1-42 (Akiyama et al., 2000; Blasko et al., 2000;

Krabbe et al., 2013; Theoharides, Kempuraj, Tagen, Conti, & Kalogeromitros, 2007; Zhang & Jiang, 2015). Investigaciones han demostrado que un polimorfismo de la IL-1, la IL-1 β induce la fosforilización de Tau y contribuye a la formación de los ovillos neurofibrilares (Griffin, Liu, Li, Mrak, & Barger, 2006; Sheng et al., 2001). En resumen, las investigaciones señalan que los factores asociados a la inflamación como la A β 1-42 y la formación de los ovillos neurofibrilares son causas y consecuencias de ésta (Zhang & Jiang, 2015).

Los estudios sobre el impacto de la genética en la inflamación han encontrado una asociación entre dos genes y la inflamación en EA. La variante genética R47H en el gen TREM2 impide el funcionamiento normal de una proteína responsable por eliminar las neuronas apoptóticas y ocasionando la inflamación de la microglia (Kleinberger et al., 2014). En el EA, los niveles solubles de TREM2 están reducidos, por lo que estudios recientes demuestran que la variante genética R47H del gen TREM2 está asociada con el riesgo para presentar enfermedad de Alzheimer (Jonsson et al., 2013). Otro gen asociado a la inflamación es el trifosfato de adenosina (ATP). Está asociado con una proteína que regula la fagocitosis de los macrófagos y el transporte de moléculas a través de la membrana de la mitocondria. Las mitocondrias son organelas celulares responsables de proporcionar la mayor parte de la energía necesaria para la actividad celular. La disfunción mitocondrial está asociada a la generación de una respuesta inflamatoria sistémica y a su vez se relaciona con enfermedades cardiovasculares.

Biomarcadores en sangre

Los biomarcadores en sangre se estudian en función de los procesos inflamatorios periféricos y su relación con alteraciones vasculares como el estrés oxidativo en la disfunción endotelial y la

trombosis. Los niveles elevados de las proteínas inflamatorias en plasma, como la proteína C-reactiva y la interleucina-1 beta (IL-1 β) se han asociado a infartos cerebrales silenciosos, lesiones en la sustancia blanca que afectan las vías cortico-subcorticales y las fibras de asociación (Wersching et al., 2010).

Inicialmente, los estudios de biomarcadores en sangre investigaban el valor diagnóstico de la A β 1-42 en sangre, sin embargo no se encontró que la medición de esta proteína en sangre revelara diferencias entre sujetos normales y con EA (Khan & Alkon, 2015). En la actualidad el valor de la A β 1-42 en plasma no se ha podido comprobar y requiere más estudio (Song, Poljak, Smythe & Sachdev, 2009; Toledo, Shaw & Trojanowski, 2013). Por este motivo, los estudios actuales generan algoritmos con distintas proteínas que se sabe tienen una implicación en los procesos neuropatológicos para estudiar su asociación al DCL y EA.

Además de la patología relacionada a las proteínas y a la inflamación, las investigaciones actuales apuntan a que factores vasculares interactúan con los mecanismos patológicos de la enfermedad (Zea-Sevilla, Fernández-Blázquez, Calero, Bermejo-Velasco, & Rábano, 2015).

2.4.3 Biomarcadores vasculares

Estudios epidemiológicos han propuesto que las lesiones vasculares están asociadas a la patología del DCL y EA (Silvestrini et al., 2016; Kapasi & Schneider, 2016; Spence, 2004). Aunque la presencia de las enfermedades cerebrovasculares es un criterio de exclusión para el diagnóstico de la EA, las investigaciones han señalado que las enfermedades vasculares y el EA comparten mecanismos patológicos e incluso las alteraciones vasculares aumentan el riesgo de progresar a una EA (Breteler, 2000; Chang et al., 2013; Richard & Pasquier, 2012; Iadecola, 2004; Viticchi et

al., 2012). El estudio de la prevalencia de la patología vascular en las demencias, ha encontrado que la EA es la demencia más asociada a las enfermedades cerebro y cardiovasculares (Toledo, Arnold, et al., 2013). Se ha evidenciado que características asociadas a la demencia vascular como la hipertensión, hipercolesterolemia y el ApoE4 juegan un papel determinante en la EA (Iadecola, 2004; Kapasi & Schneider, 2016). Incluso, algunos autores apoyan la hipótesis vascular de la EA, la cual señala que las manifestaciones vasculares preceden y promueven el proceso neurodegenerativo (Kapasi & Schneider, 2016). Estudios postmortem han establecido que la patología vascular está presente en el 30-50% de los casos en los que también se manifiestan ovillos neurofibrilares, depósitos de A β 1-42 y pérdida sináptica. La disfunción vascular tiene como consecuencia una incapacidad para eliminar la A β 1-42 del cerebro, ocasionando su acumulación (Canobbio, Abubaker, Visconte, Torti, & Pula, 2015; Janota, Lemere, & Brito, 2016). Las manifestaciones vasculares se relacionan con las lesiones isquémicas que interactúan con los mecanismos propios de la EA exacerbando las manifestaciones clínicas de la enfermedad (Iadecola, 2004). Además se ha establecido que las personas con EA tienen mayor presencia de aterosclerosis que los sujetos normales sin EA (Roher et al., 2003; Snowden, 2003).

Los mecanismos patológicos vasculares que más se asocian al envejecimiento y a la EA, son la aterosclerosis, los infartos cerebrales y la angiopatía amiloide cerebral (AAC) (Grinberg & Thal, 2010). La literatura señala que la aterosclerosis es una de las primeras manifestaciones de la enfermedad vascular (Poredos, 2004). Es una condición degenerativa que afecta las arterias de mediano y gran tamaño. Su efecto más evidente y relevante en el cerebro es la afectación del flujo sanguíneo (Iadecola, 2003) que por lo general se manifiesta en el polígono de Willis (Roher et al., 2003). Como consecuencia de esta afectación, las arterias cerebrales sufren cambios y alteraciones

como la formación de placas arterioescleróticas. Las placas, formadas por macrófagos de colesterol y calcificaciones, están asociadas a la inflamación, la secreción de citoquinas y a la degradación de las paredes vasculares. La acumulación de estas placas en las arterias puede a su vez ocasionar una disminución en la perfusión cerebral, trombosis, embolia, infarto o hemorragia cerebral (Gur et al., 2012; Larrabide et al., 2013; Stary, 2000). Consecuentemente, se produce daño neuronal y déficit cognitivo (De La Torre, 2012; Spence, 2004).

Años antes de hacerse evidente la aterosclerosis, las arterias atraviesan cambios como el engrosamiento de la íntima media y la estenosis (Simon, Megnien, & Levenson, 1997; Schillinger et al., 2005). Estas condiciones son de las más estudiadas ya que reflejan diferentes estadios y severidad del proceso aterosclerótico por lo que se los asocia a eventos cardiovasculares y cerebrovasculares (Touboul et al., 2012; Yue et al., 2016; Chang et al., 2013; Polak et al., 2010; Polak, Pencina, O'Leary & D'Agostino, 2011; Spence, 2004; Wick, Chemelli-Steingruber & Kremser, 2014). La IMT está relacionada con los infartos cardiacos e infartos cerebrales al igual que con la enfermedad arterial periférica oclusiva y el aneurisma abdominal aórtico (Bots, Hofman & Grobbee, 1994; O'Leary, Polak, Kronmal, Manolio, Burke & Wolfson, 1999). En la actualidad estos métodos son útiles para monitorear la eficacia terapéutica al tratar de controlar los factores de riesgo vasculares (Touboul, Grobbee & den Ruijter, 2012).

En el estudio de Rotterdam se encontró que el IMT tenía relación con la incidencia de la EA y la demencia vascular (Hofman et al., 1997). A partir de los resultados expuestos en esa investigación, los estudios clínicos han buscado estudiar la asociación entre un incremento de IMT y la presencia de estenosis con el descenso en las capacidades cognitivas. Las investigaciones evidencian que

personas con mayor grosor de la íntima media muestran mayor alteraciones en las funciones cognitivas como la memoria (Waldstein & Wendell, 2010; Wendell et al., 2016; Wendell, Zonderman, Metter, Najjar & Waldstein, 2009). Los datos sobre la asociación entre estos circuitos responsables por la atención y FFEE, la de velocidad de procesamiento y la IMT son inconsistentes. Algunos estudios han encontrado una amplia correlación entre ambos y que las funciones que más se afectan como consecuencia de lesiones vasculares son la memoria, la atención y las FFEE (Haley et al., 2007; Carrington R. Wendell et al., 2016), mientras que otros estudios solo encontraron esta relación en hombres (Auperin et al., 1996). Otros estudios no encontraron relación entre la memoria episódica e IMT (Hazzouri et al., 2016, Romero et al., 2009, Amtzen et al, 2012). Otras investigaciones han reportado que hay una relación entre la fluidez verbal y la velocidad de procesamiento en pacientes mayores (Qiu 2003).

Algunos estudios han determinado que el deterioro cognitivo está asociado a la presencia de estenosis (Silvestrini et al., 2011). Se ha demostrado que las personas con estenosis carotídea y una alteración en la hemodinámica cerebral, tiene un peor desempeño cognitivo. En las personas con DCL se ha reportado que la estenosis carotídea está asociada a un descenso en la cognición 12 meses después de la primera evaluación (Silvestrini et al., 2011).

Además de la aterosclerosis, otro factor determinante de la patología vascular es la AAC. Las investigaciones han señalado que la AAC es el resultado de los depósitos de A β 1-42 en las paredes de las arterias cerebrales. La A β 1-42 inicialmente se acumula en las membranas de las arterias intracerebrales afectando al tejido conectivo (Keable et al., 2016). Posteriormente se expande progresivamente hacia todos los tejidos de la pared arterial. La AAC es producto de un desbalance

entre la producción y la eliminación de A β 42. La AAC ocasiona que el sistema linfático perivascular no logre drenar adecuadamente la proteína (Hawkes, Carare, & Weller, 2014). Los estudios postmortem han determinado que la AAC está presente en 75% de los cerebros con EA (Arvanitakis et al., 2016). Además se ha determinado su asociación con el deterioro cerebral, particularmente dificultades en la velocidad de procesamiento y en la memoria episódica (Arvanitakis, Leurgans, Barnes, Bennett, & Schneider, 2011). Esta patología también se ha asociado con lesiones isquémicas y hemorrágicas como los microinfartos cerebrales (Hawkes et al., 2014).

Los infartos cerebrales relacionados a la EA se dividen en macroinfartos y microinfartos (Kapasi & Schneider, 2016). Los macroinfartos pueden detectarse en estudios patológicos, sin embargo en estudios con neuroimagen no siempre son visibles. Los estudios señalan que la prevalencia de demencia postinfarto es de un 30% (Leys, Henon, Mackowiak-Cordoliani, & Pasquier, 2005). En otro estudio se determinó que la incidencia de demencia un año después de haber sobrevivido un infarto era nueve veces mayor. La evidencia señala que los microinfartos, están asociados a la EA (Arvanitakis et al., 2011; Brundel, de Bresser, van Dillen, Kappelle, & Biessels, 2012; Gold, Giannakopoulos, Herrmann, Bouras, & Kövari, 2007), aunque los mecanismos subyacentes a la relación entre ambos aún no está del todo clara (Kapasi & Schneider, 2016). Los infartos pueden llegar a provocar lesiones en la sustancia blanca, pérdida de sinapsis y atrofia cerebral (Dhikav & Anand, 2011; Miwa et al., 2015), ocasionando desmielinización y pérdida de axones (Grinberg & Thal, 2010). Esto a su vez, genera daño y/o atrofia cerebral (Raz et al., 2005; Shing et al., 2011). La evidencia manifiesta que las lesiones en la sustancia blanca están presentes en el 65% de sujetos mayores de 65 años y están asociadas a un deterioro cognitivo (Enzinger, Fazekas, Ropele, &

Schmidt, 2007). Los cambios en la sustancia blanca se revelan en todos los lóbulos cerebrales con excepción de las fibras U localizadas entre sustancia gris y blanca (Enzinger et al., 2007).

Los cambios vasculares pueden comprometer la función de la barrera hematoencefálica (Latour, Kang, Ezzeddine, Chalela, & Warach, 2004). Esto a su vez genera permeabilidad vascular y por lo tanto, las proteínas son más propensas a salir del parénquima cerebral ocasionando la acumulación de beta amiloide responsable del deterioro cognitivo (Hardy, Mann, Wester, & Winblad, 1986).

2.4.4 Biomarcadores de imagen

Resonancia magnética

En estudios con resonancia magnética estructural, se ha determinado que la atrofia de las diferentes estructuras cerebrales es un marcador para la EA preclínica y el DCL. En estudios recientes se determinó que el área que más se relaciona con la fase preclínica es la corteza perirrinial. Por otro lado, se ha determinado que un marcador válido para discriminar entre EA prodrómica y preclínica es la atrofia presente en las cortezas parahipocampal, entorrinal y perirrinial (Wolk et al. 2016; Braak & Braak, 1997; Scheff, Price, Schmitt, Dekosky, & Mufson, 2007). Las investigaciones evidencian que en sujetos con deterioro cognitivo sin demencia, existe una disminución del volumen de la corteza entorrinal en un 11% y del hipocampo en un 13% en comparación con sujetos control (Garolera et al., 2010). Otros estudios (Jack et al., 1999) indican que el volumen total de hipocampo era más pequeño en los sujetos con DCLa que en los controles. Sin embargo, la atrofia cerebral no solo se observa en el lóbulo temporal medial sino también en la corteza

asociativa posterior, además de otras estructuras como el tálamo y el cíngulo (Rabassa, Pelegrín & Bartrés, 2011).

Existe evidencia que la atrofia cerebral está asociada con un deterioro en las funciones cognitivas (Killiany et al., 2000). Las investigaciones sobre aprendizaje verbal señalan una correlación entre tareas de este tipo y estructuras como el hipocampo anterior, las cortezas entorrinal, perirrinal, parahipocampal. Se encontró que a menor rendimiento en la tarea, mayor es la atrofia en las regiones temporales mediales (Killiany et al., 2000; Laakso et al., 1995; Petersen et al., 2000). Otros estudios han analizado volumetría de amígdala con el desempeño mnésico en EA y han concluido que la atrofia de la amígdala estaba relacionada con peor desempeño mnésico (Poulin, Dautoff, Morris, Barrett, & Dickerson, 2011).

Además de los cambios en la sustancia gris, estudios que han utilizado tensor de difusión para analizar la sustancia blanca señalan lesiones en las regiones posteriores (Rabassa et al., 2011; Yoshita et al., 2006). Aunque previamente se consideraba que el daño en la sustancia blanca correspondía a la atrofia, algunos estudios han puesto en evidencia que ésta ocurre independiente de la pérdida de volumen en el hipocampo (Lindemer, Greve, Fischl, Augustinack & Salat, 2017; Xie et al., 2010). Estos resultados demuestran que el deterioro del área temporal medial está relacionado con el daño en las fibras que conectan distintas estructuras (Lindemer et al., 2017). Otros análisis muestran que las variaciones en la sustancia blanca guardan estrecha relación con déficits cognitivos específicos. Las alteraciones de la sustancia blanca en el lóbulo temporal corresponden a los déficits en la memoria episódica, los cambios parietales subyacen la

disminución de la cognición general y los cambios frontales afectan a las FFEE (Garolera et al., 2010).

Además, se ha evidenciado que en DCL se observa poca activación en la corteza prefrontal lo cual está relacionado con una reducción de oxígeno en la corteza dorsolateral bilateral y puede estar asociado con los déficits en las FFEE (Uemura et al., 2016).

Por otro lado, las investigaciones con resonancia magnética funcional (RMf) evidencian que existe variabilidad en los sujetos con DCL en cuanto a la activación cerebral. Esto puede deberse a la grado de deterioro de las personas. En algunos estudios se ha evidenciado que los sujetos con DCL muestran una mayor activación en las regiones parahipocampales mientras realizan tareas visuales que lo sujetos con EA. En otras investigaciones se ha manifestado que existe una hiperactivación en el lóbulo temporal medial (Ewers, et al. 2011; Pihlajamaki, et al. 2009). Aún no está claro si esta hiperactivación se debe a una respuesta compensatoria o si se debe a un fallo en la transmisión neural. En otros estudios con RMf se ha establecido una relación entre la neurodegeneración provocada por las A β 42, tau y la conectividad funcional (Jiang et al., 2016a). Niveles más bajos de A β 1-42 están relacionados a una interrupción de redes neurales (Tijms et al., 2016). Por otro lado, se ha señalado que tau fosforilada está asociada con alteración de distintos circuitos cerebrales independientemente de A β 42, lo cual indica que es mejor predictor de cambios en la cognición (Jiang et al., 2016a).

Estudios con PET y PET Betamiloide

Estudios con tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés) son de gran utilidad en el diagnóstico temprano del DCL y de la EA ya que los cambios en el metabolismo cerebral aparecen antes de los cambios estructurales (Scheltens, 2009). Las investigaciones han señalado que el patrón metabólico cerebral de un DCL es comparable con la EA en fases iniciales (Rabassa et al., 2011) y además permite determinar la progresión de EA (Anchisi et al., 2005; Chételat et al., 2003). Se ha determinado que 75%-100% de los sujetos con DCL que posteriormente progresaron a EA (Minoshima et al., 1997) tenían el mismo patrón metabólico que las personas con EA (Cerami et al., 2015).

Otros estudios con PET amiloide y trazadores capaz de detectar los depósitos de A β 42, han demostrado que los niveles de beta amiloide detectados en personas con DCL y EA son similares (Mintun et al., 2013). Se utilizan técnicas cualitativas y cuantitativas para determinar los depósitos de la proteína. En el enfoque cualitativo, las imágenes se interpretan por medio de lecturas visuales en donde se contrastan regiones como la corteza frontal y la sustancia blanca y éstas se correlacionan con la densidad en las placas obtenidas postmortem (Schmidt et al., 2015). Las técnicas cuantitativas utilizadas estudian la positividad del amiloide cortical y la comparan con una región de referencia en la que no se acumula la proteína, generando medidas estándares (Schmidt et al., 2015). Por lo general el PET amiloide identifica la proteína cuando la persona tiene aproximadamente 60 años, entre 10 y 20 años antes que una autopsia (Braak et al., 2011; Vlassenko et al., 2011). Se denomina a las personas con depósitos de A β 1-42 PET- PIB positivos. La evidencia señala que para las personas con ApoE4, hay una mayor frecuencia de PIB positivos (Barthel et al., 2011; Reiman et al., 2009). Los factores de riesgo vasculares como la hipertensión

no controlada correlacionan con niveles más altos de amiloide en sujetos con ApoE4 (Rodrigue et al., 2013). Otros factores vasculares como el endurecimiento de las arterias también se han asociado con los depósitos amiloideos (Hughes et al., 2014).

Electroencefalografía y Magnetoencefalografía

El electroencefalograma (EEG) es un marcador complementario en el diagnóstico de EA. Los estudios con EEG han manifestado que en EA leve hay un incremento de la actividad teta y una disminución de actividad alfa y beta. A medida que la enfermedad avanza, es posible notar un aumento de la actividad delta (Adler, Brassens, & Jajcevic, 2003). Los resultados en los EEG tienen que ver con los patrones cognitivos. Estudios señalan que las personas con un EEG normal tienen un mejor desempeño en las tareas cognitivas, mientras que los sujetos con una frecuencia anormal tienen la peor ejecución en las tareas cognitivas (Smits et al., 2011). Las investigaciones revelan que en EA existe una consistencia entre el patrón del EEG con respecto a los cambios en la actividad cortical. En DCL se ha encontrado un patrón similar que en EA. Se ha evidenciado que la actividad teta y alfa en el temporooccipital izquierdo clasificó a 85% de los sujetos con DCL que posteriormente convertirían a EA (Jelic et al., 2000). Los sujetos con DCL tienen unas frecuencias entre los sujetos control y los sujetos con EA. La frecuencia teta difiere en los sujetos con DCL comparados con controles sin embargo otras frecuencias son similares por lo que se ha considerado que el EEG no es lo suficientemente sensible para diferenciar el grupo DCL y control (Babiloni et al., 2009).

Las investigaciones sobre la magnetoencefalografía (MEG) han evidenciado que es una técnica útil en el estudio de la patología presente en EA ya que cuenta con un alto nivel de resolución

temporal y espacial por lo que permite ver los cambios funcionales producto del proceso neurodegenerativo antes que sea evidente la demencia (Zamrini et al., 2011). Un estudio encontró que las alteraciones detectadas con MEG, especialmente en las regiones temporales correlacionan con el volumen de los lóbulos temporales mediales y laterales (Maestu et al., 2003). Esto señala que puede ser utilizada como técnica no invasiva para dar seguimiento a la progresión del DCL a EA (Zamrini et al., 2011). En cuanto al estudio de la función cognitiva, la MEC es utilizada para analizar la conectividad funcional entre sistemas neurales implicados en las funciones cognitivas. En el EA este tipo de estudios es útil ya que ayudan a determinar la sincronización entre estructuras (Verdoorn et al., 2011). La sincronización se ha utilizado para diferenciar entre sujetos controles y sujetos con EA. Se ha determinado que en los sujetos con EA la sincronización entre estructuras distantes está alterada. En cuanto a lo sujetos con DCL algunos estudios han encontrado resultados similares, mientras que otras investigaciones no han revelado una alteración en la sincronización entre estructuras distantes. Esto puede implicar una de dos posibilidades. Por un lado, es posible que en los sujetos con DCL no hay alteración en la conectividad. La otra posibilidad es que en el DCL, la sobresincronización es una respuesta compensatoria a los mecanismos patológicos subyacentes (Dai et al., 2009).

CAPÍTULO 3

METODOLOGÍA

3.1 OBJETIVOS

3.1.1 Objetivo General

La población panameña presenta una alta prevalencia de factores de riesgo vasculares y una gran diversidad étnica y genética, por lo que es de suma importancia investigar los biomarcadores asociados a los factores de riesgo más prevalentes en el envejecimiento normal y patológico para poder establecer perfiles propios de la población. El objetivo principal de este estudio es determinar si en los adultos mayores, con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer panameños, los biomarcadores vasculares y ApoE4 están asociados a las funciones cognitivas.

3.1.2 Objetivos específicos

Objetivo 1: Puesto que ya se ha establecido que existen diferencias en el desempeño cognitivo entre los adultos mayores sin deterioro cognitivo, con DCL y EA, uno de los objetivos específicos de este trabajo fue determinar cuáles serían las pruebas cognitivas que mejor discriminan entre los adultos mayores panameños sin deterioro cognitivo, con DCL y EA.

Objetivo 2: Estudiar factores de riesgo vasculares comunes entre los adultos mayores panameños como IMT y estenosis asociados a la función cognitiva.

Objetivo 3: Examinar si hay diferencias entre los grupos diagnósticos, tomando en cuenta los factores de riesgo vasculares comunes entre los adultos mayores panameños como IMT y estenosis carotídea y la función cognitiva.

Objetivo 4: Determinar si el ApoE4, el mayor factor de riesgo para la EA esporádica en panameños, está asociado a los dominios de cognición global, lenguaje, capacidades visuoperceptivas, aprendizaje y memoria, atención y función ejecutiva en adultos mayores panameños.

Objetivo 5: Determinar si hay un efecto conjunto de ApoE4, el mayor de riesgo para la EA esporádica en panameños, y los marcadores vasculares (i.e. IMT y estenosis) sobre la función cognitiva en los adultos mayores panameños.

3.2 HIPÓTESIS

Hipótesis 1: Si tal como lo evidencian la mayoría de los estudios, el IMT está asociado a un peor desempeño cognitivo en adultos mayores independientemente de su diagnóstico, entonces los adultos mayores panameños con $IMT > 0.9mm$ tendrán un menor rendimiento en los dominios de cognición global, lenguaje, aprendizaje y memoria, atención, visuopercepción y funciones ejecutivas que los sujetos mayores con $IMT < 0.9mm$.

Hipótesis 2: Si tal como sugieren la mayoría de las investigaciones, la estenosis carotidea está asociado a un peor desempeño cognitivo en adultos mayores, independientemente de su diagnóstico, entonces los adultos mayores panameños con estenosis carotidea tendrán un peor desempeño en los dominios de cognición global, lenguaje, aprendizaje y memoria, atención, visuopercepción y funciones ejecutivas.

Hipótesis 3: Si tal como señala la literatura, el IMT está asociado a los diferentes grupos diagnósticos como un marcador temprano de deterioro cognitivo, entonces los sujetos con un $IMT > 0.9mm$ tendrán una peor ejecución que los sujetos con $IMT < 0.9mm$ en cada grupo diagnóstico.

Hipótesis 4: Si tal como lo han demostrado algunos autores, la estenosis está asociada a los grupos diagnósticos como un marcador temprano de deterioro cognitivo, entonces los sujetos con estenosis tendrán una peor ejecución que los sujetos sin estenosis en cada grupo diagnóstico.

Hipótesis 5: Si tal como lo indican diversos estudios la presencia de ApoE4 se considera un biomarcador de la EA en la población panameña, entonces este marcador estará asociado a un peor desempeño en las pruebas cognitivas y a los dominios de cognición global, lenguaje, aprendizaje y memoria, atención, visuopercepción y funciones ejecutivas, en cada grupo diagnóstico.

Hipótesis 6: Si tal como lo plantean los estudios el ApoE4 interrelacionado con los marcadores vasculares tienen un efecto sobre la cognición, entonces en la población panameña, el efecto del ApoE4 interactuará con los marcadores vasculares, IMT y estenosis y se evidenciará en un peor desempeño en las funciones cognitivas.

3.3 DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio es de tipo transversal, descriptivo y observacional.

3.4 MUESTRA

En el presente estudio inicialmente se valoraron 92 sujetos. Sin embargo después de su clasificación en diferentes grupos diagnósticos, se excluyeron a seis sujetos: uno con demencia por Parkinson y cinco participantes con demencia vascular. La muestra final se conformó por 86 sujetos. Se incluyeron los siguientes grupos de estudio: adultos mayores panameños sin deterioro cognitivo (n=41), deterioro cognitivo leve (n=33) y EA leve (n=12). Todos los participantes colaboraron de forma voluntaria y dieron su consentimiento para participar en el estudio.

Todos los sujetos provenían del servicio de geriatría del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid de la Caja del Seguro Social (CSS). La CSS es el hospital público más grande del país y aproximadamente el 70% de la población geriátrica panameña se atiende ahí.

Los sujetos formaban parte de un estudio de base de cohortes prospectivo que inició el 2012 y se llevó a cabo por el grupo PARI. El objetivo de este primer estudio de base fue describir las

características fisiológicas y efectos del envejecimiento en personas mayores de 64 años atendidas en el servicio de geriatría de la CSS.

A todos los sujetos del presente estudio se les realizó una entrevista clínica y una entrevista psiquiátrica (realizados por geriatras y psiquiatras respectivamente). Además se les administraron cuestionarios para valorar su independencia en las AVD, para valorar la depresión y se realizaron las pruebas neuropsicológicas.

La genotipificación de ApoE4 se obtuvo para 84 sujetos. Los sujetos con la genotipificación de ApoE incluyeron los siguientes grupos diagnósticos: adultos mayores sin deterioro cognitivo (n=40), con DCL (n=32) y con EA (n=12).

El ultrasonido Doppler se obtuvo para 70 sujetos de la muestra. Los participantes con Doppler se dividen en los siguientes grupos diagnósticos: adultos mayores sin deterioro cognitivo (n=32), con DCL (n=27), con EA (n=11).

Los sujetos para los que no contamos con datos de ApoE4 y Doppler, no acudieron a las citas en las que se tomaron estas medidas.

Los criterios de inclusión y exclusión se presentan a continuación.

3.4.1 Criterios de inclusión y exclusión

Todos los sujetos debían formar parte del primer estudio de base realizado por PARI para ser incluidos en este estudio. Los participantes debían tener 65 años o más al momento de la inclusión, haber otorgado el consentimiento informado escrito al momento de la inclusión y estar disponibles

para las visitas programadas del estudio. En este estudio se incluyeron los sujetos que tenían DCL amnésico. Se ha demostrado que el DCLa es el subtipo que más se asocia a EA, por lo que se decidió incluir solo a ese grupo. Las referencias al grupo DCL en este trabajo se referirán siempre a DCLa. No se excluyeron a los participantes que tenían enfermedades crónicas vasculares. Diversos estudios señalan que las lesiones vasculares son comunes en la neuropatología de EA (Buratti et al., 2015), por lo que en este estudio lo se busca estudiar son los factores vasculares asociados a EA.

Criterios de exclusión

Se excluyó a cualquier persona que haya estado participando o pretendía participar en ensayos clínicos en algún momento durante la conducción de este estudio. Cualquier intervención que la persona haya recibido en un ensayo clínico podría haber afectado los resultados del presente estudio. Otro criterio de exclusión fue que el participante sea parte del personal de estudio o miembros de la familia cercanos de los investigadores en el estudio. Se excluyeron a las personas con antecedentes médicos, por ejemplo enfermedades psiquiátricas, alcoholismo y otras condiciones que pudieran interferir con los resultados del estudio o representen un riesgo adicional a los otros participantes en el estudio. Los antecedentes médicos y psiquiátricos se determinaron en las entrevistas clínicas y psiquiátricas. No se incluyeron en el estudio personas con discapacidad severa auditiva o visual, esto incluía personas sordas que no se beneficiaban de los audífonos y a las personas no videntes. Las personas analfabetas fueron excluidas. Se consideró que personas que supieran leer y escribir podían participar en el estudio. Se obtuvo esta información a través de la entrevista clínica inicial en la cual se preguntó sobre su nivel escolar y años de estudio. Las preguntas relacionadas con la educación de la persona se dividieron en cuatro posibles respuestas,

saber leer y escribir, estudios primarios, estudios secundarios y estudios superiores (universitarios). Además se preguntó acerca de la cantidad de años que la persona había estudiado. Otro criterio de exclusión era que los participantes tuvieran discapacidades físicas severas como cualquier condición que hubiera requerido que la persona permanezca en cama. Se excluyeron a las personas institucionalizadas.

3.4.2 Distribución de los diagnósticos

Los diagnósticos se establecieron mediante consenso por un comité formado por profesionales de la salud con experiencia en la evaluación de la demencia. Cada caso fue revisado cuidadosamente por el comité evaluador. Los instrumentos evaluados para determinar los grupos diagnósticos fueron los siguientes:

- 1) Entrevistas clínicas y psiquiátricas en las cuales se recogieron datos sociodemográficos, antecedentes médicos y psiquiátricos.
- 2) Cuestionarios para evaluar la independencia en las AVD de los participantes como el *Functional Activity Questionnaire* (FAQ) y el Cuestionario de Actividades de la Vida Diaria de Lawton and Brody.
- 3) La Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage de 30 ítems (GDS-30, por sus siglas en inglés Geriatric Depression Scale) para la valoración de la depresión.
- 4) La Escala de Deterioro Global (GDS, por sus siglas en inglés Global Deterioration Scale) para determinar la existencia de deterioro cognitivo y funcional.
- 5) El Mini Examen Mental Cognitivo (MMSE, por sus siglas en inglés, Mini-mental state examination) para evaluar la cognición global.

La clasificación de los adultos mayores sin deterioro cognitivo se estableció en base a una puntuación corregida ≥ 28 en el MMSE, una puntuación ≤ 2 en el GDS y 10 puntos o menos en la Escala de Depresión. Los participantes sin deterioro debían mostrar signos de salud física y mental (evaluado por el geriatra y psiquiatra en las entrevistas), la ausencia de deterioro cognitivo e independencia en la mayoría de las AVD. No se consideró como signo de dependencia factores puramente físicos que pudieran afectar la autonomía de la persona. Por ejemplo, alguien que requería ayuda con las actividades en el hogar porque había tenido un accidente y estaba utilizando yeso, no fue considerada como incapaz de realizar las actividades domésticas.

El diagnóstico de los sujetos con DCL se realizó en base a criterios clínicos (Albert, et al. 2011). Los sujetos con DCL evidenciaron un deterioro cognitivo progresivo por más de 6 meses con ninguna o pocas dificultades en las AVD, lo cual se midió con los cuestionarios FAQ y Lawton y Brody. Se estableció un diagnóstico de DCL en base a la información proporcionada en la entrevista, una puntuación entre 24-28 en el MMSE, una puntuación de 3 en el GDS y 10 puntos o menos en la Escala de Depresión. Los déficits cognitivos se evaluaron utilizando las pruebas neuropsicológicas administradas. El déficit en la memoria se determinó por una puntuación de 1.5 desviación estándar por debajo del grupo control en la prueba de memoria.

El diagnóstico de EA probable se basó en los criterios de NINCDS-ADRDA (McKahn et al., 2011). Se incluyó a los sujetos con EA con un GDS de 4 o 5.

3.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Bioética del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid de la Caja del Seguro Social de la Ciudad de Panamá.

El proyecto propuesto se realizó de acuerdo con los reglamentos internacionales sobre el uso ético de seres humanos en la investigación: Nuremberg Code (1947), The Wilson Directive (1953), Belmont Report (1974) y 45 CFR 46 (Common Rule).

El estudio se rigió, se implementó y reportó de acuerdo con la Guía Tripartita Armonizada para las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés) con las regulaciones locales vigentes y de acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, versión 2008.

Se consideró ante todo el respeto y el cuidado de los participantes y su integridad social y personal. Las actividades estuvieron dirigidas a velar por el bienestar de los sujetos, evitando cualquier acción que pudiera resultar en un perjuicio o daño. Los estándares establecidos sobre los cuales se fundamentó este trabajo, aseguraron que los investigadores fueran objetivos y honestos y no cometieran plagio y falsificación de datos. Adicionalmente en la realización de esta investigación se utilizaron instrumentos adecuados y herramientas validadas. La información que ha sido recolectada está apropiadamente almacenada y se utilizará de manera responsable.

El consentimiento informado se realizó para explicar detalladamente en qué consiste el proyecto y permite que el participante autorice su participación en la investigación. Cada sujeto elegible solo se incluyó en el estudio después de proporcionar el consentimiento informado por escrito (con

testigos) aprobado por el Comité de Bioética. Si el sujeto no proporcionó el consentimiento informado por escrito solo se lo incluyó en el estudio después de que un representante legal haya proporcionado el consentimiento del sujeto. Al momento de firmar a todos los sujetos se les asignó un código para respetar su confidencialidad. Este código se utilizó en las bases de datos, en las etiquetas de las muestras y en los protocolos de evaluación.

Finalmente, se respetó la autonomía de los participantes para abandonar el proyecto cuando ellos estimaron conveniente.

3.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Los instrumentos que se utilizaron en este proyecto fueron las escalas clínicas, la evaluación neuropsicológica, las medidas del ultrasonido Doppler y la genotipificación de ApoE.

3.6.1 Escalas clínicas, cuestionarios y pruebas neuropsicológicas

Escala de Deterioro Geriátrico (GDS, Global Deterioration Scale) (Reisberg, Ferris, de León, & Crook, 1982)

El GDS es una escala utilizada para evaluar la existencia de deterioro global del sujeto según una puntuación de 1-7 (Reisberg et al., 1982). Se clasifica al sujeto en uno de los siguientes niveles:

1. No hay evidencia de deterioro cognitivo: independiente para las actividades de la vida diaria.
2. Deterioro cognitivo muy leve: independiente para las actividades de la vida diaria. En esta etapa se evidencian quejas subjetivas de memoria.
3. Deterioro cognitivo leve evidente: independiente para la mayoría de las actividades de la vida diaria. Se podría notar alguna dificultad para las tareas complejas. En esta etapa se

evidencia un déficit en la memoria objetivo. Pueden estar presentes una o más de las siguientes dificultades: desorientación en lugares poco familiares, las personas cercanas como compañeros de trabajo pueden notar dificultades en el trabajo, dificultades al encontrar las palabras, dificultades para retener información y/o concentrarse, dificultades para recordar nombres de personas que acaba de conocer, incremento en la pérdida de objetos. La persona puede empezar a negar los déficits o dificultades o a mostrar signos de ansiedad ante la aparición de los síntomas.

4. Deterioro cognitivo moderado-demencia leve: dependiente para algunas actividades de la vida diaria. La persona en esta etapa tiene algunos problemas con actividades instrumentales complejas como las finanzas, hacer las compras, además de la cocina y la limpieza. En ocasiones es repetitivo y aumenta síntomas conductuales como la irritabilidad y el retraimiento. Se evidencian más problemas de memoria, negación de la condición y en ocasiones depresión.
5. Deterioro cognitivo moderado-severo- demencia moderada: dependiente para actividades de la vida diaria. La apariencia de la persona puede verse deteriorada. Necesita asistencia para elegir ropa, vestirse y asearse. A nivel conductual se observa retraimiento, problemas con la iniciativa, problemas para quedarse solo. A nivel cognitivo se observa un descenso de las habilidades verbales, lentitud en el procesamiento de la información, toma de decisiones y mayores problemas de memoria reciente. Se observan además delirios, hipersensibilidad al frío y a los ruidos fuertes.
6. Deterioro cognitivo severo-demencia grave: dependiente para actividades de la vida diaria.
7. Demencia grave: necesita asistencia para el vestido, baño, movilidad y para comer. A nivel conductual tiene tendencias a deambular y pueden mostrar signos de hostilidad. A nivel

cognitivo, hay un decremento aún más pronunciado del lenguaje al igual que del procesamiento de la información, la toma de decisiones y el juicio.

Cuestionario Sobre Salud (EGQ-5d-3L, European Quality of Life EuroQol- 5 dimensions)

Es un cuestionario descriptivo que mide la salud actual del sujeto. La prueba se basa en 5 áreas: movilidad, higiene personal, actividades habituales, dolor o malestar y ansiedad/depresión (Badia, Roset, Montserrat, Herdman, & Segura, 1999). Cada área se valora con tres opciones: el nivel 1 revela que no hay problema en el área, nivel 2 indica que hay algunos problemas en el área y nivel 3 muestra dificultades graves en el área. Por ejemplo, algunos problemas en el área de movilidad indican que la persona tiene leves dificultades para caminar y moverse. Dificultades graves en esta área indicarían que no puede caminar y debe estar en cama. El índice de salud también contiene una escala subjetiva con un rango de 0-100, indicando peor salud con los valores más bajos y mejor salud con los valores más altos. El cuestionario se administró al participante en todas las ocasiones.

Functional Activity Questionnaire (FAQ) (Pfeffer, Kurosaki, Harrah, Chance, & Filos, 1982).

Es un cuestionario que mide la capacidad funcional para desempeñarse en actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. Este cuestionario se desarrolló para la evaluación de la independencia funcional en adultos mayores sanos y con demencia en etapas iniciales (Tappen, Rosselli, & Engstrom, 2010). Consta de 10 preguntas, las cuales se pueden puntuar en una escala de 0-3, siendo la puntuación máxima de 30. Una puntuación más alta indica un grado de deterioro mayor. El cuestionario se administró al participante, si éste venía solo, de lo contrario y

dependiendo el grado de deterioro de la persona, se administraba al familiar o cuidador. Se utilizó la puntuación directa para la realización de los análisis.

Cuestionario de Actividades de la Vida Diaria Lawton and Brody (Lawton & Brody, 1969).

Es una escala que mide la capacidad funcional para desempeñarse en actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. Se utiliza para identificar el funcionamiento de una persona en el momento de la evaluación. Además se puede administrar para determinar mejoría o deterioro a través del tiempo. El cuestionario mide la capacidad de la persona en 8 dominios específicos: utilización del teléfono, habilidad para hacer las compras de manera independiente, cocina, cuidado del hogar, lavado de la ropa, uso autónomo de los medios de transporte, responsabilidad sobre la medicación y capacidad de llevar los asuntos económicos con independencia. El cuestionario se administró al participante, si éste venía solo, de lo contrario y dependiendo del grado de deterioro de la persona, se administraba al familiar o cuidador. Cada ítem se puntúa con 1 o 0 y la puntuación total es de 10 puntos. Para los ítems de cocina, cuidado del hogar y lavado de la ropa, se tomó en cuenta si la persona nunca lo había hecho (en el caso de los hombres). En estos casos la puntuación total era sobre la cantidad de ítems que puntuaban 1 o 0. Se utilizaron los siguientes puntos de corte: una puntuación total de 8-10 indica que el sujeto no necesita ayuda para la mayoría de sus actividades; una puntuación de 5-7 indica que el sujeto necesita ayuda para la mitad de las actividades que realiza y una puntuación por debajo de 5 muestra que el sujeto necesita ayuda para la mayoría de las actividades.

En base a este cuestionario, se determinaron índices de funcionalidad que se dividieron en los siguientes rangos:

0.0 a 0.4 - Baja funcionalidad

0.5 a 0.7 - Media funcionalidad

0.8 a 1.0 - Alta funcionalidad

Se utilizó el índice de funcionalidad en los análisis.

Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage (GDS-30, por sus siglas en inglés, Geriatric Depression Scale) (Yesavage et al., 1982)

Los síntomas depresivos se evaluaron con la Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage (GDS) de 30 preguntas. Es una escala que detecta síntomas de depresión y mide la evolución de los mismos. La escala se desarrolló originalmente para medir los síntomas depresivos en población geriátrica. El instrumento se aplica por los investigadores leyendo las preguntas en voz alta y pidiendo a los participantes que contesten afirmativo o negativo a cada pregunta. Se puntúa 1 o 0 para cada ítem sumando un máximo de 30 puntos. Los puntos de corte son los siguientes: 0-10 no hay signos de depresión (normal), 11-14 signos de depresión leve y de 15 en adelante, signos de depresión establecida. Se utilizó la puntuación directa para la realización de los análisis.

Pruebas neuropsicológicas

Mini Mental del Estado Mental (MMSE Mini Mental State Examination) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975)

Es un examen utilizado para evaluar el grado de deterioro cognitivo global y determinar la evolución de personas con alteraciones neurológicas, especialmente en la población geriátrica. La prueba proporciona una puntuación global de la capacidad cognitiva que se correlaciona con la función diaria (Blesa, Pujol, & Aguilar, 2001). Se aplicó la versión de 30 ítems del MMSE,

adaptada al español por Blesa para el grupo NORMACODEM (Blesa et al., 2001) en la cual cada pregunta se pondera con 1 o 0. El puntaje máximo de este examen es de 30 puntos (buena función cognitiva) y el mínimo es 0 (deterioro cognitivo). Se utilizaron las puntuaciones directas y se ajustaron para edad y nivel educativo.

Trail Making Test (TMT) (Reitan, 1958)

Esta es una prueba muy común que está incluida en la Batería Neuropsicológica de Halstead-Reitan (Reitan, 1958). Evalúa las FFEE, la atención sostenida y alternante, la flexibilidad cognitiva, la fluidez en la respuesta motora y la velocidad de procesamiento perceptivo. Consta de dos subpruebas: TMT A y TMT B en las que se mide el tiempo que el paciente toma para completar la prueba y se lleva registro de la cantidad de errores que el sujeto comete.

El TMT- A requiere que el sujeto conecte con una línea continua, círculos con 25 números distribuidos en una hoja. Los números van del 1-25. Se le pide al sujeto que haga la tarea lo más rápido posible y que no levante el lápiz del papel. El TMT-B contiene círculos, algunos con letras y otros con números que van de la A a la L y los números del 1-13. El examinador le pide al sujeto que una, con una línea continua las letras y números de manera alterna lo más rápido posible. La puntuación consiste en el tiempo necesario para completar la tarea. Aparte del tiempo en el análisis se tomó en cuenta la cantidad de errores y se calculó el tiempo de B- tiempo A, para minimizar la demanda visuoespacial y de memoria de trabajo, y poder medir la atención alternante (Arbuthnott & Frank, 2000).

Lista de 10 Palabras (Benedict, 1998)

Es una prueba que mide el aprendizaje auditivo-verbal y la memoria a largo plazo. Cuenta con tres ensayos de recuerdo libre a corto plazo, la suma de los tres ensayos y el recuerdo a largo plazo. Se le debe leer al sujeto una lista de 10 palabras, tres veces. La evocación es libre en todos los ensayos. No se le da ningún tipo de clave al sujeto. Solo se le solicita que evoque todas las palabras que recuerda. Después de leer la lista la primera vez, el evaluador le pide al sujeto que diga todas las palabras que recuerda. Estas palabras se apuntan en el orden en el que el sujeto las dice. Después de que el sujeto dice todas las palabras que recuerda, se le leen nuevamente las 10 palabras y se le vuelve a pedir que diga todas las que recuerda incluyendo las palabras que ha dicho anteriormente. Este mismo procedimiento se realiza una tercera vez. Después de concluido el tercer ensayo se aplicaran pruebas de atención que no interfieran con la memoria episódica. Transcurridos 20 minutos después de haber leído la lista por tercera vez, se mide el recuerdo a largo plazo en el que se le pide al sujeto que diga todas las palabras que recuerda (sin leerle la lista nuevamente). Las palabras utilizadas en la prueba no guardan una relación semántica entre ellas. Las palabras incluidas en esta prueba son palabras sencillas, frecuentes y familiares en la población. La prueba requiere que la persona La puntuación es de 1 o 0 por cada palabra correcta que diga. Los tres ensayos sumados dan un valor de 0-30. Se toma en cuenta el valor del ensayo 1, ensayo 2, ensayo 3, la suma de los 3 ensayos, la curva de aprendizaje medida por la diferencia entre el ensayo 3 y el ensayo 1 y el valor del recuerdo a largo plazo. Se utilizaron las puntuaciones directas para realizar los análisis.

Test del Reloj (a la orden y a la copia) (Sunderland et al., 1989)

La prueba del reloj evalúa las capacidades visuoespaciales y praxias visuconstructivas al igual que la programación y ejecución motora. Para realizar esta prueba exitosamente, el sujeto debe tener ser capaz de acceder a su almacén semántico y recuperar su representación conceptual de lo que es un reloj. Existen distintas versiones de aplicación y de instrucciones. En este estudio se utilizó la versión de Sunderland (1989). La aplicación para la prueba a la orden consiste en entregarle al sujeto una hoja en blanco y darle la instrucción que dibuje un reloj y marque la hora 11:10. En la aplicación de la prueba no se tomó en cuenta el tiempo que demoraba en realizar el dibujo y se permitió corregir errores. La puntuación en esta versión se basa en un máximo de 10 puntos, considerando tres áreas: la esfera del reloj, los números y las manecillas (Sunderland et al., 1989).

Para la condición de copia se le entrega al sujeto una hoja con el dibujo de un reloj con los números y las manecillas incluidas y se solicita al sujeto copiar el dibujo. En la aplicación de esta parte no hubo límite de tiempo y se permitió corregir errores. La puntuación se basó en un máximo de 10 puntos, considerando tres áreas: la esfera del reloj, los números y las manecillas (Sunderland et al., 1989). En ambas condiciones se utilizaron las puntuaciones directas para realizar los análisis.

Dígitos en Orden Directo e Inverso (Wechsler, 1997).

En este estudio se utilizó la subprueba de dígitos incluida en la Escala de Inteligencia Wechsler III (Wechsler, 1997). Su aplicación consta de dos partes. En la primera parte se le leen números al sujeto, un número por segundo, y éste debe repetirlos en el orden en el que el evaluador los dice. En la segunda parte, el evaluador lee otros números al sujeto, un número por segundo y luego se

le pide que diga los números en orden inverso. Esta prueba se utiliza para medir la atención auditiva, el bucle fonológico de la memoria de trabajo y algunos autores consideran que mide la memoria verbal a corto plazo (Atkinson & Shiffrin, 1968). La parte directa cuenta con 9 series, la cantidad de dígitos va aumentando progresivamente hasta llegar a un máximo de 9 dígitos y la parte inversa con 8 dígitos. En ambos casos, cada serie tiene dos intentos. La puntuación para cada ítem en cada parte fue de 2, 1 o 0. Si el sujeto realiza el primer intento se le otorgan 2 puntos, si no logra realizar el primer intento se pasa al segundo y se le da 1 punto. Se obtienen valores individuales para cada parte al igual que un valor total que se calcula sumando ambas partes. La prueba se interrumpe después de fallar en los dos intentos de cada serie. En esta prueba se utilizaron las puntuaciones directas para los análisis. Se utilizó la puntuación directa para realizar los análisis.

Mímica de Uso de Objetos (Peña Casanova, 1991)

Esta es una prueba incluida en la batería Test de Barcelona (Peña Casanova, 1991). Se utiliza para medir las praxias ideomotoras y evaluar la capacidad del sujeto para comprender lo que se le pide, programar un movimiento y ejecutarlo (Koski, Iacoboni, & Mazziotta, 2002). La tarea consta de dos partes diferentes. En la primera se le pide al sujeto que haga movimientos que son necesarios para utilizar un objeto, primero con una mano luego con la otra. Posteriormente se le pide al sujeto que imite los movimientos del evaluador utilizando la misma mano. Cada ítem se evalúa con 2, 1 o 0. La puntuación de dos se da cuando el movimiento se hace como si la persona tuviera un objeto en la mano, la puntuación de uno se da en el caso de que la persona utilice su mano o dedo sustituyendo al objeto. Cada parte, tanto la orden como la imitación se evalúa sobre 10 puntos. Se utilizó la puntuación directa para realizar los análisis.

Fototest (Saéz Zea, 2010).

Es una prueba de tres partes que evalúa varios dominios cognitivos, sin influencia del nivel socioeducativo (Vilar et al., 2007). En la primera se presentan 6 fotos de objetos de diferentes categorías semánticas al sujeto (baraja de cartas, coche, pera, trompeta, zapatos y cuchara) y se le da un punto por cada imagen nombrada correctamente. Si el sujeto comete un error o no da respuesta el evaluador le ofrece la palabra correcta. En la segunda parte se le pide que realice un ejercicio de fluidez como actividad de interferencia. Durante 30 segundos el sujeto debe decir todos los nombres de personas del sexo opuesto que pueda y posteriormente durante otros 30 segundos todos los nombres de persona del mismo sexo que pueda. Se puntúa con 1 cada nombre correcto. En la tercera parte se le solicita que mencione los objetos que inicialmente se le enseñaron en una tarea de evocación libre. Se le dan 2 puntos por cada palabra que mencione espontáneamente. Posteriormente, se le dan claves semánticas para que recupere las palabras que no dijo la primera vez. Se considera la puntuación mayor o igual a 29 como punto de corte de ejecución adecuada. Una puntuación de 25 a 28 indica deterioro cognitivo leve. Una puntuación menor a 25 es un buen criterio para diferenciar a los pacientes con demencia (Carnero-Pardo, 2014). Se utilizó la puntuación directa para realizar los análisis.

Figuras Superpuestas de Poppelreuter (Poppelreuter, 1923)

La prueba de Poppelreuter consiste en mostrarle al sujeto dos imágenes en las que se encuentran una serie de objetos superpuestas. Se le muestran las figuras una por una, siempre en el mismo orden y con la misma orientación del papel. En cada imagen hay cinco objetos superpuestos. El sujeto debe decir cuáles son los objetos que ve. Mide las gnosias visuales, es decir la capacidad para reconocer y percibir estímulos visuales. Es una prueba en la que se evalúan componentes

visuoespaciales (Della Sala, Laiacona, Trivelli, & Spinnler, 1995). La prueba también puede caracterizarse como una tarea de figura-fondo (Sells & Lerner, 2011). Se toma en cuenta la habilidad para identificar los elementos y se disminuyen puntos por las omisiones y no por nombrar objetos no presentes. Por cada respuesta correcta que dé el sujeto se le da un punto. La puntuación total es de 10 puntos. Se utilizó la puntuación directa para realizar los análisis.

Fluidez Semántica (Spreen y Benton, 1969)

En esta prueba, se le pide al sujeto que diga todos los animales que pueda en un minuto. Varios procesos cognitivos participan en la ejecución de esta tarea. Por un lado, se evalúa la integridad del almacén semántico y el acceso y recuperación de la información en la memoria semántica. Otras funciones cognitivas son necesarias para mantener la tarea como la memoria, el mantenimiento de la categoría y la inhibición de ítems incorrectos. Esta prueba también evalúa la capacidad de dar respuesta ante una tarea para la que no se ha practicado anteriormente, la organización mental, las estrategias de búsqueda, la facilidad de producción verbal y la velocidad de respuesta ya que existe un límite de tiempo en el cual el sujeto debe realizar la tarea lo más rápido que pueda (Mura et al., 2014, Raoux et al., 2008). La puntuación es de un punto por respuesta correcta. No se toman en cuenta las perseveraciones (repetir el mismo animal que ya había dicho y las intrusiones (incluir palabras pertenecientes a otra categoría). Se utilizó la puntuación directa para realizar los análisis.

Test de Comprensión (Peña-Casanova, 2003)

Esta subprueba se encuentra dentro de la Batería Test de Barcelona. Mide comprensión verbal. Consiste en darle al sujeto una serie de órdenes verbales, ver si es capaz de comprenderlas y de

ejecutarlas. Las órdenes aumentan progresivamente en cantidad de elementos que debe realizar y en dificultad. La prueba tiene 6 series. Cada serie tiene una cantidad diferente de órdenes y se da un punto por cada orden que el sujeto ejecute correctamente. En la primera y segunda serie se da solo una orden. La tercera serie tiene dos órdenes. La cuarta serie tiene dos órdenes, pero que deben realizarse en tres pasos. La quinta serie tiene dos órdenes pero deben realizarse en cuatro pasos. La sexta serie tiene tres órdenes pero se requieren cinco pasos para ejecutarla. La puntuación total de la prueba es de 16 puntos. Se utilizó la puntuación directa para realizar los análisis.

Test de Denominación de Boston (BNT) (Kaplan et al, 1983)

Es una prueba que mide la capacidad de denominación por confrontación. La tarea original consistía en enseñarle al sujeto 60 dibujos de objetos en blanco y negro y pedirles que los nombren. Actualmente existen diversas versiones de la prueba, algunas de 30 ítems y otras de 15 (Williams, Mack, & Henderson, 1989; Mack, Freed, Williams, & Henderson, 1992; Morris, Mohs, Rogers, Fillenbaum, & Heyman, 1988). Se aplicó la versión española de 30 ítems a todos los sujetos del estudio (Serrano et al., 2001; Calero et al., 2002). Al igual que en la versión de 60 reactivos, si el sujeto no denominaba espontáneamente el objeto, se le daba una clave semántica para facilitar la denominación. Se le da la clave semántica si el sujeto no ha hecho un buen procesamiento visoperceptivo de la imagen o no sabe qué tipo de objeto es el que se le presenta. Si el sujeto sí conoce el objeto, o explica cómo es, o cómo se utiliza, pero tiene problemas diciendo el nombre se le da la clave fonética, sin necesidad de darle la clave semántica.

Cada ítem se puntuó con 1 o 0. Se obtiene una puntuación total de todas las respuestas espontáneas que el sujeto haya dado, la puntuación de las claves semánticas dadas, la puntuación de las claves fonológicas dadas y una puntuación total de las respuestas espontáneas más las claves. La

puntuación máxima que se puede obtener es de 30 puntos. Se utilizaron las puntuaciones directas para la realización de los análisis.

3.6.2 Medidas del ultrasonido Doppler

Se realizó un ultrasonido Doppler para medir el volumen y la velocidad del flujo sanguíneo en las carótidas. El Doppler se realizó para obtener determinar cuáles sujetos tenían $>0.9\text{mm}$ IMT $>0.9\text{mm}$. Además se estimó cuáles participantes tenían estenosis carotídea izquierda y cuáles no. En este trabajo la referencia a estenosis en los sujetos de la muestra siempre significará estenosis carotídea.

El Doppler se realizó mientras el participante estaba acostado en posición supina con la cabeza levemente extendida y con una rotación de la cabeza 45° con respecto a la posición del examinador, se realizó el examen primero desde una vista transversal, iniciando desde la base del cuello hasta la bifurcación en las arterias carótida interna y carótida externa a mitad del cuello. Para esto se utilizó un transductor lineal de alta frecuencia de entre 6-12 MHz. Luego se registraron imágenes de Modo B, Color y espectro de las 4 arterias principales en cada lado con las respectivas medidas en la carótida común del espesor íntima-media.

Posteriormente, tomando en cuenta un ángulo longitudinal se obtuvo una imagen representativa en la arteria carótida interna izquierda (ACI) y se midió el IMT. Éste fue definido como la distancia (medida en milímetros) entre la íntima (placa ecogénica) y la media (placa poco ecogénica), siendo normal todo valor por debajo de 0.9 mm (Van Bortel, 2005) y fue medido a nivel de la porción distal de la ACC izquierda. Además se evaluaron velocidades del flujo sanguíneo y la presencia de placas ateromatosas.

El Doppler permite obtener imágenes en longitudinal de estas tres arterias evaluando de forma cualitativa su calidad de flujo y calibre. Se obtienen imágenes espectrales para cuantificar su flujo midiendo velocidades pico sistólico y fin de diástole. La extensión y localización de estas características fueron documentadas en imágenes en escalas de grises. Las imágenes del Doppler a color se utilizaron para detectar áreas con un flujo anormal. Los vasos se evaluaron con una angulación caudal del transductor en la región supraclavicular y con una angulación cefálica a nivel de la mandíbula.

El equipo de ultrasonido calculó la velocidad del flujo en base a la ecuación Doppler, utilizando variables como: la frecuencia transmitida por el ultrasonido, la velocidad del reflector, el ángulo Doppler y la velocidad del sonido en el tejido. Se midieron las velocidades del pico sistólico (VPS) y al final de la diástole (VFD) en el segmento distal de la arteria carótida interna (ACI) izquierda. La estenosis se graduó en base a los valores de la VPS de la siguiente manera: VPS <125 cm/s y sin placa: representaba un vaso normal, VPS <125 cm/s y placa <50%: una estenosis <50%, VPS 125-230 cm/s y placa \geq 50%: estenosis 50-69%, VPS >230 cm/s y placa \geq 50%: estenosis \geq 70% pero menos que cerca de la oclusión, VPS alto o bajo y placa visible: cerca de la oclusión, y por último, VPS indetectable y lumen no detectable: oclusión total (Tahmasebpour, Buckley, Peter, & Fix, 2005).

3.6.3 Genotipificación ApoE

La genotipificación de ApoE requirió la extracción de una muestra de sangre sin que el participante esté en ayunas. Se tomó una muestra de 20 ml, la cual fue etiquetada con las iniciales y el código del sujeto. Para el genotipo de ApoE, muestras de ADN de los leucocitos se extrajeron de tubos de Ácido Etilendiaminotetraacético (EDTA) de recogida de plasma utilizando QIAmp DNA Mini Kit (Qiagen) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Se extrajo el ADN de la sangre entera y se llevó a cabo el genotipado de la APOE de acuerdo a los procedimientos de PCR estandarizados en tiempo real.

3.7 PROCEDIMIENTO

El presente estudio se desarrolló en 3 sesiones por participante. Cada sesión tuvo una duración de 1-2 horas aproximadamente. A continuación se presenta la Tabla 1 con los procedimientos y el cronograma del estudio

Tabla 1
Procedimiento y cronograma de actividades realizadas

Fase/Sesión	Actividad	Procedimiento
Fase inicial	Entrega del protocolo de investigación al comité de bioética	El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el Comité de Bioética de la CSS. El proceso, desde que se elaboró el protocolo hasta que se presentó al Comité de Bioética y aprobó para su ejecución, demoró cuatro meses.
Sesión 1	Reclutamiento de voluntarios.	La fase de reclutamiento de voluntarios se llevó a cabo en el servicio de geriatría del complejo hospitalario metropolitano Arnulfo Arias Madrid de la Caja del Seguro Social. Personal médico idóneo en la consulta de geriatría daba una breve descripción del estudio a los sujetos y los invitaban a participar. Si estaban interesados en ser parte del

estudio, un investigador del grupo se reunía con cada participante individualmente, le explicaba el estudio con más detalle y evaluaba si la persona era apta para ser incluida en el estudio, tomando en cuenta los criterios de inclusión determinados para el estudio (explicados en el apartado 3.3.1). Si se determinaba que podían participar, se pasaba a la siguiente etapa que era la firma del consentimiento informado. El proceso de reclutamiento demoró cuatro meses.

Firma de consentimiento informado

Una vez los sujetos habían accedido a participar, se les leía el consentimiento informado, explicándoles en detalle el estudio. Las partes incluidas en el documento son las siguientes: 1) los objetivos del estudio; 2) las actividades que se realizarían; 3) las responsabilidades del participante y de los investigadores; 4) los posibles riesgos (efectos secundarios por la extracción de sangre); 5) los beneficios de participar en el estudio; 6) la confidencialidad de los datos; 7) los teléfonos y datos de contacto por si el participante tiene alguna duda. Posteriormente el participante y el investigador firmaban el documento. Si la persona había ido a la CSS con un familiar o acompañante, se le pedía que firmara como testigo. Si el participante había ido solo se solicitaba a algún personal del hospital que presenciara la lectura del consentimiento y firmara como testigo.

Entrevista clínica estructurada

Cada entrevista clínica se realizó con el propósito de obtener información sociodemográfica. Se obtuvieron datos sobre el nivel de estudios de la persona, su ocupación previa y actual, el nivel socioeconómico, evaluación del nivel de vida, nivel de actividad física realizada (pasada y presente), actividades que realiza en su tiempo libre (hábitos de lectura, juegos, participación en grupos sociales y reuniones), hábitos de consumo de bebidas alcohólicas y cigarrillo. Además se les preguntaba acerca de sus enfermedades actuales y de sus antecedentes médicos. Para todas estas preguntas se tomaba en cuenta si lo hacía en el pasado y/o si lo continuaba haciendo.

	Entrevista psiquiátrica		En la entrevista psiquiátrica se obtuvo información sobre sus antecedentes psiquiátricos. Se evaluaba su estado mental y se recogía información para poder establecer si la persona tenía enfermedades psiquiátricas que no le permitiría participar en el estudio (i.e. psicosis, esquizofrenia u otras enfermedades neurológicas de interés). En esta entrevista también se indagó sobre la medicación de los sujetos. Se aplicó el GDS para determinar a qué grupo pertenecía el participante.
Sesión 2	Ultrasonido Doppler y genotipificación de ApoE4.		Se realizó un examen de flujo carotideo por medio de ultrasonido Doppler para tomar las medidas de IMT y estenosis. Se tomó la muestra de sangre para la genotipificación de ApoE.
Sesión 3	Evaluación neuropsicológica		En una sesión posterior se aplicaron los cuestionarios sobre su capacidad funcional para llevar a cabo las AVD y la Escala de Depresión. La evaluación neuropsicológica se llevó a cabo en una o dos sesiones de 1.5-2.5 horas. Las pruebas neuropsicológicas se administraron en una secuencia estandarizada intercalando entre pruebas verbales y no verbales para evitar la interferencia de la información. Después de las evaluaciones, se procedía a corregir las pruebas, y meter la información sociodemográfica, las puntuaciones de los cuestionarios y pruebas a la base de datos.
Fase final	Clasificación de grupos diagnósticos	de	Una vez evaluados los sujetos, el comité evaluador se reunió en varias ocasiones para revisar los expedientes y establecer los grupos diagnósticos.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS

4.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 20.0. Para el análisis de los datos sociodemográficos, comparando entre los tres grupos se utilizó el modelo lineal ANOVA unifactorial. Las variables demográficas continuas se expresan con la media (desviación estándar) y el valor de F. Las variables demográficas categóricas se presentan con la cantidad de sujetos (expresado por porcentaje) y el valor de χ^2 (chi cuadrado). Posterior al ANOVA se realizaron pruebas post hoc de Bonferroni para los valores F significativos, para identificar diferencias entre grupos.

En todos los análisis se trabajó con un nivel de significación de $p < 0.05$. En todos los análisis se calculó el tamaño del efecto eta cuadrado parcial (η_p^2). Las reglas de magnitud se establecieron según los límites dados por Cohen et al (2001). Una magnitud pequeña se estableció con valores $\geq .01$, una magnitud media se determinó con valores $\geq .06$, y una magnitud grande se determinó con valores $\geq .14$.

En los análisis de las pruebas neuropsicológicas se utilizaron las puntuaciones directas. Inicialmente se utilizó un ANOVA unifactorial que permitió comparar entre grupos. Adicionalmente, se utilizó un ANCOVA multifactorial que permitió controlar por las covariables de edad, sexo, años de educación y ApoE4. El ANCOVA determinó que todas las covariables tenían un efecto sobre las medidas neuropsicológicas por lo que se utilizaron en los análisis. Posteriormente se realizaron pruebas post hoc de Bonferroni para comparar entre grupos.

Para cada variable se presentan la media (desviación estándar) y los valores de F.

En el análisis de los dominios cognitivos comparados entre grupos diagnósticos, las puntuaciones directas de las pruebas neuropsicológicas se convirtieron en puntuaciones z, siguiendo el procedimiento habitual. Se invirtieron los valores z en los casos que fue necesario para que los valores positivos indiquen mejor rendimiento. Posteriormente, las puntuaciones se sumaron para generar 6 dominios cognitivos distintos. Los siguientes dominios establecidos fueron: cognición global (puntuación Z MMSE), lenguaje (puntuación Z fluidez semántica y puntuación Z Test de Denominación de Boston), capacidades visuoperceptivas (puntuación Z test del reloj copia, a la orden y puntuación Z Poppelreuter), aprendizaje y memoria (puntuación Z lista de palabras a corto y puntuación Z lista de palabras a largo plazo), atención (puntuación Z dígitos directos y puntuación Z TMTA) y FFEE (puntuación Z TMTB-TMTA y puntuación Z dígitos inversos). Para comparar entre grupos se realizó un ANCOVA con un análisis post hoc de Bonferroni, controlando por sexo, edad, años de educación y ApoE4. En las tablas se presenta la media (error estándar) y los valores de F.

En cada análisis de ANCOVA y MANCOVA se incluyeron las covariables edad, sexo, nivel educativo y ApoE4 con el propósito de controlar estadísticamente su influencia en las variables dependientes. Una vez se llevaron a cabo los análisis multifactoriales, cualquier covariable que no tuviera un efecto sobre las variables dependientes se eliminó del modelo final y el análisis se realizó nuevamente sin incluirla.

En los análisis comparando las medidas de Doppler y los dominios cognitivos, se utilizó un ANCOVA, controlando por edad, sexo y años de educación. El análisis reveló que ApoE4 no tuvo ningún efecto por lo tanto se llevó a cabo un ANCOVA sin esta variable. El ANCOVA se utilizó

para comparar a los sujetos con valores de IMT ($0 = < 0.9\text{mm}$, $1 = \geq 0.9\text{mm}$) sin agruparlos por diagnósticos. En los análisis con estenosis, se tomó como ($0 = \text{no estenosis}$ y $1 = \text{estenosis}$).

En las tablas se presenta la media (desviación estándar) y los valores de F.

Los análisis asociando las variables Doppler con los diagnósticos se realizó un MANCOVA multifactorial 2×3 , constituido por un factor manipulado entre-grupos con tres niveles (sin deterioro, DCL y EA) y dos factores intra-sujetos de dos niveles (con estenosis, sin estenosis e $\text{IMT} > 0.9\text{mm}$ e $\text{IMT} < 0.9\text{mm}$). En estos análisis se tomó en cuenta los dominios cognitivos como la variable dependiente. Las variables independientes fueron los marcadores vasculares y los diagnósticos. En estos análisis se controló por edad, sexo y años de educación. El análisis reveló que ApoE4 no tuvo ningún efecto por lo tanto se llevó a cabo un MANCOVA sin esta variable.

Los datos se presentan con la media (desviación estándar) y los valores de F.

En los análisis comparando las medidas de ApoE4 y los dominios cognitivos, se utilizó un ANCOVA, controlando por edad, sexo y años de educación. El ANCOVA se utilizó para comparar a los sujetos con la presencia del alelo 4 y sin la presencia del alelo 4, sin agruparlos por diagnósticos. En las tablas se presenta la media (desviación estándar) y los valores de F.

Los análisis asociando ApoE4 con los diagnósticos se realizó un MANCOVA multifactorial 2×3 , constituido por un factor manipulado entre-grupos con tres niveles (sin deterioro, DCL y EA) y dos factores intra-sujetos de dos niveles (con la presencia del alelo 4 y sin la presencia del alelo 4). En estos análisis se tomó en cuenta los dominios cognitivos como la variable dependiente. Las variables independientes fueron ApoE4 y los diagnósticos. En estos análisis se controló por edad,

sexo y años de educación. Los datos se presentan con la media (desviación estándar) y los valores de F.

Todas las gráficas se realizaron con el programa GraphPad Prism 5. Se utilizaron las medias, el límite superior y límite inferior del intervalo de confianza del 95%.

4.2 DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

En la Tabla 2 se presentan los datos sociodemográficos de los 86 sujetos por grupo diagnóstico.

Se realizó ANOVA unifactorial para comparar las diferencias entre los grupos (adultos mayores sin deterioro cognitivo o sujetos control, n=41; DCL, n=33; EA, n=12) en edad, sexo, años de estudio, estado de salud subjetivo, el cuestionario FAQ, índice de funcionalidad, Escala de Depresión de Yesavage y el GDS, el número de enfermedades crónicas, la presencia de por lo menos una copia de APOE4, el IMT $>.09\text{mm}$ y la presencia de estenosis.

Entre los tres grupos no se observaron diferencias significativas en sexo $\chi^2(2)=2.18, p=.34$, años de estudio $F(2,83)=2.01, p=.14$, síntomas de depresión, $F(2,83)=2.73, p=.07$, enfermedades crónicas $\chi^2(2)=4.51, p=.683$, estado de salud subjetivo $F(2,82)=1.21, p=.30$, en la presencia de por lo menos una copia de ApoE4 $\chi^2(2)=3.55, p=.17$, ni en la presencia de estenosis $\chi^2(2)=5.48, p=.065$. Aunque no se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la estenosis y ApoE4, se encontró que de los sujetos con estenosis el 69% eran DCL y EA. Como se observa en la Tabla 2, el porcentaje de los EA con estenosis era superior que de los control y DCL. El porcentaje de los DCL con estenosis era mayor que de los sujetos control. Un patrón similar se encontró para ApoE4, el 65% de los sujetos con ApoE4 era DCL y EA. El porcentaje de sujetos

EA con ApoE4 era mayor que el de los sujetos control y con DCL. EL porcentaje de los DCL con ApoE4 fue superior al de los sujetos control.

En cuanto a la medida del IMT se encontró una tendencia entre los grupos $F(2,63)=3.14, p=.050$.

Entre los tres grupos se encontraron diferencias significativas en la edad $F(2,83)=3.00, p=.030$.

Se observó una diferencia significativa entre el grupo control y EA, siendo el grupo EA el de mayor edad. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos DCL y EA $p=.50$ ni control y DCL $p=.34$. En el cuestionario de funcionalidad, FAQ, se encontraron diferencias significativas entre los grupos $F(2,83)=12.44, p<.001$. Los participantes con EA obtuvieron puntuaciones significativamente superiores que los participantes con DCL y controles lo que implica mayor dependencia en las AVD. No se encontraron diferencias significativas entre control y DCL $p=.48$. En el índice de funcionalidad se evidenció una diferencia significativa $F(2,83)=78.74, p<.001$ entre los participantes con EA y los DCL y controles. El grupo de EA reportó mayores limitaciones que los otros dos grupos pero no hubo diferencias significativas entre el grupo control y DCL $p=1.00$. En cuanto al GDS se evidencia una diferencia significativa entre los tres grupos $F(2,83)=9.50, p<.001$. En el $IMT>0.9mm$ hay diferencia entre los grupos $\chi^2(2)=7.91; p=.019$. Los sujetos con EA tienen un grosor mayor de la IMT que los sujetos control. En cuanto al IMT se encontró que de todos los sujetos con medidas Doppler el 50% tenía $IMT>0.9mm$ ($n=35$). De esos, el 69% eran DCL o EA. Como se observa en la Tabla 2, el porcentaje de los EA con mayor grosor de IMT era superior que los control y DCL. El porcentaje de los DCL con un $IMT>0.9mm$ era mayor que de los sujetos control.

Tabla 2
Características sociodemográficas de la muestra

	SDC n= 41	DCL n=33	EA n=12	F ó χ	p	Bonferroni		
	Media (DE) ó # (%)	Media (DE) ó # (%)	Media (DE) ó # (%)			SDC vs DCL	SDC vs EA	DCL vs EA
Edad	76.5 (5.6)	79.1 (7.8)	82.38 (7.9)	F(2 ,83)=3.00	.030		*	
Sexo								
% Mujeres	31 (75.6%)	21 (63.6%)	10 (83.3%)	χ^2 (2)=2.18	.336			
Años de estudio	10.73 (4.88)	9.5 (4.0)	7.9 (4.4)	F(2,83)=2.01	.141			
EQ-5D-3L	76.6 (18.6)	70.9 (22.7)	80.5 (17.1)	F(2,82)=1.21	.303			
FAQ	1.2 (2.7)	2.1 (2.7)	18.3 (6.6)	F(2,83)=12.44	.000		***	***
IF	0.92 (.16)	0.9 (0.1)	0.4 (0.2)	F(2,83)=78.74	.000		***	***
GDS-30	5.6 (4.9)	7.5 (5.2)	9.3 (5.9)	F(2,83)=2.73	.071			
GDS	1.54 (.55)	2.5(0.5)	4.9(0.9)	F(2,83)=9.50	.000	***	***	***
Enf crónicas (#)	1.54 (.93)	1.70 (1.01)	1.42 (.99)	χ^2 (2)=4.51	.683			
% Cáncer	2 (4.9%)	5 (15.2%)	1 (8.3%)	χ^2 (2)=2.30	.316			
% EPOC	7 (17.1)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	χ^2 (2)=5.70	.058			
% Diabetes	9 (22.0%)	9 (27.3%)	4 (33.3%)	χ^2 (2)=.71	.700			
% ECV	8 (19.5%)	6 (18.2%)	2 (16.7%)	χ^2 (2)=.06	.972			
% HTA	33 (80.5%)	27(81.8%)	10 (83.3%)	χ^2 (2)=.06	.972			
% ACV	3 (7.3%)	6 (18.2%)	0 (0.0%)	χ^2 (2)=3.93	.140			
% Artritis	1 (2.4%)	2 (6.1%)	0 (0.0%)	χ^2 (2)=1.22	.544			
% ApoE4	9/40 (22.5%)	11/32 (34.4%)	6/12 (50.0%)	χ^2 (2)=3.55	.170			
IMT mm	.89 (.22)	.99 (.28)	1.17 (.51)	F(2,63)=3.14	.050			
% IMT >0.9mm	11/32 (34.4%)	15/27 (55.6%)	9/11 (81.8%)	χ^2 (2)=7.91	.019			
% Estenosis	8/32 (25%)	11/27 (40.7%)	7/11 (63.6%)	χ^2 (2)=5.48	.065			

Abreviaciones: SDC, adultos mayores sin deterioro cognitivo; DCL, Deterioro Cognitivo Leve; EA, Enfermedad de Alzheimer; EQ-5D-3L, Cuestionario de Salud EuroQol; FAQ, Functional Activity Questionnaire; IF, Índice de funcionalidad; GDS-30, Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage; GDS, Escala de Deterioro Global; EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; ECV, enfermedad cardiovascular; HTA, Hipertensión Arterial; ACV, Accidente Cerebrovascular; ApoE, Apolipoproteína E; IMT, Grosor de la Íntima Media; IMT; IMT izq, Grosor de la Íntima Media de la Arteria Carótida Interna Izquierda.

4.3 ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO

Puntuaciones pruebas neuropsicológicas

El ANOVA unifactorial indicó que existen diferencias entre los grupos en las pruebas neuropsicológicas. Los resultados se evidencian en la Tabla 3.

El MMSE fue una prueba que se utilizó para asignar a los participantes a cada grupo diagnóstico. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos $F(2,66)=6.08$, $p=.004$. El grupo control tuvo puntuaciones significativamente superiores que el grupo DCL y EA. Entre los grupos DCL y EA no se encontraron diferencias significativas $p=.099$.

Se eligieron las siguientes variables para TMT: Tiempo TMTA, errores TMTA, tiempo TMTB, errores TMTB, diferencia de tiempo entre TMTA y TMTB y la razón TMTB/TMTA. En la variable tiempo del TMTA se encontraron diferencias significativas entre los grupos $F(2,66)=5.82$, $p=.005$. Los sujetos EA demoraron más que el grupo control y que el grupo DCL. No se evidenciaron diferencias significativas entre control y DCL $p=.16$. En TMTA errores se encontraron diferencias significativas entre los grupos control y EA $p=.033$, siendo los EA los que cometieron más errores. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo DCL y EA $p=.069$, ni entre control y DCL $p=.56$. Se encontraron diferencias significativas en tiempo de TMTB entre todos los grupos $F(2,66)=9.22$; $p<.001$ siendo los EA los que utilizan mayor tiempo para completar esta parte de la prueba. Los DCL demoraron más tiempo en completar la prueba que los sujetos control. Asimismo, se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos en cuanto a la cantidad de errores en TMTB $F(2,66)=9.84$, $p<.001$) siendo el grupo control el que

menos errores cometió. El grupo EA fue el que cometió más errores. Al tomar en cuenta la diferencia de tiempo entre TMTB y TMTA se evidencian diferencias significativas entre los grupos $F(2,66)=6.22, p=.003$. Las diferencias se encontraron entre control y DCL y entre control y EA. El grupo control tuvo menor diferencia de tiempo entre las dos pruebas que el grupo DCL y EA. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos DCL y EA $p=.067$. Al analizar la razón TMTB/TMTA no se encontraron diferencias significativas entre los grupos $F(2,66)=1.78, p=.177$. Específicamente no hubo diferencia entre control y DCL $p=.119$, control y EA $p=.860$ ni DCL y EA $p=.472$.

En la prueba de Listas de Palabras, se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el ensayo 1, $F(2,66)=3.41, p=.039$, en el ensayo 2 $F(2,66)=3.62, p=.032$, en el ensayo 3 $F(2,66)=6.15, p=.010$, el número total de ensayos $F(2,66)=5.45, p=.006$ y en el recuerdo a largo plazo $F(2,66)=34.0, p<.001$. En el ensayo 1 las diferencias se observaron entre el grupo control y DCL, siendo el grupo control el que tuvo una puntuación más alta. Sin embargo no se encontraron diferencias significativas entre control y EA $p=.440$ ni entre el grupo DCL y EA $p=.662$. En el ensayo 3, el grupo control tuvo una puntuación mayor que el grupo DCL y no se encontraron diferencias significativas entre control y EA $p=.160$ y DCL y EA $p=.787$. En la suma de los 3 ensayos se encontraron diferencias significativas entre control y DCL, siendo superior el grupo control y no se encontraron diferencias significativas entre control y EA $p=.113$ y DCL y EA $p=.904$. En la curva de aprendizaje, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos $F(2,66)=0.45, p=.640$. A largo plazo, el grupo control tuvo un mejor desempeño que el grupo DCL y que el grupo EA. Entre los grupos DCL y EA no se encontraron diferencias significativas $p=.171$.

En la prueba del reloj a la orden se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos $F(2,66)=12.07$, $p<.001$. El grupo control tuvo una ejecución significativamente superior que el grupo DCL y que los sujetos con EA y el grupo DCL puntuó significativamente más que EA. En la prueba a la copia se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos $F(2,66)=10.80$, $p<.001$. El grupo control tuvo un mejor desempeño que el grupo EA y el grupo DCL tuvo un mejor rendimiento que EA. No se encontraron diferencias significativas entre control y DCL $p=.215$.

En la prueba de Dígitos Directos no se encontraron diferencias significativas entre los grupos $F(2,66)=6.08$, $p=.550$. Específicamente no hubo diferencia entre control y DCL $p=.903$, control y EA $p=.273$ ni DCL y EA $p=.242$. En la prueba de Dígitos Inversos se encontraron diferencias significativas entre los grupos $F(2,66)=4.44$, $p=.016$. El grupo control tuvo una puntuación significativamente superior que el grupo DCL y que EA, sin embargo no se encontraron diferencias significativas entre DCL y EA $p=.505$. En Dígitos puntuación total no se encontraron diferencias significativas $F(2,66)=1.92$, $p=.155$. No se encontraron diferencias significativas entre control y DCL $p=.087$, control y EA $p=.509$ y DCL y EA $p=.748$.

En las pruebas de praxias ideomotoras mímica a la orden y por imitación no se encontraron diferencias significativas entre los grupos con excepción de mímica imitación mano izquierda $F(2,66)=8.91$, $p<.001$. Hubo una diferencia significativa entre el grupo control y EA, siendo superior la ejecución del grupo control. Además el grupo DCL tuvo un mejor desempeño que EA. No se encontraron diferencias significativas entre control y DCL $p=.337$. En la prueba de mímica a la orden mano derecha no se encontraron diferencias significativas entre los grupos $F(2,66)=.09$; $p=.917$. No hubo diferencias significativas entre control y DCL $p=.776$, control y EA $p=.851$ ni

DCL y EA $p=.726$. En mímica a la orden mano izquierda no se encontraron diferencias significativas entre los grupos $F(2,66)=1.55$, $p=.219$. No hubo diferencia significativa entre control y DCL $p=.285$, control y EA $p=.172$ y DCL y EA $p=.444$. En mímica imitación mano derecha no hubo diferencias significativas entre los grupos $F(2,66)=.58$, $p=.566$. No se aprecia una diferencia significativa entre control y DCL $p=.660$, control y EA $p=.382$ y DCL y EA $p=.530$.

En la prueba Fototest, en la parte de denominación de imágenes no se observaron diferencias significativas entre los grupos $F(2,66)=.41$, $p=.662$. No hubo diferencias entre control y DCL $p=.478$, control y EA $p=.843$ ni DCL y EA $p=.547$. En el recuerdo libre de imágenes se encontraron diferencias significativas entre los grupos $F(2,66)=7.91$, $p=.001$. El grupo control tuvo una mejor ejecución que los participantes con DCL y que los participantes con EA. No se encontraron diferencias significativas entre DCL y EA $p=.313$. En el recuerdo facilitado no hubo diferencias entre los grupos $F(2,66)=2.74$, $p=.072$. Hubo diferencias entre el grupo control y EA, siendo superior la ejecución del grupo control. No se encontraron diferencias significativas entre control y DCL $p=.075$ ni DCL y EA $p=.353$. En el desempeño en la tarea de fluidez de nombres de hombres se encontraron diferencias significativas entre los grupos $F(2,66)=4.18$, $p=.020$. El grupo control difiere del grupo EA, siendo el grupo control capaz de generar más nombres en el tiempo estipulado. El grupo DCL logró producir más nombres que el grupo EA. No se encontraron diferencias significativas entre control y DCL $p=.320$. En la tarea de fluidez nombres de mujeres no se encontraron diferencias significativas entre los grupos $F(2,66)=2.89$, $p=.063$ el grupo control fue el que más respuestas generó comparándolo con EA. Entre el grupo control y DCL no se encontraron diferencias significativas $p=.069$. Las diferencias entre DCL y EA fueron significativas, siendo el grupo DCL el que más nombres generó. No se encontraron diferencias

significativas entre control y DCL $p=.374$. En la puntuación total hubo diferencias significativas entre los grupos $F(2,66)=4.74$, $p=.012$. La ejecución del grupo control fue significativamente superior que el grupo EA y el grupo DCL tuvo una mejor actuación que el grupo EA. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y DCL $p=.222$.

En la puntuación total de la prueba Poppelreuter se observaron diferencias significativas entre los grupos $F(2,66)=3.15$, $p=.049$. Específicamente el grupo control tuvo un mejor rendimiento que el grupo DCL. No se encontraron diferencias significativas entre control y EA $p=.246$ ni entre DCL y EA $p=.909$.

En la tarea de fluidez semántica se observaron diferencias entre todos los grupos $F(2,66)=6.11$; $p=.004$. El grupo control fue capaz de generar más respuestas que el grupo DCL y que el grupo EA. Los participantes con DCL dieron más respuestas que EA.

En la prueba de comprensión de órdenes verbales no se encontraron diferencias significativas entre los grupos $F(2,66)=2.59$; $p=.083$. Se encontró una tendencia entre control y DCL $p=.050$. No se encontraron diferencias significativas entre control y EA $p=.411$ y DCL y EA $p=.761$.

En la prueba de denominación de Boston, se encontraron diferencias en las palabras espontáneas entre los grupos $F(2,66)=3.24$, $p=.045$. Se encontró una diferencia significativa entre control y DCL, siendo el grupo control superior. No se encontraron diferencias entre control y EA $p=.123$ y DCL y EA $p=.741$. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el número de claves semánticas $F(2,66)=.25$, $p=.782$. No hubo diferencias entre los grupos control y DCL $p=.681$ y control y EA $p=.691$ y DCL y EA $p=.527$. En el número de claves fonéticas se

encontraron diferencias significativas en la ejecución de los grupos $F(2,66)=5.44$, $p=.007$. El desempeño de los sujetos control fue superior que el de DCL y EA. Entre los grupos DCL y EA no se encontraron diferencias significativas $p=.078$. En Boston total se encontraron diferencias significativas entre los grupos $F(2,66)=4.09$, $p=.021$. Se encontraron diferencias entre control y DCL, siendo el grupo control el que mejor ejecutó la prueba. Se encontró una tendencia entre el grupo control y EA $p=.051$. No se encontraron diferencias entre DCL y EA $p=.523$.

En cuanto al tamaño del efecto se encontró que las siguientes variables tuvieron un efecto pequeño: Poppelreuter lámina 1, Fototest denominación, Mímica a la orden mano derecha, Mímica a la orden mano izquierda, Mímica por imitación mano derecha, Dígitos directos y total, curva de aprendizaje de memoria, razón TMTB/TMTA, BNT claves semánticas. Se encontró que Poppelreuter lámina 2 y Poppelreuter total, Fototest fluidez nombres mujer, ensayo 1 y ensayo 2 de la lista de palabras, comprensión de órdenes verbales y Boston respuestas espontáneas tuvieron un efecto medio. Las siguientes pruebas tuvieron un efecto grande: MMSE, TMTA tiempo, TMTA errores, TMTB tiempo, TMTB errores, TMTB-TMTA, ensayo 3 de Listas de Palabras, Reloj a la orden y a la copia, Dígitos inversos, Mímica imitación mano izquierda, Fototest recuerdo libre, Fototest fluidez nombres hombres, Fototest Total, Fluidez semántica, BNT fonológica, BNT total.

Tabla 3
Puntuaciones pruebas neuropsicológicas por grupo diagnóstico

Prueba	SDC	DCL	EA	F	p	Bonferroni			η_p^2
	n=41	n=33	n=12			SDC	SDC	DCL	
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)			vs DCL	vs EA	vs EA	
MMSE	29.00 (1.41)	27.55 (2.17)	21.50 (5.58)	F(2,66)=6.08	.004	*	**		.15
TMTA Tiempo	14.5 (7.1)	20.0 (15.4)	49.2 (25.4)	F(2,66)=5.82	.005		***	**	.16
TMTA errores	.17 (.78)	.47 (1.8)	6.3 (6.7)	F(2,66)=2.67	.077		*		.07
TMTB Tiempo	112.36 (76.8)	179.06 (98.1)	256.6 (66.6)	F(2,66)=9.22	.000	*	**	*	.19
TMTB errores	1.67 (2.9)	5.28 (5.5)	9.4 (5.3)	F(2,66)=9.84	.000	*	**	*	.19
Dif tiempo TMTB y TMTA	94.7(70.4)	159 (92.8)	215 (65.6)	F(2,66)=6.22	.003	*	**		.15
Razón TMTB/TMTA	7.9 (4.1)	11.4 (8.4)	8.8 (4.3)	F(2,66)=1.78	.177				.04
Lista palabras E1	4.1 (1.3)	3.2 (1.3)	2.4 (1.6)	F(2,66)=3.41	.039	*			.07
Lista palabras E2	5.6 (1.4)	4.8 (1.3)	3.8 (1.7)	F(2,66)=3.62	.032	*			.07
Lista palabras E3	6.5(1.6)	5.3 (1.5)	4.4 (1.6)	F(2,66)=6.15	.010	**			.12
Curva de aprendizaje	2.32 (1.68)	2.03 (1.27)	2.00 (1.10)	F(2,66)=0.45	.640				.01
Total palabras	16.3 (3.5)	13.3 (3.5)	10.6 (4.6)	F(2,66)=5.45	.006	**			.13
Lista palabras LP	5.1 (1.4)	2.2 (1.9)	.64 (1.2)	F(2,66)=34.06	.000	***	***		.50
Reloj orden	9.5 (.8)	8.15 (2.1)	4.4 (3.2)	F(2,66)=12.07	.000	**	***	**	.26
Reloj copia	9.6 (.6)	9.2 (.8)	5.5 (3.9)	F(2,66)=10.80	.000		***	***	.23
Dígitos directos	6.6 (1.7)	6.3 (1.9)	6.6 (1.7)	F(2,66)=6.08	.550				.02
Dígitos inversos	4.8 (1.9)	3.7 (1.9)	2.9 (2.0)	F(2,66)=4.44	.016	*	*		.11
Dígitos total	11.4 (2.7)	9.8 (2.7)	9.6 (3.4)	F(2,66)=1.92	.155				.04
Mímica OD	9.4 (1.3)	8.9 (1.9)	7.9 (2.7)	F(2,66)=.09	.917				.00
Mímica OI	9.6 (1.0)	8.8 (1.9)	7.2(2.7)	F(2,66)=1.55	.219				.04
Mímica ID	9.6 (1.1)	9.4(1.2)	8.4 (1.9)	F(2,66)=.58	.566				.01
Mímica II	9.6 (.8)	9.2 (1.3)	7.1 (2.4)	F(2,66)=8.91	.000		***	***	.20
Fototest Denom	5.68 (.47)	5.6 (.7)	4.7(1.6)	F(2,66)=.41	.662				.01
Fototest RL	11.0 (1.7)	9.1 (3.1)	5.3(4.7)	F(2,66)=7.91	.001	***	**		.20
Fototest RF	.58 (1.2)	1.1(1.3)	1.7(1.1)	F(2,66)=2.74	.072		*		.08

Fototest FNH	9.2(2.4)	8.2(2.3)	6.0(3.5)	F(2,66)=4.18	.020	**	*	.10
Fototest FNM	9.5(3.0)	9.6(2.7)	6.0(2.9)	F(2,66)=2.89	.063		*	.08
Fototest total	35.4(5.8)	33.4(5.9)	21.6(9.7)	F(2,66)=4.74	.012	**	*	.12
Poppelreuter lámina 1	4.8(0.4)	4.5 (0.9)	3.3(1.8)	F(2,66)=1.64	.203			.04
Poppelreuter lámina 2	4.8 (0.5)	4.6(0.8)	3.6(1.7)	F(2,66)=2.86	.064	*		.07
Poppelreuter total	9.6(0.7)	9.0(1.4)	6.9(3.3)	F(2,66)=3.15	.049	*		.08
Fluidez semántica	15.0(3.5)	13.3(3.5)	8.3(3.2)	F(2,66)=6.11	.004	*	**	.14
Comprensión	15.2(1.8)	14.3(2.4)	11.6(3.6)	F(2,66)=2.59	.083			.06
BNT libre	24.4(3.2)	22.7(4.3)	18.6(5.8)	F(2,66)=3.24	.045	**		.08
BNT semántica	1.2(1.2)	1.5(1.3)	1.6(1.4)	F(2,66)=.25	.782			.01
BNT fonológica	2.0(1.6)	2.8(1.9)	4.0(1.7)	F(2,66)=5.44	.007	*	**	.14
BNT total	25.6(2.8)	24.2(3.6)	20.2(5.1)	F(2,66)=4.09	.021	*		.10

Abreviaciones: SDC, adultos mayores sin deterioro cognitivo; DCL, Deterioro Cognitivo Leve; EA, Enfermedad de Alzheimer; MMSE, Mini Mental State Examination; TMTA, Trail Making Test A; TMTB, Trail Making Test B; Lista palabras E1, Lista de palabras ensayo 1; Lista palabras E2, Lista de palabras ensayo 2; Lista palabras E3, lista de palabras ensayo 3; Lista palabras LP, Lista palabras largo plazo; Mímica OD, Mímica de movimientos a la orden mano derecha; Mímica OI, Mímica de movimientos a la orden mano izquierda; Mímica ID, Mímica de movimientos por imitación mano derecha; Mímica IL, Mímica de movimientos por imitación mano izquierda; Fototest Denom, Fototest Denominación; Fototest RL, Fototest Recuerdo Libre; Fototest RF, Fototest Recuerdo Facilitado; Fototest FNH, Fototest Fluidez nombres hombres; Fototest FNM, Fototest Fluidez nombres mujeres; BNT, Test Denominación de Boston.

* <0.05, ** <0.01, ***<0.001

Puntuaciones dominios cognitivos

En la Tabla 4 se encuentran las puntuaciones z para cada dominio cognitivo y se comparan los valores por grupo diagnóstico, señalando las diferencias significativas entre grupos. El ANCOVA realizado mostró diferencias significativas de rendimiento entre los grupos en todos los dominios cognitivos: cognición global, lenguaje, visuoperceptivo, aprendizaje y memoria, atención y FFEE.

En los dominios lenguaje, aprendizaje y memoria y atención se encontraron diferencias significativas entre todos los grupos. En el dominio de cognición global, no se encontraron

diferencias significativas entre el grupo control y DCL, $p=.091$. En el dominio visuoperceptivo entre los grupos control y DCL no se encontraron diferencias significativas $p=.199$. En el dominio función ejecutiva no se encontraron diferencias significativas entre los grupos DCL y EA $p=.539$.

En cuanto al tamaño del efecto se encontró que todos los dominios cognitivos tuvieron un efecto grande, siendo los mayores, aprendizaje y memoria y cognición global.

Tabla 4
Comparación entre grupos diagnósticos por dominio cognitivo

Dominio	SDC	DCL	EA	F	p	Bonferroni			η_p^2
	n=41	n=33	n=12			SDC vs DCL	SDC vs EA	DCL vs EA	
	Media (EE)	Media (EE)	Media (EE)						
Cognición Global	.50 (.36)	.19 (.52)	-1.24 (1.32)	F(2,77)=25.74	.000	***	***	***	.40
Lenguaje	.40 (.51)	.04 (.67)	-.99 (.77)	F(2,77)=18.38	.000	*	***	***	.32
Visuoperceptivo	.39 (.25)	.12 (.52)	-1.11 (1.38)	F(2,77)=18.48	.000		***	***	.32
Aprendizaje y memoria	.64 (.59)	-.29 (.53)	-.91 (.66)	F(2,77)= 31.98	.000	***	***	**	.45
Atención	.30 (.52)	-.07 (.61)	-.72 (.82)	F(2,77)=7.97	.001	*	***	*	.17
FFEE	.36 (.61)	-.22 (.71)	-.42 (.35)	F(2,77)=7.50	.001	***	**		.16

Abreviaciones: Sin det cog, adultos mayores sin deterioro cognitivo; DCL, Deterioro Cognitivo Leve; EA, Enfermedad de Alzheimer; FFEE, funciones ejecutivas.

* <0.05, ** <0.01, *** <0.001

4.4 MARCADORES VASCULARES Y DOMINIOS COGNITIVOS

Asociación entre marcadores vasculares y dominios cognitivos

IMT y dominios cognitivos

La asociación entre dominios cognitivos e IMT se realizó con un ANCOVA controlando por edad, sexo y nivel educativo comparando a los grupos para IMT con valores <0.9 mm y ≥ 0.9 mm para los 5 dominios cognitivos (Tabla 5). El análisis reveló que ApoE4 no tuvo ningún efecto por lo tanto se realizó un ANCOVA sin esta variable.

En cuanto al IMT, se encontraron diferencias significativas en las medidas de IMT en el dominio de aprendizaje y memoria, siendo el grupo $IMT \geq 0.9$ mm el que tuvo peor desempeño en ese dominio. Se aprecia una tendencia en el dominio visuoperceptivo, siendo peor la ejecución del grupo con $IMT \geq 0.9$ mm en ese dominio. Aunque los sujetos con $IMT \geq 0.9$ mm fueron inferiores en el resto de los dominios, esta diferencia no fue significativa. No se evidenció una diferencia significativa entre los dos grupos de IMT en los dominios de cognición global, lenguaje, atención ni FFEE. Los resultados de los análisis se encuentran en la Tabla 5.

En cuanto al tamaño del efecto, se encontró que los dominios cognición global, lenguaje, atención y función ejecutiva tuvieron un efecto pequeño. Capacidades visuoperceptivas tuvo un tamaño de efecto medio y aprendizaje y memoria tuvo un efecto grande.

Tabla 5
Relación entre IMT y dominios cognitivos

Dominio	<0.9 IMT n=35	>0.9 IMT n=35	F	P	η_p^2
	Media (DE)	Media (DE)			
Cognición Global	.33 (.70)	-.15(1.03)	F(1,65)=1.68	.199	.03
Lenguaje	.29(.62)	-.17 (.93)	F(1,65)=3.51	.065	.05
Visuoperceptivo	.31 (.44)	-.24 (1.07)	F(1,65)=3.96	.051	.06
Aprendizaje y memoria	.45 (.79)	-.30 (.71)	F(1,65)=9.03	.004	.12
Atención	.16 (.60)	-.23 (.75)	F(1,65)=2.67	.107	.04
FFEE	.02 (.74)	.00 (.63)	F(1,65)=.82	.367	.01

Abreviaciones: IMT, Grosor Íntima Media; FFEE, funciones ejecutivas

Estenosis y dominios cognitivos

La asociación entre dominios cognitivos y estenosis se analizó utilizando un ANCOVA controlando por edad, sexo y nivel educativo comparando a los grupos con estenosis y sin estenosis (Tabla 6) para los 5 dominios cognitivos. El análisis reveló que ApoE4 no tuvo ningún efecto por lo tanto se realizó un ANCOVA sin esta variable.

Los resultados señalan que existen diferencias significativas entre los grupos con y sin estenosis en los dominios de lenguaje, capacidades visuoperceptivas, memoria y atención. Los sujetos con estenosis tuvieron un peor desempeño en estos dominios. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cognición global ni FFEE.

En cuanto al tamaño del efecto, se encontró que en el dominio de FFEE no se encontró un tamaño de efecto. Atención tuvo un tamaño de efecto medio y los dominios lenguaje, aprendizaje y memoria, y capacidades visuoperceptivas un efecto grande.

Tabla 6
Relación entre estenosis y dominios cognitivos

Dominio	No estenosis n=44	Estenosis n=26	F	p	η_p^2
	Media (DE)	Media (DE)			
Cognición Global	.22 (.80)	-.12 (1.04)	F(1,65)=2.15	.148	.03
Lenguaje	.26(.67)	-.28 (.92)	F(1,65)=12.81	.001	.17
Visuoperceptivo	.23 (.52)	-.29 (1.19)	F(1,65)=7.72	.007	.11
Aprendizaje y memoria	.33 (.78)	-.36 (.74)	F(1,65)=11.24	.001	.15
Atención	.10 (.60)	-.25 (.82)	F(1,65)=5.08	.028	.07
FFEE	.03 (.71)	-.03(.64)	F(1,65)=.000	.987	.00

Abreviaciones: FFEE, funciones ejecutivas.

Asociación entre marcadores vasculares y grupos diagnósticos por dominio cognitivo

IMT y grupos diagnósticos

El análisis 2x3 MANCOVA se realizó para determinar la interacción entre las variables independientes diagnóstico y las dos medidas para IMT: <0.9 IMT y >0.9 IMT. Se buscaba determinar si el IMT tiene un efecto sobre los grupos diagnósticos y si los grupos diagnósticos tienen un efecto sobre IMT para cada dominio cognitivo. Las medias y desviaciones estándar de cada dominio puede observarse en la Tabla 7.

El análisis del efecto IMT x grupo diagnóstico, reveló que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Los resultados de la interacción entre estas variables se observa en la Tabla 7.

En cuanto al tamaño del efecto, se encontró que en todos los dominios hubo un efecto pequeño con excepción del dominio visuoperceptivo en el cual se encontró un efecto medio.

Tabla 7
Relación entre IMT y grupos diagnósticos por dominio cognitivo

Dominio	SDC n=32 Media (DE)		DCL n=27 Media (DE)		EA n=11 Media (DE)		F F(2,61)	P	η_p^2
	<0.9 IMT	>0.9 IMT	<0.9 IMT	>0.9 IMT	<0.9 IMT	>0.9 IMT			
Cognición Global	.62 (.23)	.36 (.44)	.10 (.42)	.22 (.60)	-1.12 (2.67)	-1.38 (1.15)	.53	.594	.02
Lenguaje	.51 (.40)	.48 (.71)	.07 (.76)	-.06 (.61)	-.61 (.54)	-1.16 (.79)	.23	.794	.01
Visuoperceptivo	.44 (.18)	.38 (.26)	.16 (.53)	.04 (.60)	-.26 (1.21)	-1.46 (1.37)	1.98	.148	.06
Aprendizaje y memoria	.90 (.52)	.20 (.47)	-.10 (.59)	-.34 (.55)	-.95 (.06)	-.87 (.77)	1.33	.273	.04
Atención	.39 (.52)	.30 (.56)	-.06 (.53)	-.24 (.58)	-.86 (.19)	.86 (.77)	.20	.822	.01
FFEE	-.42 (.51)	-.48 (.60)	-.54 (.63)	-.12 (.61)	-.84 (.60)	-.37 (.25)	.37	.692	.01

Abreviaciones: SDC, personas mayores sin deterioro cognitivo; DCL, Deterioro Cognitivo Leve; EA, Enfermedad de Alzheimer.

A manera descriptiva, se presentan las Figuras 1-6 en las que se comparan los diferentes grupos diagnósticos según los valores de IMT establecidos (>0.9mm y <0.9mm). Puesto que no se observaron diferencias significativas en la interacción entre IMT y diagnósticos, las gráficas sirven solo para observar los patrones entre los grupos IMT para cada diagnóstico por dominio cognitivo.

En general en el dominio de cognición global (Figura 1), se observó que los sujetos con EA con $IMT > 0.9$ tienen un peor desempeño que los sujetos con DCL y sin deterioro.

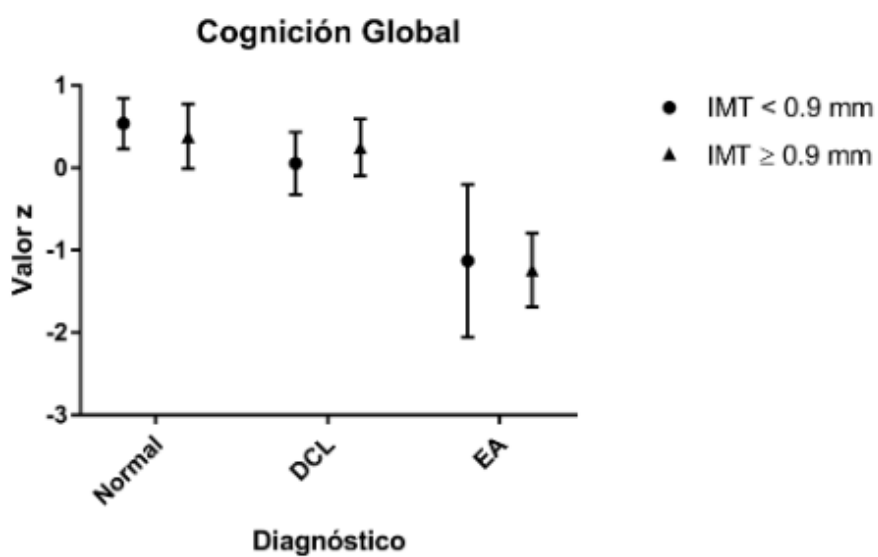


Figura 1. Comparación entre medidas $IMT < 0.9$ e $IMT > 0.9$ para cada grupo diagnóstico en el dominio cognición global

En el dominio de lenguaje (Figura 2), los sujetos con $IMT < 0.9$ en el grupo control, tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con $IMT > 0.9$. En el grupo DCL se observó un patrón similar. Los sujetos con $IMT < 0.9$ tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con $IMT > 0.9$. En el grupo EA ocurre lo mismo. El grupo con $IMT < 0.9$ tuvo un mejor rendimiento que los sujetos con $IMT > 0.9$.

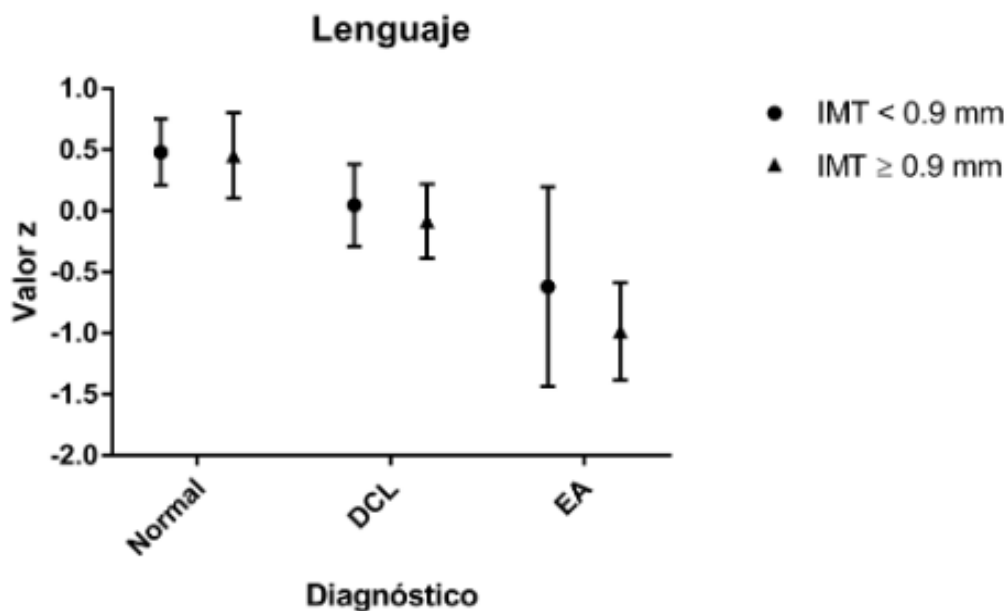


Figura 2. Comparación entre medidas $IMT < 0.9$ e $IMT > 0.9$ para cada grupo diagnóstico en el dominio lenguaje

En el dominio visuoperceptivo (Figura 3), los sujetos con $IMT < 0.9$ en el grupo control, tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con $IMT > 0.9$. En el grupo DCL se observó un patrón similar. Los sujetos con $IMT < 0.9$ tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con $IMT > 0.9$. En el grupo EA ocurre lo mismo. El grupo con $IMT < 0.9$ tuvo un mejor rendimiento que los sujetos con $IMT > 0.9$.

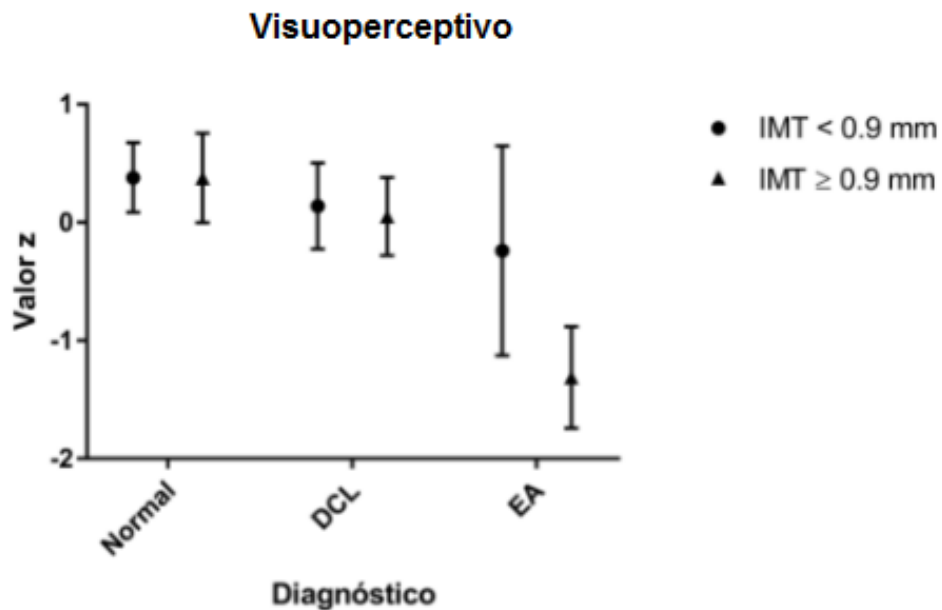


Figura 3. Comparación entre medidas $IMT < 0.9$ e $IMT > 0.9$ para cada grupo diagnóstico en el dominio visuoperceptivo

En el dominio de aprendizaje y memoria (Figura 4), los sujetos con $IMT < 0.9$ en el grupo control, tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con $IMT > 0.9$. En el grupo DCL se observó un patrón similar. Los sujetos con $IMT < 0.9$ tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con $IMT > 0.9$. En el grupo EA ocurre lo contrario. El grupo con $IMT < 0.9$ tuvo un peor rendimiento que los sujetos con $IMT > 0.9$.

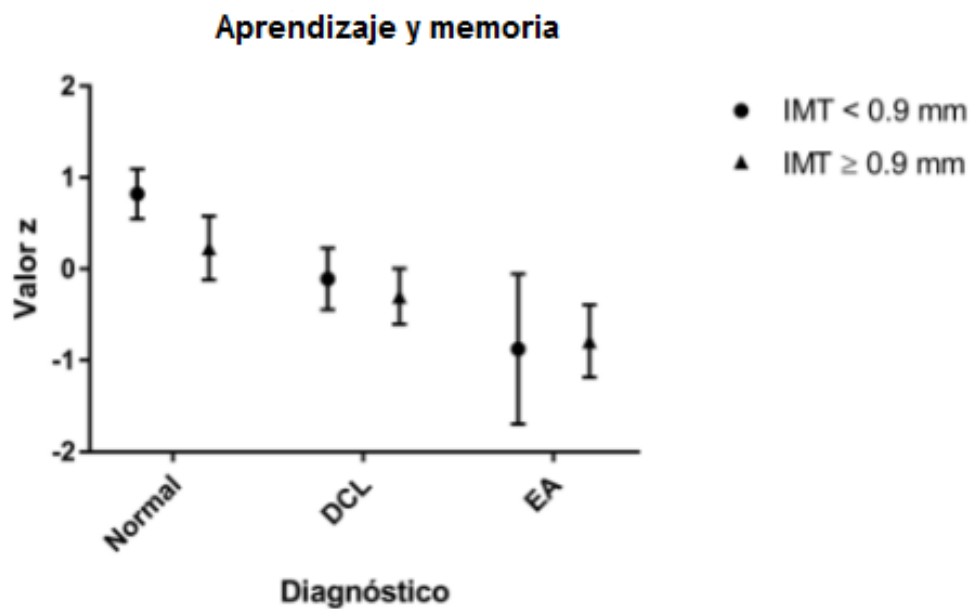


Figura 4. Comparación entre medidas $IMT < 0.9$ e $IMT > 0.9$ para cada grupo diagnóstico en el dominio aprendizaje y memoria

En el dominio de atención (Figura 5), los sujetos con $IMT < 0.9$ en el grupo control, tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con $IMT > 0.9$. En el grupo DCL se observó un patrón similar. Los sujetos con $IMT < 0.9$ tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con $IMT > 0.9$. En el grupo EA ocurre lo contrario. El grupo con $IMT < 0.9$ tuvo un rendimiento casi igual al grupo con $IMT > 0.9$.

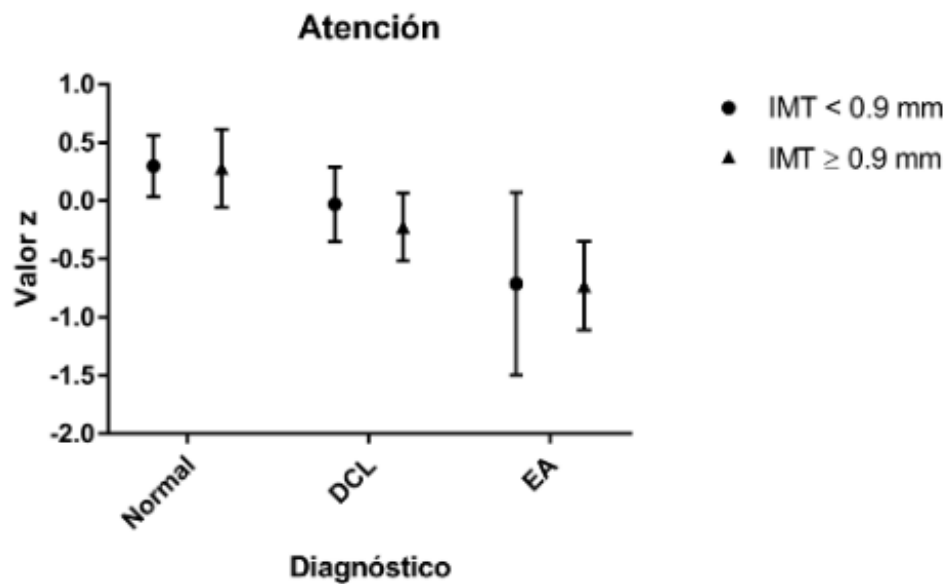


Figura 5. Comparación entre medidas $IMT < 0.9$ e $IMT > 0.9$ para cada grupo diagnóstico en el dominio atención

En el dominio de FFEE (Figura 6), se evidencia un patrón distinto que para los demás dominios cognitivos cuando se compara entre grupos diagnósticos. Los sujetos con $IMT < 0.9$ en el grupo control, tuvieron un peor rendimiento que los sujetos con $IMT > 0.9$. En el grupo DCL se observó un patrón similar. Los sujetos con $IMT < 0.9$ tuvieron un peor desempeño que los sujetos con $IMT > 0.9$. En el grupo EA ocurre lo mismo. El grupo con $IMT < 0.9$ tuvo un rendimiento más bajo al compararlo con el grupo de $IMT > 0.9$.

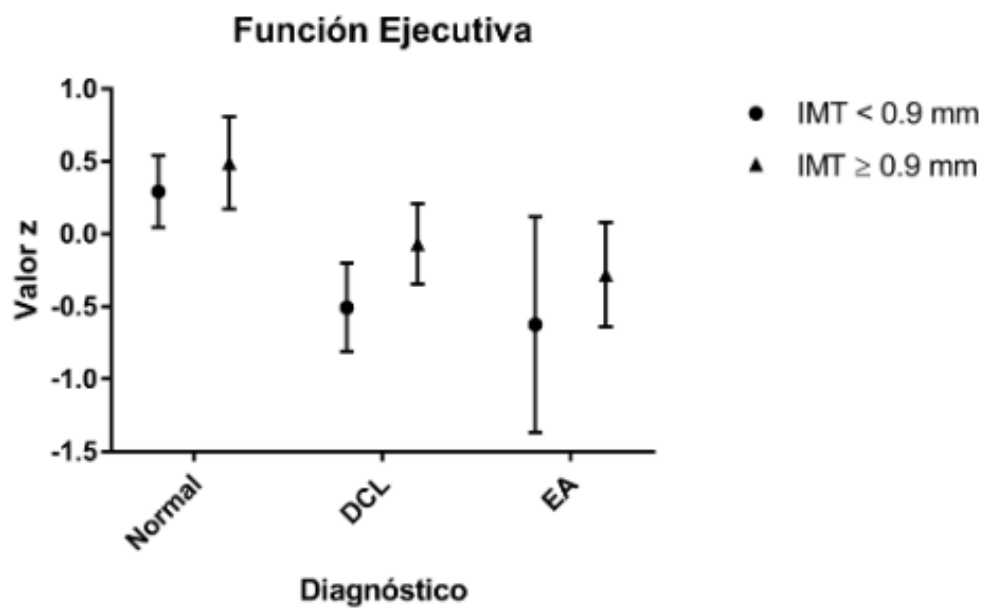


Figura 6. Comparación entre medidas $IMT < 0.9$ e $IMT > 0.9$ para cada grupo diagnóstico en el dominio funciones ejecutivas

Estenosis y grupos diagnósticos

El análisis 2x3 MANCOVA se realizó para determinar la interacción entre las variables independientes diagnóstico y las dos medidas para estenosis: no estenosis y si estenosis. Se buscaba determinar si la estenosis tiene un efecto sobre los grupos diagnósticos y viceversa para cada dominio cognitivo. Las medias y desviaciones estándar de cada dominio puede observarse en la Tabla 8.

El análisis del efecto IMT x grupo diagnóstico, reveló que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Los resultados de la interacción entre estas variables se observa en la Tabla 8.

En cuanto al tamaño del efecto, se encontró que en todos los dominios hubo un efecto pequeño con excepción del dominio visuoperceptivo en el cual se encontró un efecto medio.

Tabla 8
Relación entre estenosis y grupos diagnósticos por dominio cognitivo

Dominio	SDC n=32		DCL n=27		EA n=11		F	P	η^2
	Media (DE)		Media (DE)		Media (DE)				
	No estenosis	Estenosis	No estenosis	Estenosis	No estenosis	Estenosis			
Cognición global	.55 (.31)	.42 (.38)	.12 (.53)	.23 (.52)	-1.42 (1.58)	-1.29 (1.31)	.34	.715	.01
Lenguaje	.55 (.41)	.35 (.77)	.14 (.64)	-.21 (.68)	-.97 (.59)	-1.12 (.88)	.19	.829	.01
Visuoperceptivo	.43 (.17)	.39 (.31)	.15 (.52)	.02 (.63)	-.69 (.86)	-1.56 (1.57)	2.46	.094	.08
Aprendizaje y memoria	.81 (.54)	.21 (.55)	-.08 (.57)	-.45 (.54)	-.95 (.14)	-.85 (.88)	.93	.400	.03

Atención	.32 (.50)	.48 (.62)	-.01 (.58)	-.38 (.46)	-.79 (.14)	-.91 (.88)	1.01	.371	.03
FFEE	.38 (.56)	.62 (.41)	.34 (.67)	-.28 (.63)	-.63 (.42)	-.36 (.29)	.07	.932	.00

Abreviaciones: Sin det cog, personas mayores sin deterioro cognitivo; DCL, Deterioro Cognitivo Leve; EA, Enfermedad de Alzheimer; IMT, Grosor Íntima Media.

A manera descriptiva, se presentan las Figuras 7-12 en las que se comparan los diferentes grupos diagnósticos según la presencia o no de la estenosis. Puesto que no se observaron diferencias significativas en la interacción entre estenosis y diagnósticos, las gráficas sirven solo para observar los patrones entre los grupos para cada diagnóstico por dominio cognitivo.

En el dominio de cognición global (Figura 7), los sujetos sin estenosis en el grupo control, tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con estenosis. En el grupo EA y DCL se observa lo contrario. En el grupo DCL, los sujetos sin estenosis tuvieron un peor rendimiento que los sujetos con estenosis. En EA, los sujetos sin estenosis tuvieron un peor rendimiento que los sujetos con estenosis.

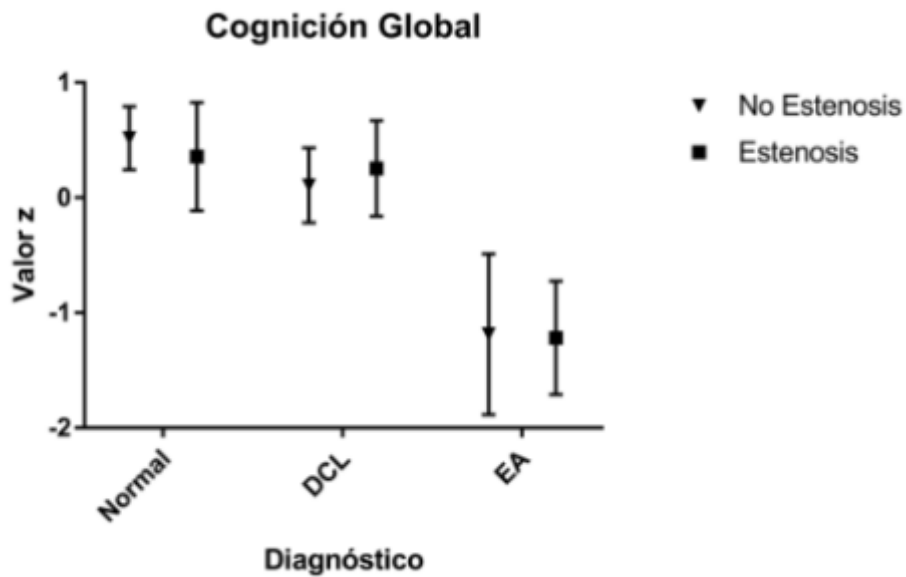


Figura 7. Comparación entre estenosis y no estenosis para cada grupo diagnóstico en el dominio cognición global

En el dominio lenguaje (Figura 8), los sujetos sin estenosis en el grupo control, tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con estenosis. En el grupo EA y DCL se observa el mismo patrón. En el grupo DCL, los sujetos sin estenosis tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con estenosis. En EA, los sujetos sin estenosis tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con estenosis.

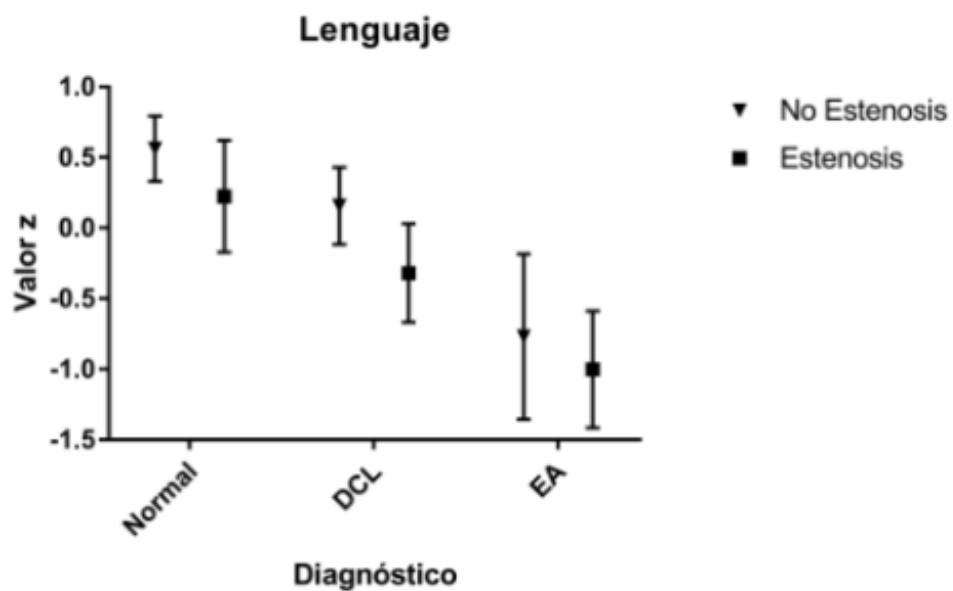


Figura 8. Comparación entre estenosis y no estenosis para cada grupo diagnóstico en el dominio lenguaje

En el dominio visuoperceptivo (Figura 9), los sujetos sin estenosis en el grupo control, tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con estenosis. En el grupo EA y DCL se evidencia el mismo patrón. En el grupo DCL, los sujetos sin estenosis tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con estenosis. En EA, los sujetos sin estenosis tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con estenosis.

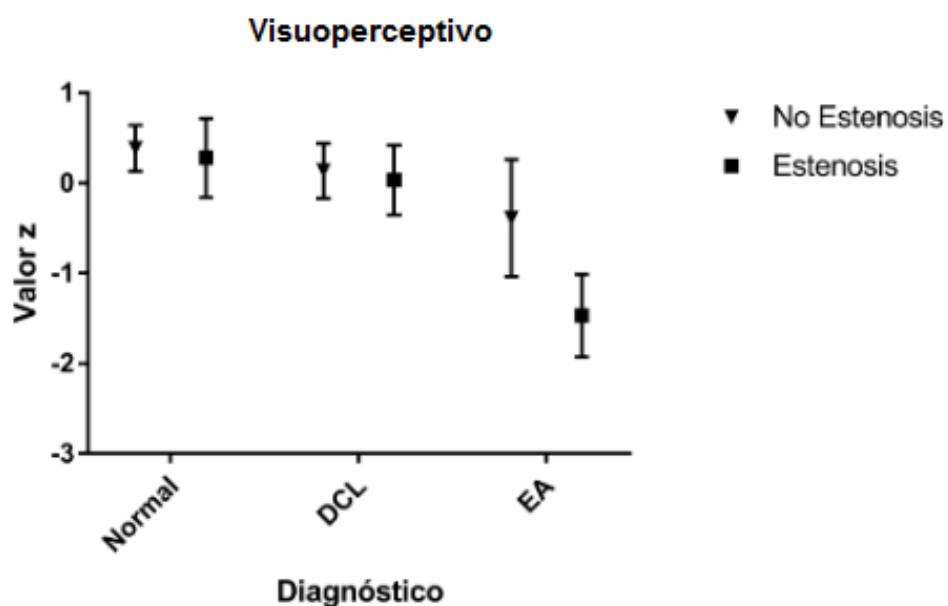


Figura 9. Comparación entre estenosis y no estenosis para cada grupo diagnóstico en el dominio visuoperceptivo

En el dominio de aprendizaje y memoria (Figura 10), los sujetos sin estenosis en el grupo control, tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con estenosis. En el grupo DCL se observa el mismo patrón. En el grupo DCL, los sujetos sin estenosis tuvieron un peor rendimiento que los sujetos con estenosis. En EA, los sujetos sin estenosis tuvieron un peor rendimiento que los sujetos con estenosis.

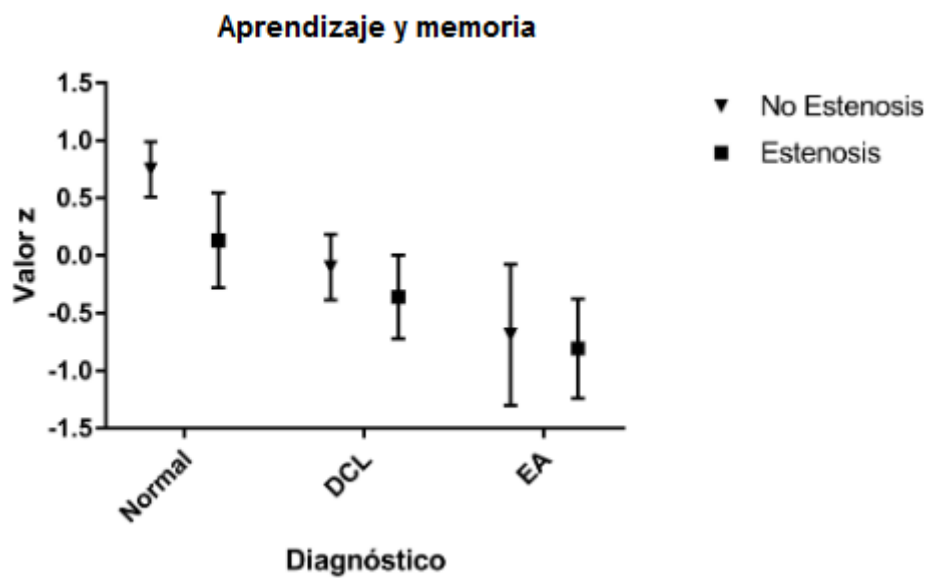


Figura 10. Comparación entre estenosis y no estenosis para cada grupo diagnóstico en el dominio aprendizaje y memoria

En el dominio de atención (Figura 11), los sujetos sin estenosis en el grupo control, tuvieron un peor rendimiento que los sujetos con estenosis. En el grupo DCL y EA se observa lo contrario. En el grupo DCL, los sujetos sin estenosis tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con estenosis. En EA, los sujetos sin estenosis tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con estenosis.

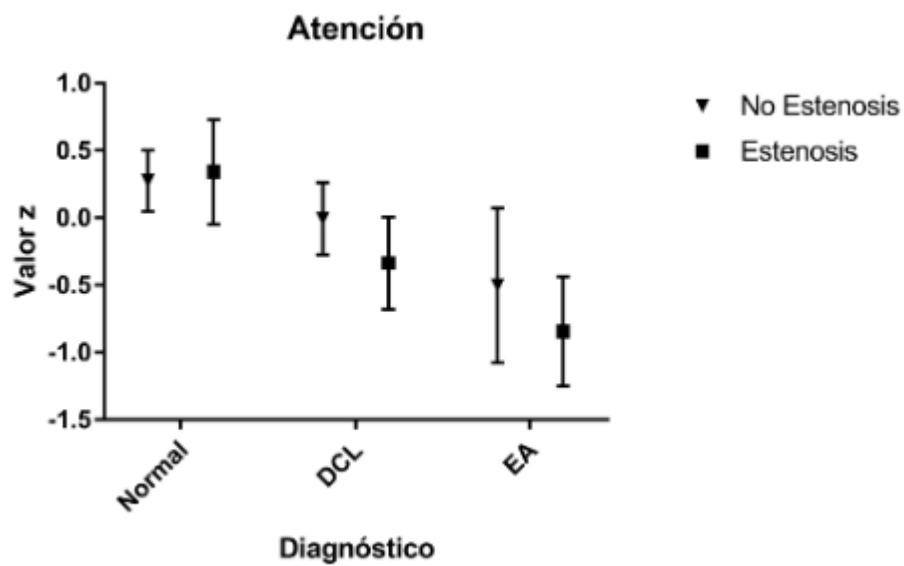


Figura 11. Comparación entre estenosis y no estenosis para cada grupo diagnóstico en el dominio atención

En el dominio de función ejecutiva (Figura 12), los sujetos sin estenosis en el grupo control, tuvieron un mejor desempeño que los sujetos con estenosis. En el grupo DCL se observa el mismo patrón. En el grupo DCL, los sujetos sin estenosis tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con estenosis. En EA, los sujetos sin estenosis tuvieron un peor rendimiento que los sujetos con estenosis.

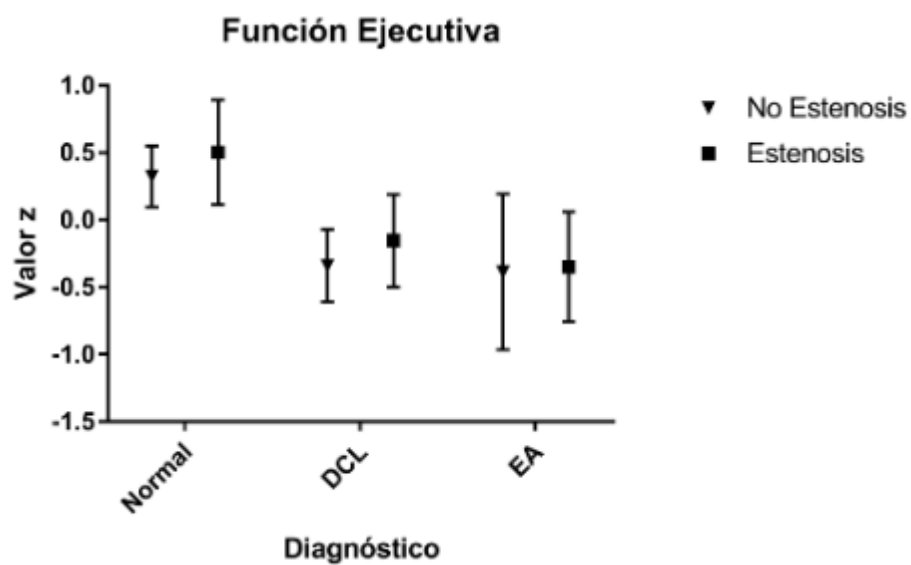


Figura 12. Comparación entre estenosis y no estenosis para cada grupo diagnóstico en el dominio función ejecutiva

4.5 FACTOR DE RIESGO GENÉTICO APOE4

Asociación entre ApoE4 y dominios cognitivos

La asociación entre el ApoE4 y los dominios cognitivos se analizó con un MANCOVA controlando por edad y nivel educativo. Se comparó a los sujetos que tienen el alelo 4 de ApoE y los que no lo tienen para cada dominio cognitivo. Los resultados se presentan en la Tabla 9.

Los resultados determinaron que existe una diferencia significativa entre los dos grupos en cognición global, capacidades visuoespaciales, memoria y FFEE. La presencia de ApoE4 estuvo asociada a un peor rendimiento en el dominio de cognición global, capacidades visuoespaciales, memoria, y función ejecutiva. No se evidenció una asociación entre ApoE4 y lenguaje, ni atención.

En cuanto al tamaño del efecto, se encontró que en los dominios lenguaje, aprendizaje y memoria, y atención hubo un efecto pequeño. En los dominios de cognición global, visuoperceptivo y FFEE se encontró un efecto medio.

Tabla 9
Relación entre ApoE4 y dominios cognitivos

Dominio	No ApoE4 n=58	ApoE4 n=26	F	p	η_p^2
	Media (DE)	Media (DE)			
Cognición Global	.30 (.60)	-.24 (1.18)	F(1,80)=7.11	.009	.08
Lenguaje	.13(.62)	-.07 (1.02)	F(1,80)=.78	.379	.01
Visuoperceptivo	.21 (.60)	-.25 (1.07)	F(1,80)=5.68	.020	.07
Aprendizaje y memoria	.20 (.76)	-.23 (.89)	F(1,80)=4.50	.037	.05

Atención	.10 (.72)	-.14 (.59)	F(1,80)=1.58	.212	.02
FFEE	.14 (.62)	-.26 (.78)	F(1,80)=5.85	.018	.07

Abreviaciones: ApoE4, Alelo 4 del gen Apolipoproteína E

Asociación entre ApoE4 y grupos diagnósticos por dominio cognitivo

Se realizó un análisis 2x3 MANCOVA para comparar el efecto del ApoE4 en los grupos diagnósticos y el efecto de los grupos diagnósticos en el ApoE4. Las medias y desviaciones estándar de cada dominio pueden observarse en la Tabla 10.

El análisis del efecto ApoE4 x grupo diagnóstico, reveló que existen diferencias significativas entre los grupos en el dominio cognición global. Se encontraron diferencias significativas entre el EA y control con ApoE4, $p < .001$. Se encontraron diferencias entre DCL y EA, $p < .001$. Además se encontraron diferencias significativas entre el grupo EA con ApoE4 y EA sin ApoE4, $p = .014$.

En cuanto al tamaño del efecto, se evidenció un tamaño de efecto pequeño en aprendizaje y memoria, atención y FFEE. Se encontró un tamaño medio en lenguaje y capacidades visuoperceptivas. Se hizo evidente un tamaño de efecto grande para el dominio cognición global.

En cuanto al tamaño del efecto, se encontró que en los dominios aprendizaje y memoria, atención, y FFEE hubo un efecto pequeño. Se encontró un efecto medio en el dominio visuoperceptivo y lenguaje. El dominio cognición global tuvo un efecto grande.

Los resultados de la interacción entre estas variables se observa en la Tabla 10.

Tabla 10

Relación entre ApoE4 y grupos diagnósticos por dominio cognitivo

Dominio	SDC n=40 Media (DE)		DCL n=32 Media (DE)		EA n=12 Media (DE)		F F(2,61)	P	η_p^2
	No ApoE4	Sí ApoE4	No ApoE4	Sí ApoE4	No ApoE4	Sí ApoE4			
Cognición global	.50 (.38)	.53 (.26)	.21 (.53)	.15 (.51)	-.37 (1.15)	-2.10 (.84) ^{a b c}	10.89	.000	.22
Lenguaje	.33 (.48)	.64 (.59)	.02 (.69)	.09 (.67)	-.55 (.55)	-1.43 (.72)	2.89	.062	.07
Visuoperceptivo	.38 (.26)	.41 (.24)	.18 (.44)	.00 (.66)	-.55 (1.43)	-1.68 (1.18)	2.77	.069	.07
Aprendizaje y memoria	.69 (.59)	.49 (.59)	-.31 (.42)	-.27 (.72)	-.58 (.68)	-1.24 (.49)	1.32	.272	.03
Atención	.29 (.52)	.35 (.58)	.02 (.66)	-.26(.50)	-.26(.82)	-1.19 (.54)	.80	.452	.02
FFEE	.37 (.64)	.30 (.51)	-.15 (.75)	-.34 (.64)	-.43 (.53)	-.41 (.02)	1.21	.304	.03

Abreviaciones: ApoE4, Alelo 4 del gen Apolipoproteína E; SDC, personas mayores sin deterioro cognitivo; DCL, Deterioro Cognitivo Leve; EA, Enfermedad de Alzheimer.

^a Análisis post hoc Bonferroni revela que EA es diferente de SDC en el grupo con ApoE4 <0.001

^b Análisis post hoc Bonferroni revela que EA es diferente de DCL en el grupo con ApoE4 <0.001

^c Análisis post hoc Bonferroni revela que EA es diferente de EA en el grupo No ApoE4 <0.05

A manera descriptiva, se presentan las Figuras 13-18 en las que se comparan los diferentes grupos diagnósticos según la presencia o no de ApoE4. En la Figura 13 se presenta la interacción entre diagnóstico y ApoE4 para el dominio de cognición global. Puesto que para los otros dominios no se observaron diferencias significativas en la interacción entre las dos variables, las figuras sirven solo para observar los patrones entre los grupos ApoE4 para cada diagnóstico por dominio cognitivo.

En el dominio de cognición global (Figura 13), los sujetos sin ApoE4 en el grupo control, tuvieron un peor rendimiento que los sujetos con ApoE4. En el grupo EA y DCL se observa lo contrario. En el grupo DCL, los sujetos sin ApoE4 tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con ApoE4. En EA, los sujetos sin ApoE4 tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con ApoE4.

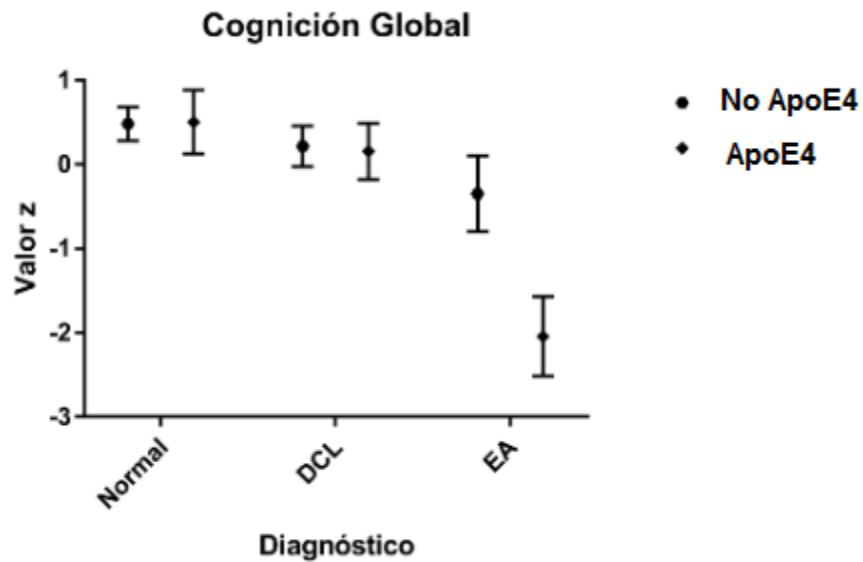


Figura 13. Comparación entre la presencia de ApoE4 y no ApoE4 para cada grupo diagnóstico en el dominio cognición global

En el dominio de lenguaje (Figura 14), los sujetos sin ApoE4 en el grupo control, tuvieron un peor rendimiento que los sujetos con ApoE4. En el DCL se observa el mismo patrón. En el grupo DCL, los sujetos sin ApoE4 tuvieron un peor rendimiento que los sujetos con ApoE4. Por el contrario, en el grupo con EA, los sujetos sin ApoE4 tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con ApoE4.

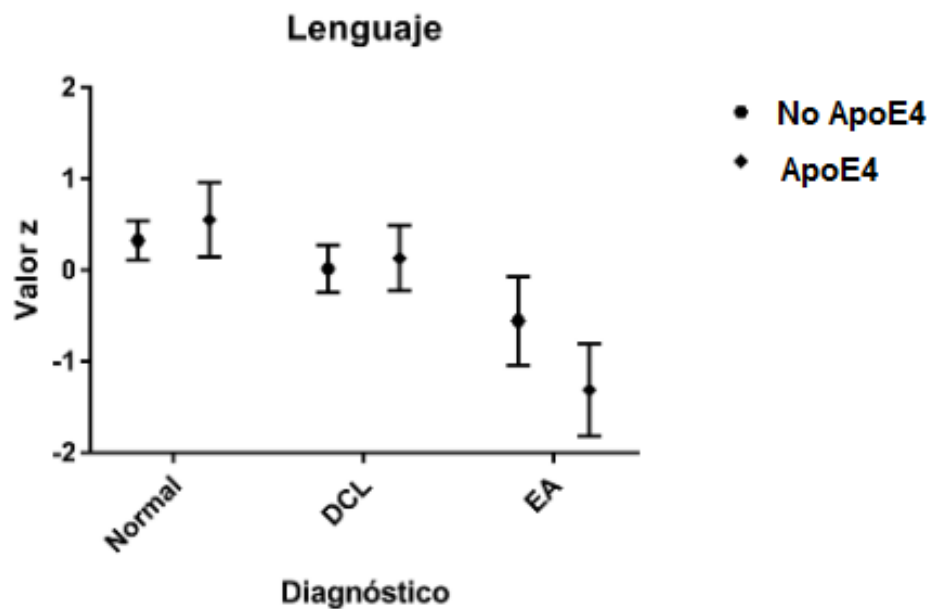


Figura 14. Comparación entre la presencia de ApoE4 y no ApoE4 para cada grupo diagnóstico en el dominio lenguaje

En el dominio visuoperceptivo (Figura 15), los sujetos sin ApoE4 en el grupo control, tuvieron un peor rendimiento que los sujetos con ApoE4. En el grupo EA se encontró el mismo patrón. En este grupo los sujetos sin ApoE4 tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con ApoE4. En el DCL se evidencia un resultado distinto. En el grupo DCL, los sujetos sin ApoE4 tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con ApoE4.

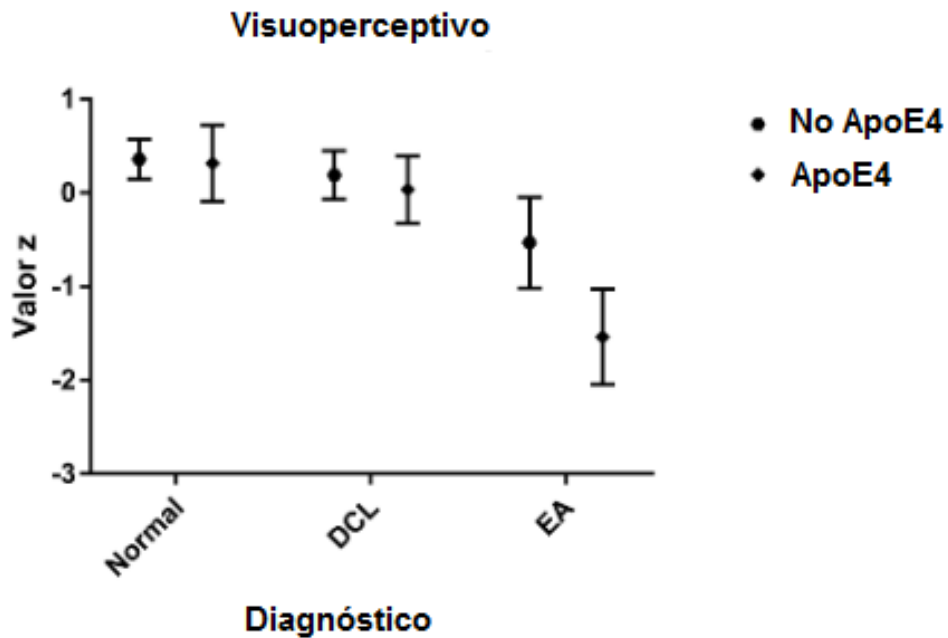


Figura 15. Comparación entre la presencia de ApoE4 y no ApoE4 para cada grupo diagnóstico en el dominio visuoperceptivo

En el dominio de aprendizaje y memoria (Figura 16), los sujetos sin ApoE4 en el grupo control, tuvieron un mejor desempeño que los sujetos con ApoE4. Este mismo resultado se observa para el grupo EA. Los sujetos sin ApoE4 tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con ApoE4. En el grupo DCL se observa lo contrario. En el grupo DCL, los sujetos sin ApoE4 tuvieron un peor rendimiento que los sujetos con ApoE4.

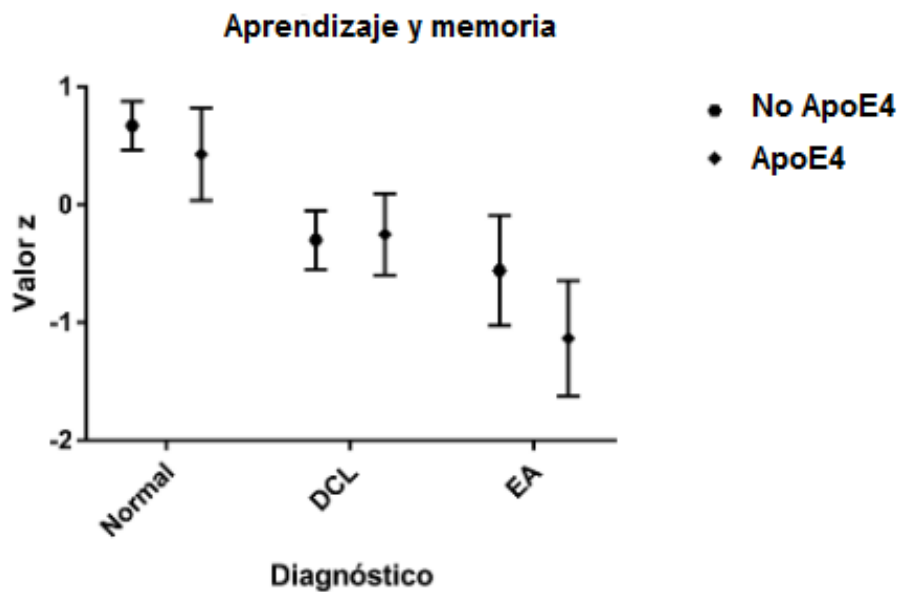


Figura 16. Comparación entre la presencia de ApoE4 y no ApoE4 para cada grupo diagnóstico en el dominio aprendizaje y memoria

En el dominio de atención (Figura 17), los sujetos sin ApoE4 en el grupo control, tuvieron un peor desempeño que los sujetos con ApoE4. Se observa lo contrario para los grupos DCL y EA. En el grupo DCL los sujetos sin ApoE4 tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con ApoE4. En el grupo EA, los sujetos sin ApoE4 tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con ApoE4.

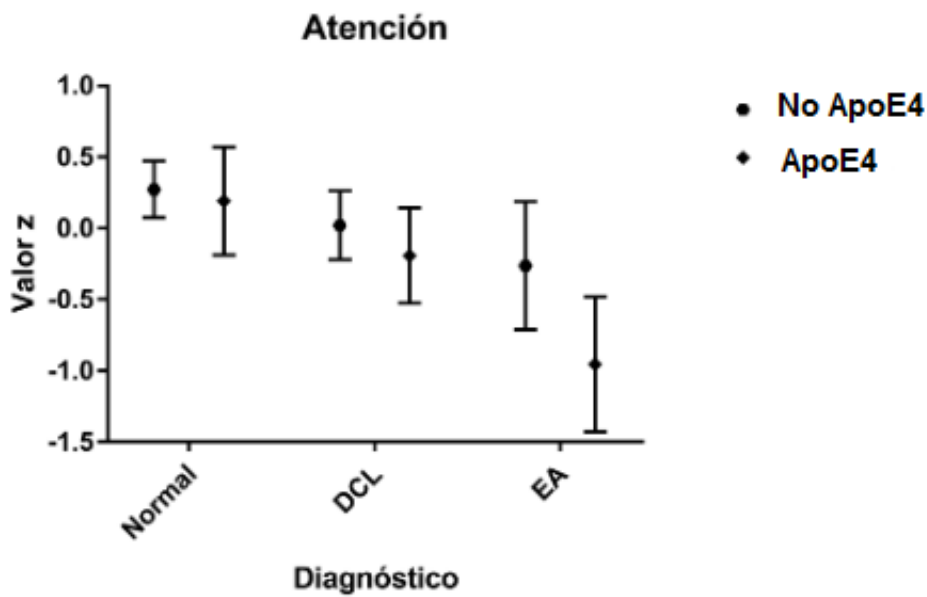


Figura 17. Comparación entre la presencia de ApoE4 y no ApoE4 para cada grupo diagnóstico en el dominio atención

En el dominio de función ejecutiva (Figura 18), los sujetos sin ApoE4 en el grupo control, tuvieron un desempeño similar a los sujetos con ApoE4 siendo el grupo sin ApoE4 levemente superior. En el grupo DCL, los sujetos sin ApoE4 tuvieron un mejor rendimiento que los sujetos con ApoE4. En el grupo EA, los sujetos sin ApoE4 tuvieron un desempeño levemente inferior que los sujetos con ApoE4.

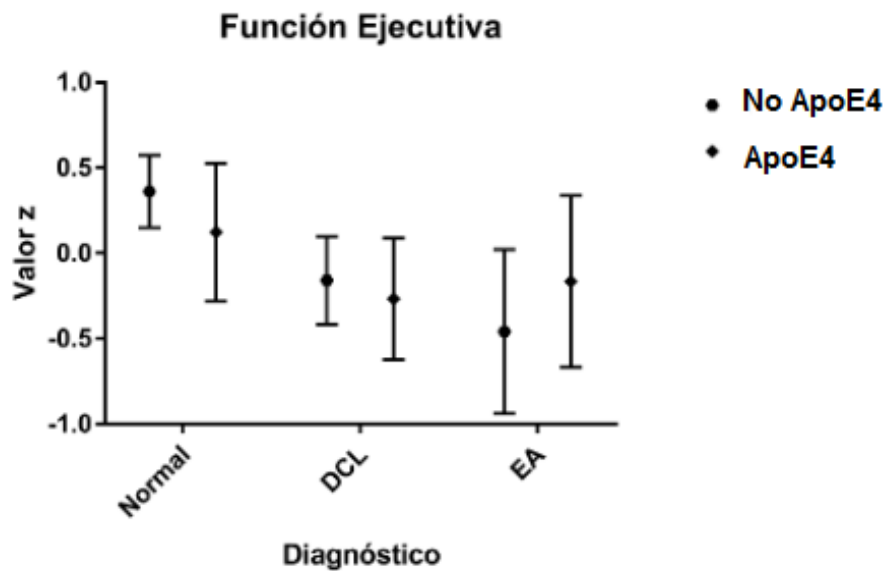


Figura 18. Comparación entre la presencia de ApoE4 y no ApoE4 para cada grupo diagnóstico en el dominio función ejecutiva

CAPÍTULO 5
ESTUDIO LONGITUDINAL
BIOMARCADORES EN SANGRE Y
FUNCIÓN COGNITIVA

HALLAZGOS PRELIMINARES

5.1 INTRODUCCIÓN

La utilización de marcadores viables, costo-eficiente y fáciles de aplicar en los contextos clínicos y de atención primaria es de particular interés para países como Panamá. Como se ha mencionado previamente, nuestro grupo de investigación ha desarrollado una plataforma en la cual se han estudiado marcadores vasculares, cognitivos, genéticos y proteínas en sangre. El objetivo del primer estudio presentado en este trabajo fue estudiar la asociación entre el perfil cognitivo, los marcadores vasculares y el ApoE4 en adultos mayores panameños controles, con DCL y con EA. Como se ha descrito, se realizó un estudio transversal. El presente estudio longitudinal es una continuación de ese estudio.

En la actualidad nuestro grupo de investigación estudia la validación de un perfil de proteínas en sangre que se asocia con el DCL y la EA y que podría predecir la conversión del DCL a la EA. El perfil de proteínas en sangre se obtuvo en el estudio de base de PARI (descrito en el apartado 3.4). Para motivos de aclarar la proveniencia de los datos, en este apartado se utilizará el término COG1 para referirse a las medidas realizadas en el estudio de base y COG2 para referirse a las medidas obtenidas en el estudio transversal.

El siguiente paso es analizar los biomarcadores en sangre y las medidas neuropsicológicas. Ya que en la actualidad el grupo solo cuenta con los resultados de los biomarcadores en sangre para el estudio prospectivo de base realizado por PARI, se decidió ver como los biomarcadores de la primera evaluación predicen el cambio en de las medidas neuropsicológicas y como se asocian a la progresión a un DCL o EA. Dado que era el primer estudio estudio para describir las características fisiológicas de los adultos mayores panameños, se utilizaron solo tres medidas

neuropsicológicas MMSE, Reloj y TMT. Existe una vasta literatura que reporta que estas medidas arrojan información valiosa en cuanto a la cognición de los sujetos. Estas tres medidas también se tomaron en COG2 por lo que son las que se han utilizado para poder analizar el cambio en la cognición en el tiempo. Una vez contemos con los biomarcadores en sangre de COG2 se podrán analizar de manera transversal utilizando todas las medidas neuropsicológicas.

Los biomarcadores han probado ser útiles para descartar a aquellos sujetos que no tengan la enfermedad, es decir proveer un valor predictivo negativo alto (O´Bryant et al., 2016). Las pruebas de sangre para descartar EA en la actualidad están siendo validadas para poder determinar un aproximado de 85% de personas en la atención primaria que no necesita ser evaluado con métodos más costosos (O´Bryant et al., 2016). La investigación reciente sobre los biomarcadores en sangre en DCL y EA ha puesto en evidencia que es un método factible para el diagnóstico temprano ya que éstos tienen una precisión diagnóstica de EA similar a los biomarcadores en LCR.

Los estudios actuales señalan que la etnia tiene un gran impacto en los perfiles de los biomarcadores en EA. Hasta la fecha, pocas investigaciones han estudiado el perfil proteómico en hispanos. Un estudio llevado a cabo con una muestra mexicana americana viviendo en Estados Unidos determinó que el algoritmo de proteínas en sangre tuvo una buena precisión diagnóstica para detectar EA (O´Bryant et al., 2013). Recientemente, el grupo PARI evaluó un algoritmo de 24 proteínas en sangre (Alcibiades E Villarreal, Bryant, et al., 2016). El algoritmo arrojó una precisión diagnóstica excelente para la EA (Villarreal, Bryant, et al., 2016) [AUC = 0.94; sensibilidad (SN) = 0.86 y especificidad (SP) = 0.90]. Por el contrario, el algoritmo del grupo DCL no arrojó una precisión diagnóstica alta: AUC = 0.58; SN=0.30; SP=0.71. Este estudio fue el

primero en examinar un perfil de biomarcadores basados en sangre en la población panameña, y los resultados indican que el perfil es altamente preciso en detectar la EA. Estudios en curso están dirigidos a evaluar la posible relevancia funcional de estas proteínas en la EA y el DCL.

Hasta la fecha en Panamá no se han realizado investigaciones asociando las proteínas en sangre con la función cognitiva. En el presente apartado se incluyen los resultados preliminares de un estudio que incluye los biomarcadores para determinar cuáles variables podrían estar asociadas a la progresión de un estadio normal a DCL y de DCL a EA. Además se incluyeron las medidas neuropsicológicas tomadas en dos puntos en el tiempo, y se analizó y cuáles marcadores están asociadas al cambio en tres medidas neuropsicológicas.

El presente apartado aporta una perspectiva general de esta línea de investigación que se está desarrollando en el presente y cuáles son las direcciones futuras del grupo.

5.2 OBJETIVOS

5.2.1 Objetivo General

Analizar los biomarcadores en sangre asociados al cambio en las medidas cognitivas y al progreso a DCL y a EA.

5.2.2 Objetivos Específicos

Objetivo 1. Estudiar los factores que determinan la progresión de control a DCL y DCL a EA.

Objetivo 2. Determinar los biomarcadores asociados al cambio en la pruebas cognitivas utilizadas.

5.3 HIPÓTESIS

Hipótesis 1: Si tal y como lo plantean varios estudios, los biomarcadores en sangre son predictores de la conversión a DCL y EA, entonces en nuestra muestra, algunos de los marcadores estarán asociados al progreso a DCL y EA.

Hipótesis 2: Si tal y como lo han señalado los estudios que asocian los biomarcadores en sangre y la cognición, entonces en nuestra muestra los marcadores estarán asociados al cambio en MMSE, TMT y Reloj.

5.4 METODOLOGÍA

5.4.1 Tipo de estudio

El presente estudio es longitudinal, descriptivo, observacional.

5.4.2 Muestra

Para este estudio se utilizó una muestra de 48 sujetos. Los participantes eran parte del estudio principal expuesto en esta Tesis Doctoral. Se evaluó a los sujetos en 3 visitas en el estudio de base de PARI (COG1). Este estudio incluía una serie de valoraciones fisiológicas y médicas (realizadas por médicos especialistas de psiquiatría, neurología y geriatría) explicadas a continuación.

Dieciséis meses después se evaluaron a los mismos sujetos con las mismas medidas (COG2), con excepción de la entrevista psiquiátrica.

5.4.3 Técnica de recolección de datos

Las medidas de la línea base se detallan a continuación: a) Entrevista e historia clínica, b) entrevista psiquiátrica, c) cuestionarios sobre funcionalidad y depresión, d) tres pruebas neuropsicológicas que incluyeron: MMSE (Blesa et al., 2001); Trail Making Test (Reitan, 1958), para el cual se usaron las medidas TMTA tiempo, TMTA errores, TMTB tiempo, TMTB errores, TMTB tiempo-TMTA tiempo y la razón TMTB/TMTA y la prueba del Reloj a la orden (Sunderland et al., 1989); e) una muestra de suero/plasma para serología y química. A los sujetos se les tomó una muestra de sangre de 20 ml durante la visita. Todas las muestras fueron etiquetadas con las iniciales del sujeto y su código.

Las medidas utilizadas como los cuestionarios de funcionalidad y depresión y las tres pruebas cognitivas, se han explicado en el apartado 3.6 de este trabajo.

Se siguieron las mismas consideraciones éticas que para el estudio transversal explicadas en el apartado 3.5.

5.4.3.1 Biomarcadores en sangre

Los marcadores que fueron analizados son parte de un algoritmo previamente generado y validado (O´Bryant et al., 2010; O´Bryant et al., 2014). Se incluyeron los siguientes marcadores: la proteína de unión de ácidos grasos (FABP), beta-2-microglobulina (B2M), polipéptido pancreático Y (PPY), antígeno de cáncer 125 (CA-125), proteína C-reactiva (CRP), molécula de adhesión celular vascular (sVCAM), trombopoyetina (THPO), alfa-2 macroglobulina (A2M), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), tenascina-C (TN-C), la interleucina-5 (IL-5), interleucina-6 (IL-6), interleucina-7 (IL-7), interleucina-10 (IL-10), interleucina-18 (IL-18), T-linfocitos-proteína secretada I-309 (I309), factor VII (FVII), quimiocina regulada y activa del timo (TARC), proteína

amiloide sérica A (SAA), la molécula de adhesión intercelular (sICAM), eotaxina 3, adinoponectina, interleucina-1 beta (IL-1 β), y proteína inflamatoria de macrófagos-1 alfa (MIP-1 α). Estas veinticuatro proteínas tienen diversas funciones (incluyendo respuestas de inflamación, desarrollo neuronal y otras). Para ser incluidas en el estudio, las concentraciones analizadas debían exceder el límite de detección en más de 75% de las muestras para cada proteína. Estos criterios se cumplieron para las 24 proteínas analizadas. En el caso donde los valores estaban por debajo del límite detectable, se utilizó imputación para asignar un valor 1% por debajo del valor detectable más bajo.

En la siguiente tabla se presenta un resumen de los biomarcadores analizados (Tabla 11).

Tabla 11

Biomarcadores y su asociación a condiciones cerebrales y relacionadas al envejecimiento (Villareal et al., 2016)

Biomarcadores en suero	Asociación a la edad y a condiciones cerebrales patológicas
FABP	Vínculo neuropatológico y genético con Demencia por Cuerpos de Lewy, EA, Enfermedad de Parkinson y Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob presente en suero y LCR (Mollenhauer et al., 2007).
B2M	Asociado a Enfermedad Crónica renal y presencia de inflamación de bajo grado en adultos mayores; valores aumentados en EA y DCL (Hall et al., 2012; Shinkai et al., 2008).
PPY	Niveles incrementados en plasma y LCR en sujetos con EA y DCL (Soares et al., 2012).
CA-125	Principalmente incrementado en cáncer de ovario, en mujeres mayores; asociado con funcionalidad disminuida; hasta la fecha no se ha encontrado asociación con EA (Won et al., 2013).
CRP	Vinculado con ovillos neurofibrilares y placas seniles en tejido cerebral en EA (O'Bryant et al., 2013).

sVCAM1	Miembro de la superfamilia inmunoglobulina; niveles elevados en plasma en sujetos con EA (O'Bryant et al., 2011).
THPO	Induce la proliferación y maduración de megacariocitos; los niveles en plasma señalan diferencias en sujetos con demencia comparados con controles (Royall & Palmer, 2014).
A2M	Mediador en toxicidad, clearance y degradación de betaamiloide; incrementada en sujetos con EA (A. J. Saunders & Tanzi, 2003; Zellner, Veitinger, & Umlauf, 2009).
Eotaxin3	Junto con ApoE discrimina entre control y EA, niveles incrementados en plasma y LCR en sujetos con EA (Johnstone, Milward, Berretta, & Moscato, 2012; Soares et al., 2012).
TNF- α	Involucrado en la apoptosis neuronal y en la formación de los ovillos neurofibrilares intracelulares y las placas de amiloide. Concentraciones elevadas fueron detectadas en sujetos con EA (Bossù et al., 2010; Swardfager et al., 2010).
TN-C	Involucrado en el desarrollo de neuronas y axones, regeneración neuronal, activación de la microglia y respuestas inflamatorias; niveles aumentados presentes en plasma y LCR en sujetos con EA (Hall et al., 2012; Soares et al., 2012; K. Xie et al., 2013).
IL-5	Factor de crecimiento hematopoiético específico, que junto con otras proteínas forman un perfil de biomarcadores que pueden distinguir EA de controles (O'Bryant et al., 2014).
IL-6	Involucrado en apoptosis neuronal y la formación de ovillos neurofibrilares y placas de amiloide; niveles elevados se han encontrado en sangre pero no en LCR en sujetos con EA (Bossù et al., 2010; Swardfager et al., 2010).
IL-7	Induce la síntesis de mediadores inflamatorios como IL-1 y IL-6; en plasma no hay diferencia entre sujetos con EA y controles, pero en LCR hay una disminución en sujetos con DCL (Brosseron, Krauthausen, Kummer, & Heneka, 2014).

IL-10	Propiedades antiinflamatorias, puede estar relacionado a la patogenia en la esquizofrenia, las concentraciones no difieren entre sujetos con EA y controles (De Witte et al., 2014; Swardfager et al., 2010).
IL-18	Probable mediador de procesos cerebrales patógenos, activador de la microglia; involucrado en las funciones neuroendocrinas y neuroinmunológicas; concentraciones más altas en sangre fueron encontradas en sujetos con EA (Bossù et al., 2010; Motta, Imbesi, Di Rosa, Stivala, & Malaguarnera, 2007; Swardfager et al., 2010).
I309	Niveles elevados de Tau en modelos de ratones; esta glicoproteína se encontró elevada en LCR y plasma en sujetos con EA (Garwood, Cooper, Hanger, & Noble, 2010; W. T. Hu et al., 2010; O'Bryant et al., 2011).
FVII	Involucrada en la cascada de coagulación y es requerida para la generación de trombina, la cual también se ha asociado a EA (O'Bryant et al., 2011).
TARC	Involucrado en la respuesta infamatoria y en la inducción de migración celular; junto con otras proteínas forman un perfil de biomarcador que puede distinguir EA de controles (O'Bryant et al., 2014).
SAA	Niveles elevados de plasma se han encontrado en enfermedad cardiovascular, pero la evidencia de su relación con el deterioro cognitivo no está clara (Jordanova, Stewart, Davies, Sherwood, & Prince, 2007).
sICAM1	Se ha encontrado en las placas amiloides y otras estructuras cerebrales con niveles bajos de depósitos de betaamiloide; función periférica en EA (Reale et al., 2012).
Adiponectina	Modula ciertos procesos metabólicos; puede estar relacionada a cambios en el estadio prodromal y la etapa temprana de EA (O'Bryant et al., 2011).
IL-1 β	Cytokina inflamatoria expresada cerca de las placas amiloideas en cerebros con EA; se encontraron concentraciones elevadas en sangre en sujetos con EA (Swardfager et al., 2010).

MIP-1 α Contiene propiedades inflamatorias, pirogenéticas y quimiocinéticas; probablemente involucrada en activación de la microglia (Meraz-Ríos, Toral-Ríos, Franco-Bocanegra, Villeda-Hernández, & Campos-Peña, 2013).

Abreviaciones: FABP, la proteína de unión de ácidos grasos; B2M, beta-2-microglobulina; PPY, polipéptido pancreático Y; CA-125, antígeno de cáncer 125; CRP, proteína C-reactiva; sVCAM, molécula de adhesión celular vascular; THPO, trombopoyetina; A2M, alfa-2 macroglobulina; TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa; TN-C, tenascina-C; IL-5, la interleucina-5; IL-6, interleucina-6; IL-7, interleucina-7; IL-10, interleucina-10; IL-10, interleucina-18; I309, T-linfocitos-proteína secretada I-309; FVII, factor VII; TARC, timo y regulada por activación de quimioquinas; SAA, proteína amiloide sérico; sICAM, molécula de adhesión intercelular; IL-1 β , interleucina-1 beta; y MIP-1 α , proteína inflamatoria de macrófagos-1 alfa.

Las muestras para el análisis de las proteínas en sangre se recogieron con tubos vacutainer de separación de suero de 10 ml y se dejaron coagular a temperatura ambiente antes de ser centrifugadas a 1,300 x g durante 10 min, alicuotadas en tubos de polipropileno (criovial) y almacenadas a -80°C. Todas las muestras se analizaron por duplicado a través de una plataforma de ensayo de biomarcador múltiple utilizando electroquimioluminiscencia (ECL) en el SECTOR Imager 2400A de Meso Scale Discovery (MSD; <http://www.mesoscale.com>). La plataforma de MSD se ha utilizado ampliamente para ensayar biomarcadores asociados con una variedad de enfermedades humanas, incluyendo EA, y tiene propiedades de ser más sensible y requiere menos volumen de muestra que los ELISA convencionales.

El perfil en base de proteínas en sangre se generó utilizando análisis random forest (Villareal et al., 2016; O'Bryant et al., 2010).

5.5 RESULTADOS PRELIMINARES

5.5.1 Análisis de resultados

Para los análisis estadísticos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.0. Se presentan las medias (DE) o porcentajes para cada variable. Para los análisis que determinaron los factores

asociados a la progresión de un estadio a otro (control a DCL, DCL a EA) se utilizó la t de student para comparar los sujetos que no progresaron y los sujetos que si progresaron. La significación estadística se estableció en $p > .05$. Para los análisis que determinaron los factores asociados al cambio en las diferentes medidas cognitivas se utilizó la regresión lineal.

5.5.2 Resultados

Factores asociados a la progresión

Se realizó un análisis de regresión logística para determinar que variables están significativamente asociadas a la progresión de un estadio normal a un DCL. El modelo de regresión evaluando la progresión de normal a DCL fue significativa en cuanto al IMC ($t(47)=2.31$; $p=.025$, ($\chi^2(1)=4.95^*$; $p=.026$), la cantidad de errores en el TMT A ($t(53)=3.53$; $p=.001$), la proteína IL-10 ($t(28)=3.126$; $p=.004$), la proteína IL-1 β ($t(28)=2.33$; $p=.027$).

En la Tabla 12 se muestran los resultados para los análisis para determinar la asociación de las variables a la progresión.

Tabla 12
Factores asociados la progresión de control a DCL

	SDC que no progresan n=41	SDC que progresan a DCL n=15	t ó χ^2	p
	Media (desviación estándar) ó # (%)	Media (desviación estándar) ó # (%)		
Edad	78.87 (5.59)	76.74 (8.04)	$t(54)=-.985$.329
Sexo % mujeres	31 (75.6%)	10 (66.7%)	$\chi^2(1)=.45$.503
Años de estudio	9.95 (3.84)	8.60 (3.52)	$t(54)=1.191$.239
IF	.92 (.12)	.88 (.17)	$t(54)=1.09$.280
AVD	3.76 (.62)	3.40 (1.06)	$t(54)=-.57$.572
GDS Yesavage	6.68 (5.01)	7.60 (6.27)	$t(53)=-.57$.572

GDS	1.27 (.501)	1.27 (.46)	t(54)=.01	.991
% enf crónicas	1.54 (.925)	1.73 (1.03)	t(54)=-.68	.497
% Cáncer	2 (4.9%)	1 (6.7%)	χ^2 (1)=.07	.792
% EPOC	7 (17.1)	0 (0.0%)	χ^2 (1)=2.93	.087
% Diabetes	9 (22.0%)	5 (33.3%)	χ^2 (1)=.76	.384
% ECV	8 (19.5%)	3 (20.0%)	χ^2 (1)=.002	.968
% HTA	33 (80.5%)	13(86.7%)	χ^2 (1)=.29	.593
% ACV	3 (7.3%)	3 (20.0%)	χ^2 (1)=1.85	.174
% Artritis	1 (2.4%)	1 (6.7%)	χ^2 (1)=.570	.450
MMSE	26.72 (2.37)	25.67 (2.07)	t(54)=.453	.652
TMTA Tiempo	83.10 (43.93)	81.67 (38.46)	t(48)=.118	.912
TMTA errores	.38 (.67)	.00 (.00)	t(53)=3.53	.001
TMTB Tiempo	196.62 (78.13)	211.54 (84.43)	t(54)=-.58	.565
TMTB errores	1.89 (3.96)	5.23(7.37)	t(54)=-1.56	.141
Dif tiempo TMTB y TMTA	117.38 (59.30)	135.92 (80.02)	t(48)=-.88	.381
Ratio TMTB/TMTA	2.65 (1.04)	3.21 (1.66)	t(54)=-1.13	.275
Reloj ApoE4 1 copia %	8.90 (1.241) 3 (12.0%)	9.00 (.655) 1 (20.00%)	t(54)= -.29 χ^2 (1)=.23	.706 .631
IMT % izquierda >0.9	11 (34.4%)	6 (54.5%)	χ^2 (1)=1.39	.238
Estenosis	8 (25.0%)	3 (27.3%)	χ^2 (1)=.02	.882
A2M	1991513959 (555226838,9)	2295023547 (314322089,1)	t(28)=-1.17	.250
Adiponectina	16405,14417 (12612,03485)	23150,70254 (23119,69007)	t(28)=-.634	.557
B2M	2285418,024 (2635804,283)	2635804,283 (2170997,266)	t(28)=-.357	.738
CA-125	22,70370646 (20,45066238)	25,96940584 (17,73328338)	t(28)=-.332	.742
CRP	2684,431409 (2024,639453)	2185,781782 (1890,373759)	t(28)=.507	.616
Eotaxina 3	4.128847624 (18,65783209)	.323539780 (.1956351137)	t(28)=.450	.656

FABP	67830,40878 (37953,19132)	73842,51284 (65998,75025)	t(28)=-.285	.778
FVII	838619,9816 (198295,7723)	915773,3848 (321757,3602)	t(28)=-.715	.480
IL309	3.262407432 (2,465766042)	3.321965900 (1,922195203)	t(28)=-.051	.960
IL-10	1.467896944 (.7998826054)	.882856240 (.2172846684)	t(28)=3.126	.004
IL-18	234,9390774 (142,4301024)	266,5987419 (92,13189045)	t(28)=-.474	.639
IL-1 β	.251925004 (.4697884887)	.025084580 (.0560264273)	t(28)=2.33	.027
IL-5	1.096014892 (1,173055382)	.818612180 (.4883603641)	t(28)=.514	.611
IL-6	4.938418908 (9,107198842)	1.333272400 (1,269283730)	t(28)=.871	.391
IL-7	12,88804246 (6,245123333)	8.259407440 (5,589742817)	t(28)=1.54	.136
MIP-1 α	85,41381345 (118,3100725)	145,6601558 (158,6417494)	t(28)=-.985	.333
PPY	791,2207878 (260,6136613)	845,1454273 (184,7513553)	t(28)=-.438	.665
SAA	14370,66561 (27852,46785)	4148,968955 (3468,577657)	t(28)=.808	.426
sICAM	298,6662670 (74,81186515)	301,9371912 (57,55081667)	t(28)=-.092	.927
sVCAM	417,4898441 (159,5562523)	365,1422523 (61,34278655)	t(28)=.715	.481
TARC	172,9758679 (126,6674404)	201,4282909 (66,25193794)	t(28)=-.484	.632
THPO	769,3556957 (303,4427678)	917,4038963 (210,2333118)	t(28)=-1.035	.309
TN-C	34287,50233 (9958,856169)	28747,65971 (9632,878877)	t(28)=1.141	.264
TNF- α	1.892911712 (.8260012822)	1.430397560 (.7279581639)	t(28)=1.162	.250

Abreviaturas: Ct, control; DCL, deterioro cognitivo leve, EA, enfermedad de Alzheimer; IMC, índice de masa corporal; IF, índice de funcionalidad; ABVD, actividades básicas de la vida diaria; AIVD, actividades instrumentales de la vida diaria; AIVD cog, actividades instrumentales de la vida diaria con un componente cognitivo como usar el teléfono, la toma de medicamentos, manejar las finanzas y utilizar el transporte; AD, actividades domésticas; PC preparación de la comida, GDS- Yesavage, Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage; GDS, Escala de Deterioro Global; Dinam PH, dinamómetro promedio hombres; Dinam PM, dinamómetro promedio mujeres; Enf crónicas, enfermedades crónicas; EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva; ECV, enfermedad cardiovascular; ACV, accidente cerebrovascular; HTA, hipertensión arterial; MMSE, Mini Mental State Examination; TMT, Trail Making Test; alelo 4 gen de la apolipoproteína E; IMT, grosor de la íntima media; FABP, la proteína de unión de ácidos grasos; B2M, beta-2-microglobulina; PPY, polipéptido pancreático Y; CA-125, antígeno de cáncer; CRP, proteína C-reactiva; sVCAM, molécula de adhesión celular vascular; THPO, trombopoyetina; A2M, alfa-2 macroglobulina; TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa; TN-C, tenascin-C; IL-5, la interleucina-5; IL-6, interleucina-6; IL-7, interleucina-7; IL-10, interleucina-10; IL-18, interleucina-18; I309, T-linfocitos-proteína secretada I-309; FVII, factor VII; TARC, quimiocina regulada y activa del timo; SAA, proteína amiloide sérica A; sICAM, la molécula de adhesión intercelular; IL-1 β , interleucina-1 beta; MIP-1 α , proteína inflamatoria de macrófagos-1 alfa.

Además se realizó un análisis de regresión logística para determinar qué variables están significativamente asociadas a la progresión de DCL a EA. El modelo de regresión evaluando la progresión de DCL a EA fue significativa en cuanto al índice de funcionalidad ($t(22)=2.77$; $p=.034$), la dependencia en ABVD como movilidad ($\chi^2(1)=6.40$; $p=.011$), bañarse ($\chi^2(1)=6.55$; $p=.011$) capacidad para utilizar el baño ($\chi^2(1)=6.55$; $p=.011$), la toma de medicamentos ($\chi^2(1)=4.95$; $p=.026$). Además se observa una asociación entre las AIVD ($t(22)=3.32$; $p=.003$), la dependencia en las actividades instrumentales que tienen un componente cognitivo ($t(22)=2.78$; $p=.011$), la proteína A2M ($t(7)=-4.381$; $p=.003$), la proteína TNF- α ($t(28)=-3.30$; $p=.013$).

En la tabla 13 se muestran los resultados para los análisis para determinar la asociación de las variables de progresión.

Tabla 13
Factores asociados a la progresión de DCL a EA.

	DCL que no progresan n=18	DCL que progresan a EA n=6	t ó χ^2	p
	Media (DE) ó # (%)	Media (DE) ó # (%)		
Edad	77.76 (7.67)	81.45 (8.07)	$t(22)=-1.01$.323
Sexo				
% Mujeres	11 (61.1%)	4 (66.7%)	$\chi^2(1)=.059$.808
Años de estudio	8.67 (3.45)	6.83 (4.07)	$t(22)=1.08$.291
IF	.91 (.13)	.60 (.26)	$t(22)=2.77$.034
ABVD	6.67 (.49)	5.17 (1.94)	$t(22)=1.87$.117
AIVD	6.11 (1.53)	3.40 (1.06)	$t(22)=3.32$.003
GDS Yesavage	9.61 (6.46)	8.83 (5.53)	$t(22)=.26$.795
GDS	1.94 (.725)	2.33 (.516)	$t(22)=-1.21$.240
% Enf crónicas	1.67 (1.03)	1.50 (1.05)	$t(22)=.34$.736
% Cáncer	4 (22.2%)	1 (16.7%)	$\chi^2(1)=.08$.772

% EPOC	1 (5.6%)	0 (0.0%)	$\chi^2 (1)=.35$.555
% Diabetes	4 (22.2%)	2 (33.3%)	$\chi^2 (1)=.30$.586
% ECV	3 (16.7%)	1 (16.7%)	$\chi^2 (1)=.00$	1.00
% HTA	14 (77.8%)	5 (83.3%)	$\chi^2 (1)=.08$.772
% ACV	3 (16.7%)	0 (0.0%)	$\chi^2 (1)=1.14$.285
% Artritis	1 (5.6%)	0 (0.0%)	$\chi^2 (1)=.35$.555
MMSE	26.72 (2.37)	25.67 (2.07)	$t(22)=.97$.342
TMTA Tiempo	126.00 (76.25)	149.50 (78.48)	$t(22)=-.55$.587
TMTA errores	1.24 (2.28)	1.25 (.96)	$t(19)=-.01$.990
TMTB Tiempo	262.31 (57.56)	271.50 (40.31)	$t(13)=-.22$.883
TMTB errores	7.15 (7.09)	2.50(2.12)	$t(13)=.90$.387
Diferencia tiempo TMTB y TMTA	158.38 (52.38)	176.50 (6.36)	$t(13)=-.47$.664
Ratio TMTB/TMTA	3.06 (1.56)	3.13 (1.12)	$t(13)=-.06$.953
Reloj a la orden	6.94 (2.04)	5.83 (3.82)	$t(22)=.922$.367
ApoE4 %	4 (57.1%)	0 (0.0%)	$\chi^2 (1)=2.06$.151
IMT % izquierda >0.9	9/16 (56.3%)	5/6(83.3%)	$X(1)=1.38$.24
Estenosis	8/16 (50.0%)	4/6 (66.7%)	$X(1)=.489$.484
A2M	2079255652 (160682080,5)	27252819547 (320067054,4)	$t(7)=-4.381$.003
Adiponectina	25326,61344 (15286,16428)	37673,68484 (43310,68792)	$t(7)=-.396$.756
B2M	2030284,868 (430847,7662)	2751445,599 (111953,7128)	$t(7)=-2.24$.060
CA-125	19,33506054 (13,88052999)	25,38991010 (3,594648599)	$t(7)=-.58$.577
CRP	2195,287283 (1960,121578)	1465,524555 (553,7065383)	$t(7)=.50$.634
Eotaxina 3	.466664257 (.489851242)	.249904850 (.0311304468)	$t(7)=.596$.570
FABP	58114,45555 (32793,69666)	100231,0949 (24950,01352)	$t(7)=-1.65$.142
FVII	819407,3292 (806280,8344)	806280,8344 (418590,4380)	$t(7)=.044$.972
IL309	4.194958186 (3,361449691)	5.561502250 (4,958896935)	$t(7)=-.47$.653
IL-10	1.046578357 (.4118970708)	345,3925447 (487,4291329)	$t(7)=-.10$.500

IL-18	192,2470977 (63,50789158)	171,8100041 (10,62777759)	t(7)=-.43	.678
IL-1 β	.044786443 (.0770329254)	.0580511500 (.0820559943)	t(7)=-.21	.838
IL-5	.562457357 (.3747994027)	.244117000 (.3442436227)	t(7)=1.07	.320
IL-6	26,49135214 (64,98793644)	3.182287300 (.5940776007)	t(7)=.48	.644
IL-7	8.255329757 (4,029229524)	12,59282490 (1,372354679)	t(7)=-1.44	.194
MIP-1 α	170,7983202 (54,73826804)	130,9195090 (184,5345179)	t(7)=-.302	.811
PPY	908,9805405 (78,87174530)	793,2673570 (271,1436634)	t(7)=.60	.654
SAA	7208,030787 (5762,351825)	5897,788496 (3056,118600)	t(7)=.30	.773
sICAM	307,7502894 (58,19289993)	291,4198680 (31,21164496)	t(7)=.37	.723
sVCAM	453,1360927 (141,5436505)	431,6136182 (52,4783478)	t(7)=.20	.845
TARC	198,0360203 (122,6295286)	244,5370408 (33,07760663)	t(7)=-.51	.627
THPO	904,2810884 (409,6599780)	1137,415879 (136,6918193)	t(7)=-.76	.472
TN-C	36659,12992 (8563,633093)	45108,09505 (1356,52792)	t(7)=-1.11	.302
TNF- α	1.588778429 (.4358743933)	2.662291950 (.1003699185)	t(7)=-3.30	.013

Abreviaturas: Ct, control; DCL, deterioro cognitivo leve, EA, enfermedad de Alzheimer; IMC, índice de masa corporal; IF, índice de funcionalidad; ABVD, actividades básicas de la vida diaria; AIVD, actividades instrumentales de la vida diaria; AIVD cog, actividades instrumentales de la vida diaria con un componente cognitivo como usar el teléfono, la toma de medicamentos, manejar las finanzas y utilizar el transporte; AD, actividades domésticas; PC preparación de la comida, GDS-Yesavage, Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage; GDS, Global Deterioration Scale; Dinam PH, dinamómetro promedio hombres; Dinam PM, dinamómetro promedio mujeres; Enf crónicas, enfermedades crónicas; EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva; ECV, enfermedad cardiovascular; ACV, accidente cerebrovascular; HTA, hipertensión arterial; MMSE, Mini Mental State Examination; TMT, Trail Making Test; IMT, ApoE4, alelo 4 gen de la apolipoproteína E; grosor de la íntima media; FABP, la proteína de unión de ácidos grasos; B2M, beta-2-microglobulina; PPY, polipéptido pancreático Y; CA-125, antígeno de cáncer; CRP, proteína C-reactiva; sVCAM, molécula de adhesión celular vascular; THPO, trombopoyetina; A2M, alfa-2 macroglobulina; TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa; TN-C, tenascin-C; IL-5, la interleucina-5; IL-6, interleucina-6; IL-7, interleucina-7; IL-10, interleucina-10; IL-18, interleucina-18; I309, T-linfocitos-proteína secretada I-309; FVII, factor VII; TARC, quimiocina regulada y activa del timo; SAA, proteína amiloide sérica A; sICAM, la molécula de adhesión intercelular; IL-1 β , interleucina-1 beta; MIP-1 α , proteína inflamatoria de macrófagos-1 alfa.

Factores que predicen el cambio en cognición entre la evaluación de la línea base y la segunda evaluación

Se realizaron análisis de regresión lineal para identificar los factores que predicen cambios en función cognitiva (MMSE, TMTA y B, prueba de reloj a la orden) entre la evaluación de la línea base y la evaluación de seguimiento (COG1 y COG2). La diferencia entre las dos evaluaciones fue calculada de la siguiente manera: $COG1 - COG2$. Por tanto, en MMSE y en la prueba del reloj un *cambio con valor positivo* indica peor rendimiento, mientras que un *cambio negativo* en el tiempo para completar el TMTA y B y en el número de errores indica peor rendimiento.

El primer modelo incluyó las siguientes variables independientes: edad, sexo, años de educación, índice de funcionalidad (índice de 0.0-1.0 que cuantifica las limitaciones en las ABVD y AIVD, los valores que se acercan a 0 indican mayores limitaciones), número de enfermedades crónicas (rango 0-7), fuerza de prensión (kg), y número de síntomas depresivos (Escala de Depresión de Yesavage). El segundo modelo incluyó estas variables y los marcadores del Doppler – código íntima media (valor “1” es $IMT > 0.9mm$) y estenosis (valor “1” es presencia de estenosis) – y los 24 biomarcadores moleculares en sangre que evaluamos en nuestra cohorte (Villarreal, O’Byrant, et al., 2016). Los resultados de los dos modelos se muestran en la Tabla 14.

En cuanto al MMSE el promedio (DE) de cambio en MMSE fue -0.09 (2.0). Ninguno de los 2 modelos fue significativo. De la misma manera, los modelos examinando los factores asociados al cambio en TMTA y B (tiempo y número de errores) no fueron significativos.

Por el contrario, cuando se analizó la prueba del reloj a la orden (promedio (DE) de cambio en reloj fue -0.30 (1.6), se encontró que el primer modelo fue significativo. Mayor edad (p=.049), menor fuerza de prensión (p=.014) y mayor número de síntomas de depresión (p=.042) están asociados a peor rendimiento. En el segundo modelo (con biomarcadores), los mismos marcadores más 4 proteínas en sangre estuvieron asociados a peor rendimiento. Entre los marcadores que estuvieron asociados al cambio en reloj están: CRP (p=.036), PPY (p=.019), SAA (p=.043) y TARC (p=.022).

Tabla 14.

Factores que predicen el cambio en reloj entre la evaluación de la línea base y la segunda evaluación

	<i>B</i>	<i>SE B</i>	<i>B</i>	<i>P</i>
Modelo 1				
• Edad	.053	.026	.229	.049*
• Educación	.043	.046	.100	.344
• GDS	.059	.030	.202	.042*
• Dinamómetro	-.061	.024	-.279	.014*
Modelo 2				
• Edad	.055	.025	.238	.033*
• Educación	-.003	.046	-.008	.942
• GDS	.073	.029	.250	.014*
• Dinamómetro	-.052	.024	-.237	.037*
• CRP	.000	.000	.416	.036*
• PPY	-.002	.001	-.236	.019*
• TARC	.005	.002	.240	.022*
• SAA	-1.91E-5	.000	-.370	.043*

Abreviaturas: GDS, Global Deterioration Scale; PPY, polipéptido pancreático Y; CRP, proteína C-reactiva; TARC, quimiocina regulada y activa del timo; SAA, proteína amiloide sérica A;

CAPÍTULO 6

DISCUSIÓN

El objetivo principal del presente estudio fue determinar si en los adultos mayores, con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer panameños, los biomarcadores vasculares y ApoE4 están asociados a las funciones cognitivas. Los resultados de este estudio sugirieron que existe una asociación entre los marcadores vasculares y genéticos y los dominios cognitivos. Para poder estudiar esta asociación primero se tuvo que hacer un análisis de las diferencias en los grupos en cuanto a las medidas neuropsicológicas. Por ende, el primer objetivo específico de este trabajo fue explorar el desempeño cognitivo de los participantes y determinar cuáles serían las pruebas cognitivas que mejor discriminan entre los adultos mayores panameños sin deterioro cognitivo, con DCL y EA.

ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO

En una serie de análisis se evaluaron las diferentes pruebas neuropsicológicas de forma individual y posteriormente algunas pruebas fueron combinadas en diferentes dominios cognitivos. La combinación de pruebas para formar puntuaciones compuestas se ha utilizado en diversos estudios (Lim et al., 2015; Razani et al. 2001; Vliet et al. 2003; Cloutier et al. 2015). Se ha propuesto que al juntar las pruebas en dominios cognitivos, los más utilizados son los dominios de atención, FFEE, cognición global, velocidad de procesamiento, memoria episódica, habilidades verbales y capacidades visuoespaciales (Wisdom et al., 2011). Esto coincide con los dominios que se utilizaron para este trabajo. Todos los dominios tuvieron un tamaño de efecto grande. Esto sugiere que aunque una prueba no tenga un tamaño considerable, el combinarlas con otras pruebas que miden funciones similares incrementa su efecto.

El uso de múltiples pruebas que miden diferentes funciones cognitivas surge de la heterogeneidad del DCL y EA (Alegret et al., 2009). Los estudios sobre DCL han determinado que este grupo es complejo en sus manifestaciones clínicas y neuropsicológicas (Taler & Phillips, 2008), por lo que en muchas ocasiones no es fácil delimitar los déficits cognitivos propios de la condición. Consecuentemente, se ha determinado que la evaluación del DCL debe incluir pruebas que midan otras funciones aparte de la memoria y así poder detectar déficits en múltiples dominios en DCL (Nordlund et al., 2005). La mayoría de las pruebas utilizadas en este estudio son las más comunes en la línea de investigación de EA (Cerami et al., 2017; Chen et al., 2000a; Luna-Lario et al., 2015). Además son pruebas fáciles de conseguir, sencillas de aplicar y arrojan gran cantidad de información sobre el comportamiento neuropsicológico de los sujetos y pueden ser aplicadas en varios contextos. Como se ha mencionado anteriormente, el contexto de atención primaria en Panamá requiere del uso de herramientas viables. En las consultas se tiene poco tiempo para atender a las personas. Por ende se busca optimizar los recursos siempre y cuando las medidas utilizadas arrojen información fiable que ya haya sido reportada y evidenciada por estudios científicos.

Desempeño en pruebas neuropsicológicas y dominios cognitivos

El análisis de las pruebas neuropsicológicas y los dominios cognitivos reveló que: 1) Los resultados en las pruebas individuales manifestaron diferencias significativas entre dos o los tres grupos en la mayoría de las medidas; 2) Existen diferencias significativas en los dominios cognitivos entre los grupos.

En la muestra estudiada, las pruebas que mejor lograron diferenciar entre los grupos fueron el TMTA y TMTB, la lista de palabras, aprendizaje total y a largo plazo, la prueba del Reloj y fluidez semántica. Estas pruebas también tuvieron tamaños de efecto grandes, al igual que las que lograban diferenciar entre dos grupos. Esto corrobora aún más su utilidad para medir lo que se buscaba. Estos resultados son consistentes con la literatura (Wolk & Dickerson, 2011). Los resultados arrojaron que el desempeño de las personas con EA fue peor que de los controles y los sujetos con DCL en cognición global, memoria a largo plazo, fluidez verbal semántica, visuoconstrucción, atención alternante y flexibilidad cognitiva. La clasificación de EA, contempla los déficits cognitivos en múltiples dominios como esencial para un diagnóstico (Caine & Hodges, 2001; J Razani et al., 2001; Tabert et al., 2009; E. C.-V. Vliet et al., 2003). Los déficits en las múltiples funciones cerebrales están relacionados a la red neuronal por defecto que incluye lóbulo parietal, temporal lateral y corteza frontal que está alterada en EA (Silverberg et al., 2011).

En cuanto al grupo con DCL se evidenció que tienen mayores déficits que los sujetos control en las medidas de atención alternante, memoria a largo plazo, visuoconstrucción, identificación de objetos, fluidez semántica y denominación. No se observaron diferencias entre los controles y DCL en las medidas de atención sostenida ni en las praxias. El presente estudio al igual que otros, confirma que la memoria no es la única función alterada en el DCL (Arnáiz & Almkvist, 2003; Cloutier et al., 2015; Liao et al. 2017). Estudios han evidenciado que las pruebas de memoria, velocidad de procesamiento y flexibilidad cognitiva son las que permitieron discriminar mejor sujetos control de sujetos con DCL (Gualtiere & Johnson 2005).

La literatura señala que los déficits cognitivos en DCL tienen una correlación la neuropatología cerebral específicamente en los lóbulos temporales mediales como el hipocampo (Hyman et al., 1984; Tabert et al., 2006). La atrofia en estas áreas cerebrales además del giro cingulado posterior, cíngulo anterior, tálamo y cerebelo, corteza de asociación temporoparietal y corteza frontal (Bonekamp et al., 2010; Santos et al., 2011; Tondelli et al., 2012) está asociada con los déficits en la memoria, FFEE entre otros.

Al comparar los grupos con DCL y EA, los datos del presente trabajo señalan que no se encontraron diferencias en memoria, atención, praxias, denominación ni en gnosias visuales. Dado que los sujetos con DCL fueron diferentes a los controles en estas medidas exceptuando las praxias, se podría asumir que su desempeño en memoria, atención, denominación y gnosias visuales es comparable con el de los sujetos con EA.

En cuanto al dominio cognitivo de lenguaje, se encontró diferencias entre los tres grupos. Esto es consistente con la literatura. En múltiples estudios se ha determinado que los sujetos controles tienen un mejor desempeño en el dominio de lenguaje que sujetos con DCL y EA, y que los sujetos con DCL tiene una mejor ejecución que los sujetos con EA (Tsantali et al., 2013; Cerhan et al., 2002). En cuanto a las tareas de fluidez verbal semántica, en distintas investigaciones se ha evaluado su utilidad diagnóstica (Caccappolo-Van Vliet et al., 2003; Cerhan et al., 2002; Duff Canning, Leach, Stuss, Ngo, & Black, 2004; Lam, Ho, Lui, & Tam, 2006; Salmon et al., 2002). Además, se ha manifestado que dificultades en la fluidez semántica pueden estar presentes hasta nueve años antes de la aparición de la demencia (Amieva et al., 2005; Auriacombe et al., 2006; Chen et al., 2001; Hodges, Erzinçlioglu, & Patterson, 2006; Jorm, Masaki, Petrovitch, Webster

Ross, & White, 2005). En el presente estudio, los sujetos con DCL tuvieron un peor desempeño que los sujetos control. Los estudios señalan que estas dificultades en el DCL se manifiestan en las tareas con un componente semántico más complejo (Duong et al., 2006; Tsantali et al., 2013). Otros estudios indican que en el DCL, el declive en la fluidez verbal puede estar asociado a un déficit en las FFEE en lugar de problema semántico (Ferris et al., 2013).

El Test de Boston, una de las pruebas más utilizadas en las evaluaciones de denominación en DCL y EA (Carswell, 1999; Rasmusson, Carson, Brookmeyer, Kawas, & Brandt 1996), es útil para predecir el deterioro cognitivo en EA y distinguir entre grupos. En la muestra estudiada, las distintas medidas de Boston varían entre los grupos. Lo que mejor discrimina entre los grupos es el uso de las claves fonológicas. Esto implica que los sujetos control recuperaron mejor el nombre del objeto después de proporcionar la clave fonológica, que los sujetos con EA. Esto puede deberse a que en la EA, el acceso a las claves fonológicas está deteriorado. Esto se ha evidenciado en otros estudios, en los que los sujetos con EA necesitan más claves fonológicas (Montenbeault et al., 2017; Figueredo et al., 2008). Las diferencias encontradas en Boston total y evocación libre indican que los sujetos con DCL tuvieron más dificultades que los sujetos control en denominar objetos. Esto se evidencia en otros estudios en los que se encontró que los sujetos con DCL tuvieron una peor ejecución que los sujetos control (Mueller et al., 2016). En otros estudios se encontró lo opuesto. Los sujetos con DCL fueron tan efectivos como los sujetos controles en denominar imágenes (Figueredo et al., 2008).

En cuanto a las capacidades visuoperceptivas, los hallazgos sugieren que el desempeño de los sujetos con DCL se compara al de los sujetos control. Sin embargo, cuando se analizan los

resultados de las pruebas individuales se evidencia una diferencia entre los sujetos control y DCL. En la muestra estudiada se determinó que el Poppelreuter fue capaz de discriminar adecuadamente entre el grupo DCL y control. Este hallazgo también se ha encontrado en otros estudios que han determinado que medidas del desempeño visuoperceptual son capaces de discriminar entre una persona control y con DCL (Nordlund et al., 2005). En este estudio se encontró que el desempeño de los EA en el dominio es inferior que el de los DCL y control. Esto ha sido reportado en otros estudios. Las capacidades visuoperceptivas han sido identificadas como predictores en la conversión de DCL a EA (Chételat et al., 2003; 2005). En las primeras fases de EA, la identificación de objetos está alterada (Ewers et al., 2015; José L. Molinuevo et al., 2011). Esto se asocia a una alteración en la corteza de asociación parietotemporal, giro cingulado posterior y en el cíngulo (Lin et al., 2014). Nuevamente, al analizar las pruebas de manera individual se notó que aunque el Poppelreuter señaló diferencias en la ejecución entre control y EA y entre DCL y EA, ésta no fue significativa. Esto ha sido corroborado por otros estudios en los que el Poppelreuter no manifestó diferencias entre los dos grupos (Alegret et al., 2009). Esto puede deberse a la cantidad de los ítems que incluye la prueba, lo cual pueden hacerlo poco sensible a detectar las diferencias entre DCL y EA (Alegret et al., 2009).

La otra medida visuoperceptiva que utilizamos, la prueba del Reloj, ha sido ampliamente estudiada y múltiples estudios han determinado su valor para evaluar el deterioro cognitivo en adultos mayores (Ferrucci et al., 1996; Shulman, Pushkar Gold, Cohen, & Zuccherro, 1993; Wolf-Klein, Silverstone, Levy, & Brod, 1989; Ueda et al., 2002). Incluso, estudios han señalado que la prueba del Reloj es útil para determinar la progresión de sujetos a EA (Barnes, Cenzer, Yaffe, Ritchie, & Lee, 2014). Otros estudios han manifestado que la prueba del Reloj ha servido para discriminar

entre sujetos normales y EA pero no ha sido tan efectiva para discriminar entre sujetos con DCL y EA (Seigerschmidt, Mösch, Siemen, Förstl, & Bickel, 2002). En el presente estudio, la ejecución en la prueba del Reloj fue diferente entre los tres grupos. Esto concuerda con otros estudios en los que la prueba de Reloj ha manifestado discriminar entre los distintos grupos (Kato et al., 2013; Pinto & Peters, 2009; Nair et al., 2010). La literatura señala que en la EA, existen dificultades visuoespaciales como la visuoconstrucción y la planificación espacial (Alegret et al., 2009; Laatu, Revonsuo, Jaykka, Portin, & Rinne, 2003b; Quental et al., 2013). Esta evidencia justifica el uso de medidas sensibles y específicas que sirvan para discriminar entre sujetos sin problemas visuoespaciales y sujetos con déficits en estas áreas. Diversos estudios han señalado que la prueba del Reloj está asociada a distintas áreas cerebrales (Lee et al., 2008; Matsuoka et al., 2013; Nagahama, Okina, Suzuki, Nabatame, & Matsuda, 2005) y depende de la integración de múltiples áreas corticales y subcorticales de ambos hemisferios (Thomann, Toro, Dos Santos, Essig, & Schroder, 2008). Además se ha evidenciado que las puntuaciones más altas en Reloj están asociadas a mayor grosor en las cortezas del giro temporal bilateral, giro supramarginal derecho y giro parietal bilateral (Hirjak et al., 2017). En una investigación se estudió la relación entre el flujo sanguíneo anormal y las medidas del Reloj. Los resultados indicaron que las dificultades visuoespaciales estaban relacionadas con una alteración en la región posterolateral del lóbulo temporal izquierdo (Nagahama et al., 2005). Siguiendo esta línea, otro estudio (Ueda et al., 2002) encontró que el flujo sanguíneo anormal en el temporal posterior izquierdo predecía adecuadamente el desempeño del Reloj. En otra investigación se demostró que la puntuación total del Reloj estaba asociada a un flujo sanguíneo alterado en la parte posterior del lóbulo parietal y temporal. Otros estudios que han utilizado PET señalan una correlación entre la prueba del Reloj e hipometabolismo en la corteza parietal derecha (Lee et al., 2008). En el presente estudio, la

combinación de ambas pruebas para formar el dominio visuoperceptivo evidenció que fue útil para discriminar entre el grupo control y DCL y control y EA.

En cuanto al dominio aprendizaje y memoria, se evidenció que los tres grupos fueron diferentes entre sí. Estos resultados son consistentes con la literatura la cual indica que los déficits en la memoria son uno de los primeros síntomas en el deterioro cognitivo (Kitchener, Hodges, & McCarthy, 1998; Klein, Loftus, & Kihlstrom, 2002; Rosenbaum et al., 2005; Vargha-Khadem et al., 1997). Al considerar las pruebas de manera individual se determinó que la lista de palabras a largo plazo fue útil para discriminar entre grupos. El desempeño de los sujetos con DCL y EA fue menor que el de los sujetos control en la medida de memoria a largo plazo. No se encontró diferencias entre DCL y EA lo cual puede sugerir que los déficits presentes en DCL son tan considerables como en EA. Sin embargo, cuando se combinaron las medidas de aprendizaje y memoria en un dominio, éste si fue diferente entre los tres grupos, esta vez señalando que en estas medidas, el desempeño de DCL está entre normal y EA. Múltiples estudios han evidenciado que estas pruebas son las más comunes en contextos clínicos y de investigación para poder realizar un diagnóstico diferencial entre normal y deterioro cognitivo y ayudan a determinar la progresión a EA (Cerami et al., 2017; Chen et al., 2000b). En un estudio exhaustivo sobre las pruebas de memoria episódica más utilizadas, publicado este año, se manifestó que no existe evidencia científica para determinar que la prueba de aprendizaje verbal es superior a otra para discriminar sujetos controles de sujetos con EA. Las pruebas de listas de palabras han arrojado valores comparables que otras más largas y exhaustivas en cuanto a la especificidad y sensibilidad (Cerami et al., 2017). La afectación de los procesos y sistemas de memoria en EA y DCL se observan desde el inicio del continuum de deterioro (Grundman et al., 2004; J. L. Molinuevo et al., 2010). La

memoria episódica es uno de los sistemas más vulnerables y por ende uno de los que primero se afecta en estas patologías. Existen muchas estructuras que participan para que se dé este proceso, pero la patología en el lóbulo temporal medio es la que se asocia con una disfunción grave en la memoria (Rosen, et al, 2003). En los estadios iniciales de EA y en la EA prodrómica, los primeros cambios neuropatológicos ocurren en la corteza entorrinal, perirrinal, la corteza parahipocampal y las estructuras del hipocampo como como el subículum, las regiones CA del hipocampo, CA1, CA3, el giro dentado (Braak & Braak, 1997; Scheff, Price, Schmitt, Dekosky, & Mufson, 2007; Giffard et al., 2008; Leube et al., 2008; Nestor, Fryer, & Hodges, 2006). Según varios autores las zonas internas del lóbulo temporal, en especial el hipocampo y otras zonas adyacentes son donde se registra la información mnésica, y son esenciales para el funcionamiento adecuado de la memoria episódica. Además, la memoria declarativa implica conexiones con áreas de asociación frontales y sensoriales como la corteza cingulada posterior (Aziz et al., 2017). Las redes corticales que abarcan estas estructuras se ven afectadas por la patología cerebral, ocasionando los déficits cognitivos característicos de la enfermedad (Buckner et al 2004). Por otro lado, los estudios señalan que los cambios en la corteza fronto-estriatal pueden ser responsables por las dificultades en la memoria asociados con mayores niveles de atención y de procesamiento controlado (Buckner et al. 2004).

En el dominio atención, se manifestaron diferencias entre los tres grupos. En el presente estudio las medidas de atención sostenida visual y verbal que se utilizaron en este estudio, TMTA y dígitos directos, indicaron diferencias entre los tres grupos. En diversos estudios se han utilizado principalmente las medidas de tiempo para medir funciones como el escaneo visual (Chau et al., 2016). En la muestra estudiada, el factor tiempo fue útil para discriminar entre los grupos. En la

parte A, el grupo control realizó la prueba en menos tiempo que EA y el grupo DCL en menos tiempo que EA. Esto puede estar asociado a las alteraciones en la velocidad de procesamiento y el escaneo visual en la EA. El grupo control también realizó la prueba cometiendo menos errores. La investigación señala que la actividad alterada de los neurotransmisores, específicamente de la acetilcolina, presente en la EA pueden estar relacionados con los déficits en la atención visual (Auld, Kornecook, Bastianetto, & Quirion, 2002).

En cuanto a las FFEE los resultados evidenciaron diferencias entre los sujetos control y DCL y control y EA. Esto indica que en el dominio de FFEE los sujetos control se comparan con los EA comprobando que la disfunción ejecutiva está presente en DCL. La literatura señala que aparte de los déficits mnésicos, las dificultades en la atención y FFEE pueden también estar presentes en el DCL (Johns et al., 2012) e incluso predecir la conversión a EA (Ewers et al., 2012b). En el estudio, el grupo control tuvo un mejor desempeño que el grupo DCL y EA, lo cual es consistente con la literatura. En el presente trabajo, se han tomado la diferencia en TMTB y TMTA y los dígitos inversos como medidas de función ejecutiva. Estas medidas también se han incorporado en otros trabajos (de Frias, Dixon, & Strauss, 2009; Kortte, Horner, & Windham, 2002). Incluimos el TMTB para evaluar la atención alternante y flexibilidad cognitiva y dígitos inversos como medida del bucle fonológico de la memoria de trabajo (Arbuthnott & Frank, 2000).

La investigación señala que de las medidas de FFEE más sensibles para diferenciar entre un estadio normal y DCL, se encuentran la memoria de trabajo y la inhibición (Johns et al., 2012; Zheng et al., 2012). Esto concuerda con nuestro estudio en el que el TMTB y la diferencia entre TMTB y TMTA discriminaron entre los grupos. Los estudios con neuroimagen han determinado que

estructuras cerebrales como el cíngulo anterior izquierdo, la corteza dorsolateral prefrontal, la corteza premotora izquierda, la corteza suplementaria y el giro frontal inferior derecho están asociados a la memoria de trabajo, mientras que las regiones relacionadas a la alternancia están distribuidas por la corteza frontal bilateral, la corteza dorsolateral y el surco intraparietal (Hagen et al., 2014; Jacobson, Blanchard, Connolly, Cannon, & Garavan, 2011; Moll, De Oliveira-Souza, Moll, Bramati, & Andreiuolo, 2002; Zakzanis, Mraz, & Graham, 2005). Las tres funciones, memoria de trabajo, alternancia e inhibición, están relacionada al giro frontal inferior derecho (Zheng et al., 2014). En el presente estudio también se incorporaron los errores de ambas partes de la prueba. Otros estudios (Ashendorf et al., 2008), han tomado los errores para una mejor interpretación de la ejecución en la prueba. Se ha evidenciado que el grupo control es más efectivo en la realización de la tarea y además comete menos errores. Aunque funcionalmente el TMTA y TMTB son distintos, se ha visto que en ambas pruebas hay una participación de estructuras frontales como la corteza dorsolateral prefrontal (Hagen et al., 2014). Además se ha visto una activación en las cortezas motoras, como el área de broca, la región frontopolar, áreas somatosensoriales izquierdas y cortezas de asociación somatosensoriales (Hagen et al., 2014; Moll et al., 2002; Zakzanis et al., 2005).

En este estudio se incorporó el fototest como una prueba de cribado que arroja información que complementa el resto de las pruebas. Los estudios con esta prueba han manifestado que las puntuaciones permiten distinguir entre una persona sin deterioro, con DCL y EA. En la muestra presente se encontraron diferencias entre los sujetos para el recuerdo libre. Esto corrobora nuestros hallazgos de que esta medida es capaz de distinguir entre grupos. Por otro lado la puntuación total

también evidencia diferencias entre los grupos, lo cual ya se ha reportado en la literatura y manifiesta que en la muestra presente el Fototest es útil como prueba de cribado.

Las praxias son pruebas utilizadas en una gran variedad de baterías y protocolos. En la presente muestra solo una de las medidas, imitación con la mano izquierda, fue útil para discriminar entre participantes. Aunque esta prueba se utiliza en baterías, no se han reportado muchos estudios que la incorporen en la división de dominios cognitivos. Por este motivo se decidió no incorporarla.

Aunque múltiples estudios han usado la evaluación neuropsicológica para evaluar las diferencias entre los grupos, en la actualidad, las líneas de investigación en EA incorporan otros marcadores para combinar con pruebas neuropsicológicas y obtener información adicional en cuanto a la descripción de la patología asociada al deterioro y los factores de riesgo de progresión. En los siguientes apartados, se discutirán los hallazgos en cuanto a estos marcadores y de qué manera aportan a nuestro estudio.

MARCADORES VASCULARES Y FUNCIÓN COGNITIVA

Asociación entre los marcadores vasculares y los dominios cognitivos

La asociación entre marcadores vasculares se realizó con el objetivo de estudiar los factores de riesgo comunes para la población panameña y su asociación a la función cognitiva. Los resultados encontraron que 1) un IMT ≥ 0.9 mm se asocia a una peor ejecución en aprendizaje y memoria; y 2) la presencia de estenosis se asocia a un desempeño menor en lenguaje, capacidades visuoespaciales, memoria y atención.

La hipótesis planteada sobre el rol de IMT en la ejecución de los dominios cognitivos fue: *Si tal como lo evidencian la mayoría de los estudios, el IMT está asociado a un peor desempeño cognitivo en adultos mayores independientemente de su diagnóstico, entonces los adultos mayores panameños con $IMT > 0.9mm$ tendrán un desempeño menor en los dominios de cognición global, lenguaje, memoria, atención, visuopercepción y funciones ejecutivas que los sujetos mayores con $IMT < 0.9mm$.*

El estudio demostró que la hipótesis fue parcialmente comprobada. Investigaciones que han analizado variables similares manifiestan en su mayoría hallazgos similares a los nuestros, en los que por lo menos un dominio o una función cognitiva están asociadas a IMT (Cohen et al., 2009; G. F. Mitchell et al., 2011; Yue et al., 2016; Zhong et al., 2014). En cuanto al tamaño del efecto, se determinó que las medidas que arrojaban diferencias significativas entre los grupos, tenían efectos grandes.

Los estudios que determinaron que el IMT estaba inversamente asociado al desempeño cognitivo encontraron que las alteraciones vasculares como la arteroesclerosis estaba asociada a un rendimiento cognitivo inferior específicamente en la memoria, velocidad de procesamiento y función ejecutiva (Mitchell et al., 2011; Zhong et al., 2014). Otro estudio (Cohen et al. 2009), encontró que la IMT está significativamente asociada a alteraciones en la atención, FFEE y velocidad de procesamiento. Siguiendo esta línea, otro estudio (Haley et al., 2007) que utilizó medidas similares al nuestro (dominios cognitivos y valores < 0.9 , > 0.9 IMT) no halló una asociación entre IMT y memoria, pero sí encontró una asociación entre IMT y el dominio atención/función ejecutiva. Una investigación reciente (Lim et al., 2015) no encontró relación entre el IMT y el dominio de aprendizaje y memoria, aunque encontraron una asociación con FFEE

y determinaron que hay una relación inversa entre IMT y el MMSE, a mayor IMT, menor la puntuación en MMSE. Por otro lado, estudios poblacionales que han encontrado asociaciones entre IMT y déficit cognitivo, señalan que puede ser considerado un factor de riesgo para la presencia de deterioro cognitivo (Sander et al., 2010).

Los estudios longitudinales que incluyeron adultos mayores sin diagnóstico de patologías vasculares ni demencia, encontraron que a mayor IMT, peor desempeño en memoria y otros en memoria y fluidez semántica (Johnston et al., 2004; Komulainen et al., 2007; Vinkers et al., 2005; Wendell, CR, Zonderman, AB, Metter, EJ, Najjar, 2010). Estos resultados son consistentes con los hallazgos de nuestro estudio sobre la implicación del IMT en la memoria. La literatura señala que los déficits en la memoria asociados a las alteraciones vasculares, incluso se manifiestan en personas de mediana edad (Singh-Manoux, Britton, & Marmot, 2003). La alteración de la memoria puede ser una manifestación preclínica de una demencia, por lo que la asociación entre el marcador vascular y el déficit mnésico, pueden jugar un rol determinante en establecer cuales sujetos tienen mayor riesgo de avanzar hacia un estadio más pronunciado de deterioro cognitivo (Wendell, CR, Zonderman, AB, Metter, EJ, Najjar, 2010).

En cuanto a la estenosis, se comprobó parcialmente la hipótesis: *Si tal y como sugieren la mayoría de las investigaciones, la estenosis carotídea está asociado a un peor desempeño cognitivo en adultos mayores independientemente de su diagnóstico, entonces los adultos mayores panameños con estenosis carotídea tendrán un desempeño menor en los dominios de cognición global, lenguaje, aprendizaje y memoria, atención, visuopercepción y funciones ejecutivas.*

La evidencia señala que el desempeño cognitivo es menor en los sujetos con estenosis (Zhong et al., 2012). Nuestros resultados son consistentes con los de otros estudios que han determinado que la presencia de estenosis está asociada a un peor rendimiento en la memoria (Inzitari et al., 2000; Martinić-Popović, Lovrenčić-Huzjan, & Demarin, 2012; Sztriha, Nemeth, Sefcsik, & Vecsei, 2009). En otro caso se determinó que la presencia de estenosis no solo correlaciona con alteraciones en la memoria, si no con otras funciones cognitivas (Li et al. 2016) y con el declive cognitivo en general (Wang, Mei, & Zhang, 2016). En un estudio en el que se comparó el desempeño cognitivo de sujetos con y sin estenosis, se determinó que los sujetos con estenosis tenían un peor desempeño en atención, velocidad psicomotora, memoria y motricidad (Mathiesen et al., 2004). Otros estudios demostraron que la presencia de estenosis está asociada con un declive en las capacidades visuoespaciales y el lenguaje (Nemeth et al., 2013; Rocque et al., 2012; Sztriha et al., 2009).

Existen distintos mecanismos que pueden explicar la asociación entre las alteraciones vasculares y el deterioro cognitivo. Por un lado, los cambios en las arterias como la estrechez o el aumento de la IMT pueden reducir la circulación sanguínea e interrumpir el flujo de nutrientes hacia el cerebro. Como resultado, diversos dominios pueden estar afectados (De La Torre, 2012; Mataró, Soriano-Raya, López-Olóriz, Miralbell, & Dacosta-Aguayo, 2014). Otra explicación es que el aumento en el IMT es una consecuencia de otras patologías vasculares como la HTA y arterosclerosis que a la vez pueden estar relacionadas con cambios cerebrales estructurales (Bots et al., 1993; Manolio et al., 1999; Romero et al., 2009) y consecuentemente con un funcionamiento cognitivo alterado. La arteroesclerosis subclínica puede ser un marcador de neuroinflamación y disfunción endotelial lo cual puede contribuir a atrofia cerebral. La atrofia de las estructuras

específicamente del lóbulo temporal, se asocia con dificultades para aprender la información y posteriormente recuperarla (Dede et al., 2007; Stampfer, 2006).

Las asociaciones entre las medidas vasculares, pudo también depender del hecho que se midió la carótida izquierda, puede que la carótida derecha haya estado asociada a otras funciones.

Asociación entre marcadores vasculares y diagnósticos

Al analizar la interacción entre los marcadores vasculares y los grupos diagnósticos en cuanto al desempeño cognitivo se buscaba examinar si había diferencias entre los grupos diagnósticos, tomando en cuenta los factores vasculares y la cognición. Vale la pena recalcar que los análisis comparando entre grupos no arrojaron diferencias significativas para las enfermedades crónicas. Esto sustenta que la asociación de nuestras variables estudiadas no depende de las enfermedades.

Cuando se toman en cuenta los diagnósticos, sin deterioro cognitivo, DCL y EA, los resultados arrojan que 1) No se encontró una interacción significativa entre IMT y diagnósticos para ninguno de los dominios cognitivos; y 2) No se encontró una interacción significativa entre estenosis y diagnósticos para ninguno de los dominios cognitivos; en el dominio visuoperceptivo se encontró una tendencia.

Las hipótesis planteadas sobre el efecto de IMT y la estenosis carotídea no pudieron ser comprobadas. La hipótesis con referencia al IMT planteaba que: *Si tal como señala la literatura, el IMT está asociado a los diferentes grupos diagnósticos como un marcador temprano de deterioro cognitivo, entonces los sujetos con un IMT >0.9mm tendrán una peor ejecución que los sujetos con IMT <0.9mm en cada grupo diagnóstico.*

La hipótesis con referencia a la estenosis carotídea planteaba que: *Si tal y como lo han demostrado algunos autores y la estenosis está asociada a los grupos diagnósticos como un marcador temprano de deterioro cognitivo, entonces los sujetos con estenosis tendrán una peor ejecución que los sujetos sin estenosis en cada grupo diagnóstico.*

La falta de interacción entre estas variables implica que el desempeño cognitivo de los grupos en los distintos dominios cognitivos no están determinados por la presencia o ausencia de estenosis y por valores anormales de IMT. Esto implica que no existen efectos distintos del IMT en los grupos diagnósticos. Asimismo no existen efectos distintos de los grupos diagnósticos en los grupos de IMT. Ambas medidas son marcadores de aterosclerosis. La literatura señala que la enfermedad arterioesclerótica carotídea puede tener un rol determinante en el desempeño cognitivo de sujetos normales y con deterioro leve (Johnston et al., 2004; Mauro Silvestrini et al., 2009). Esto no fue consistente con nuestros hallazgos. Sin embargo, aunque los diagnósticos como tal no estuvieron asociados a las medidas vasculares, el análisis de estos marcadores había determinado que tener estenosis carotídea y el IMT $>.09\text{mm}$ estaba relacionado con una peor ejecución en múltiples dominios. Si se observan la cantidad de sujetos en cada grupo se puede notar que hay más sujetos en el grupo de IMT $>.09\text{mm}$ que tienen DCL y EA y esta diferencia fue significativa en nuestros análisis. Esto puede sugerir como lo han propuesto múltiples estudios que los mecanismos patológicos vasculares, en este caso asociados a la aterosclerosis y HTA, están más presentes en EA que en los sujetos sin demencia. En cuanto a los sujetos con DCL, vale la pena recalcar que se observó un porcentaje mayor de sujetos con IMT $>.09\text{mm}$ en este grupo. Lo mismo ocurre con la estenosis, aunque esta no fue significativa entre los grupos. Hay más sujetos con estenosis en los grupos con DCL y EA.

Estudios longitudinales han estudiado cómo la presencia de IMT y/o estenosis en los grupos, control y DCL predicen EA. En un estudio se encontró que la estenosis predice la progresión a la demencia (Li et al., 2012) y que el puntaje del MMSE, como prueba para medir la cognición global, estuvo además asociado con lesiones en la sustancia blanca. Siguiendo esta línea, otro estudio (Silvestrini et al., 2011) encontró que la estenosis carotídea es un marcador de un deterioro acelerado en EA. En múltiples estudios se ha determinado que los marcadores relacionados a la aterosclerosis son predictores de un deterioro cognitivo y pueden ayudar a predecir la conversión a la EA (Buratti et al., 2015; Naranjoa et al., 2015; Silvestrini et al., 2012).

Un estudio que incluyó sujetos control y con DCL amnésico, encontró que IMT predijo el cambio en memoria verbal a corto y largo plazo, fluidez semántica (Naranjoa et al., 2015). Otra investigación manifestó una asociación entre los cambios en las paredes de la carótida y el deterioro cognitivo (Mauro Silvestrini et al., 2009). En este estudio se tomó las puntuaciones de MMSE como la variable dependiente y se encontró que el IMT predijo el cambio en la puntuación de la prueba. En un estudio que buscaba determinar los factores de riesgo en la conversión de DCL a EA, se determinó que el IMT además de otros marcadores vasculares permitió predecir la progresión en 70% de los sujetos (Buratti et al., 2015).

La presente investigación tuvo resultados distintos a los estudios previamente mencionados. Es posible que el tamaño de la muestra haya afectado los resultados. Se debe tomar en cuenta que al dividir a los sujetos en grupos diagnósticos, la cantidad de sujetos en los grupos se redujo (i.e. EA en el grupo $IMT > 0.9\text{mm}$, solo contaba con dos observaciones).

En el DCL y en EA uno de los biomarcadores más estudiado es la atrofia de diversas estructuras. La evidencia muestra asociaciones entre los factores vasculares, un IMT >0.9 mm y la presencia de estenosis, y los déficits en la memoria y otras funciones cognitivas. Esto está asociado a patologías como la atrofia cerebral (Appelman et al., 2009; Meyer et al., 2002; Nagai, Hoshide, Ishikawa, Shimada, & Kario, 2008; Thong et al., 2013). Sin embargo, en el presente estudio no se encontró que en los grupos DCL y EA los marcadores vasculares se asocien a los déficits en la memoria. La atrofia hipocampal, por ejemplo, provoca que la codificación de los elementos en las pruebas cognitivas se altere ocasionando que el aprendizaje se vea afectado y por ende la consolidación de la información (Garrido et al., 2002; McDonald et al., 2012; Moretti, 2015). Además de la atrofia hipocampal, las lesiones de la sustancia blanca pueden estar relacionadas con la desconexión entre regiones, dificultando que la información se almacene, consolide y organice (Haley et al., 2007). Se ha determinado que las lesiones en sustancia blanca tienen una prevalencia de 29% a 100% en EA (Xiong & Mok, 2011). Los estudios con tensor de difusión evidencian daños en la sustancia blanca en DCL. En algunos estudios, se ha observado que la patología y déficits cognitivos relacionados a las lesiones en sustancia blanca corresponden a la EA. En EA y DCL se ha visto alteración de sustancia blanca en las cortezas parietal, frontal y temporal (Shim, Yoon, & Shon, 2008; Stahl et al., 2007) (De Medina et al., 2006). Además estudios muestran que tanto en DCL como en EA el daño en la sustancia blanca está relacionado a déficits cognitivos específicos (Garolera et al., 2010). Existe evidencia que el daño en sustancia blanca puede verse hasta 10 años antes de la aparición de los síntomas, indicando que esta patología puede ser un buen predictor de EA (Mortamais, Artero, & Ritchie, 2013).

Otros estudios que han tomado en cuenta distintas medidas de la carótida como la pulsatilidad y el endurecimiento de las arterias también han encontrado asociación entre estas medidas y el estado cognitivo de sujetos normales con deterioro y con EA (Hanon et al., 2005; Waldstein et al., 2008; Zeki Al Hazzouri et al., 2013). En un estudio (Nation et al. 2010), la pulsatilidad estuvo asociada particularmente con el lenguaje además de la cognición global. No se encontraron asociaciones con la atención, FFEE procesamiento visuoespacial, memoria ni velocidad de procesamiento. Estos hallazgos están en consonancia con los nuestros, en los que el lenguaje es el dominio cognitivo asociado a la estenosis. Además estudios que han medido otros factores de riesgo vasculares como la HTA, han establecido que los efectos negativos de la HTA sean más prominentes en las FFEE, específicamente en la flexibilidad cognitiva y la memoria de trabajo (Raz et al., 2003). Otros estudios que midieron la HTA, encontraron que una presión sistólica elevada estaba relacionada con peor desempeño en tareas de memoria (Oberlin et al. 2015; Yaffe et al. 2014) y en atención (Yaffe et al. 2014). En conjunto, la evidencia apunta a que el estudio de otros factores de riesgo vascular y su efecto sobre la cognición es una línea de investigación prometedora.

FACTOR DE RIESGO GENÉTICO APOE4

En la presente muestra, la distribución del genotipo ApoE4 entre los grupos diagnósticos corresponde al de otros estudios (Arboleda et al., 2001; Viticchi et al., 2014; Ward, Arrighi, Michels, & Cedarbaum, 2012). El siguiente paso era determinar si al igual que en otros grupos, ApoE4 estaba asociado con los déficits cognitivos y en cuáles dominios podía verse esa asociación.

El presente estudio señala que la expresión de ApoE4 tiene un efecto en distintos componentes de la cognición lo que indica que está asociado al deterioro de las funciones cognitivas emergente en DCL y EA. La importancia de la combinación de los marcadores genéticos y neuropsicológicos ya se ha puesto en evidencia en otros estudios (Reitz & Mayeux, 2010; Mayeux et al., 1998).

Asociación de ApoE y dominios cognitivos

Uno de los objetivos específicos planteados fue determinar si ApoE4 estaba asociado a los distintos dominios cognitivos en nuestra muestra. Como hipótesis se planteó: *Si tal como lo indican diversos estudios, la presencia de ApoE4 se considera un biomarcador de la EA en la población panameña, entonces este marcador estará asociado a un peor desempeño en las pruebas cognitivas y a los dominios de cognición global, lenguaje, aprendizaje y memoria, atención, visuopercepción y funciones ejecutivas, para cada grupo diagnóstico.* La hipótesis fue parcialmente comprobada.

En este apartado se discutirá primeramente el efecto de ApoE4 como una covariable en las pruebas neuropsicológicas y asociado a los dominios cognitivos. Posteriormente, se discutirán los hallazgos cuando se relaciona ApoE4 a los grupos diagnósticos y finalmente se comentará acerca del efecto de incorporar ApoE4 como covariable al estudio de los marcadores vasculares.

Inicialmente, se analizó ApoE4 tomando en cuenta dos grupos, los que tenían por lo menos un alelo E4 de ApoE y los que no tenían la copia. Este análisis de ApoE4 encontró que: 1) la presencia de ApoE4 estuvo asociada a un peor rendimiento en el dominio de cognición global, capacidades visuoperceptivas, aprendizaje y memoria, y función ejecutiva, lo cual comprueba parte de la hipótesis planteada.

Los resultados de la asociación entre ApoE4 y los dominios cognitivos señalan que al no tomar en cuenta el diagnóstico, ApoE4 tiene una implicación en la mayoría de los dominios. Diversos estudios corroboran los resultados del presente estudio. Dos metaanálisis realizados llegaron a la conclusión que ApoE4 está asociado a la memoria episódica, las FFEE, la velocidad de procesamiento y la cognición global, sin embargo no se encontraron asociaciones con el lenguaje, las capacidades visuoperceptivas y la atención (Wisdom, Callahan, & Hawkins, 2011). A diferencia de estos hallazgos, en nuestro estudio se si se encontraron diferencias entre los grupos en las capacidades visuoperceptivas. Esto puede estar asociado al efecto reportado de ApoE4 sobre las estructuras y redes involucradas en los procesos visuoperceptivos como las redes fronto parietales (Perry, Watson, & Hodges, 2000).

Aunque en este primer análisis no se había tomado en cuenta los diagnósticos, en la muestra presente, ApoE4 estuvo asociado a un peor desempeño en varios dominios cognitivos. Además el porcentaje de sujetos con ApoE4 es más elevado en los grupos DCL y EA que en control. Estos resultados pueden sugerir que el ApoE4 puede estar implicado en mecanismos ineficientes de actividad neuronal y plasticidad que tengan que ver con estas funciones (Greenwood et al., 2005).

En los análisis de ANCOVA incorporar ApoE4 como una covariable arrojó resultados interesantes. Se constató que ApoE4 tuvo un efecto en la fluidez semántica. Los sujetos con DCL y EA produjeron menos palabras en la categoría de animales. Estudios que han analizado el impacto del ApoE4 en el lenguaje han determinado que la fluidez semántica en combinación con ApoE4 predicen mejor el deterioro cognitivo (Hantke et al., 2013). Otra investigación sobre la fluidez semántica encontró que los sujetos con ApoE4 generaron menos elementos y se les dificultó armar

categorías semánticas (Rosen et al., 2005). Aunque en el presente estudio incorporar ApoE4 como una covariable señaló diferencias importantes, cuando se analizó el efecto de ApoE4 sobre el dominio de lenguaje, no se encontró diferencias entre el grupo sin ApoE4 y el grupo con el alelo.

Existe una discrepancia en cuanto a la relación del ApoE4 y la memoria. Algunos estudios señalan un efecto de ApoE4 sobre la memoria (Bondi, Salmon, Galasko, Thomas, & Thal, 1999; Caselli et al., 2014b; Hofer 2002; Hirono et al 2003; Baxter 2003; Blair 2005; Mayeux, Small, Tang, Tycko, & Stern, 2001). Un estudio reciente (Kobylecki et al., 2017), encontró que las personas portadoras del gen ApoE4 tenía un desempeño menor en tareas de memoria episódica. Otro estudio que solo tomó la medida de memoria del MMSE encontró una asociación entre ApoE4 y memoria (Quintino-Santos et al., 2015). Otra investigación encontró una asociación con la memoria inmediata (Turana, Suzy Handajani, & Widjaja, 2015). En el presente estudio hubo una asociación de ApoE4 con el dominio de aprendizaje y memoria. Otras investigaciones evidencian que no hay asociación entre ApoE4 y la memoria (Luck et al., 2014; Fiocco et al 2008; Bunce et al. 2014; Raz et al 2009). Incluso un estudio (Mondadori et al., 2007) encontró que ApoE4 estaba asociado a mejor rendimiento en la memoria episódica. Una posible explicación para la asociación de ApoE4 con la memoria, es que ApoE4 interviene con los mecanismos patológicos de la enfermedad afectando a estructuras que tienen que ver con la memoria con redes parietotemporales y con el hipocampo (Schroeter, Stein, Maslowski, & Neumann, 2009). Estudios han demostrado que en sujetos con el alelo $\epsilon 4$, la función cognitiva está disminuida, además hay presencia de atrofia hipocámpal y en la amígdala (Honea et al., 2009). Incluso en estudios básicos se ha reportado que ApoE4 estimula la producción de $A\beta 1-42$ y tau hiperfosforilada en regiones hipocámpales CA1, CA3 y reduce la producción de un transportador dopaminérgico presináptico como el Vglut. Esta

patología puede estar asociada con las alteraciones de la memoria (Liraz, Boehm-Cagan, & Michaelson, 2013).

En cuanto a la atención, en el presente estudio, no se encontró un efecto de ApoE4 sobre el dominio. Este hallazgo no es consistente con resultados encontrados en otros estudios, en los que ApoE4 tuvo un efecto sobre la atención (Greenwood, Lambert, Sunderland, & Parasuraman, 2005; Hantke et al., 2013). En un estudio (Rosen et al. 2002) se constató que los sujetos con ApoE4 puntuaron menos en tareas que tenían que ver con la amplitud atencional. Otro estudio identificó que la redirección de la atención visuoespacial y el efecto de la atención en la memoria de trabajo estaban asociados a ApoE4 (Greenwood et al., 2005). El hecho de que en nuestro estudio no se encontraron diferencias en cuanto a la atención puede sugerir que hay mayor influencia de ApoE4 en sistemas con mayor implicación ejecutiva.

Por otro lado, los hallazgos del presente estudio sobre el ApoE4 y las FFEE son consistentes con los resultados del estudio de Luck et al (Luck et al., 2014). En esta investigación se encontró un efecto de por lo menos una copia de ApoE4 en el TMTB (prueba que utilizan como medida para las FFEE), lo cual coincide con los resultados de este estudio, ya que se ha incorporado el TMTB como una medida de FFEE.

Esto puede estar asociado a la noción que otros investigadores ya habían propuesto, que el ApoE4 se asocia a la disfunción ejecutiva, la cual se asocia a un riesgo de progresión a EA e incluso que un deterioro de las FFEE puede preceder o estar asociado con los déficits de la memoria (Carlson, Xue, Zhou, & Fried, 2009; Clark et al., 2012; Kirova, Bays, & Lagalwar, 2015). En el presente

estudio hubo una asociación de ApoE4 tanto en las medidas de aprendizaje y memoria como en FFEE. El ApoE4 puede tener implicación en las conexiones frontales afectando el funcionamiento ejecutivo y en estructuras temporales afectando la memoria (Luck et al., 2014).

Otro estudio que tomó en cuenta las FFEE, analizó el efecto de ApoE4 en respuesta a la inhibición y a la flexibilidad cognitiva (Wetter et al., 2005). En este estudio se compararon grupos con el alelo $\epsilon 4$ y sin el alelo y determinaron que en el grupo con ApoE4 había más variabilidad en cuanto a la cantidad de errores entre sujetos y los errores correlacionaban mejor con el estado cognitivo global. Estos resultados indicaron que los errores en respuesta a la inhibición y flexibilidad cognitiva pueden estar presentes en personas que están en riesgo de EA y puede estar asociado a una disfunción ejecutiva en EA preclínico (Wetter et al., 2005).

En la muestra del presente estudio, las medidas incluidas en el dominio de FFEE, tareas relacionadas a la inhibición y a la flexibilidad estuvieron asociadas a ApoE4. Se notó una diferencia entre el grupo EA y DCL y control y entre DCL y EA. Esto puede significar que en los sujetos con EA el ApoE4 ejerce mayor influencia en los déficits en el control inhibitorio. Este control puede estar asociados con un fallo en la influencia de arriba-abajo de redes fronto corticales en áreas límbicas y paralímbicas (Dalley, Everitt, & Robbins, 2011). Por otro lado, se ha evidenciado que el ApoE4 ejerce una influencia en las redes involucradas en los procesos atencionales y e inhibitorios que están moduladas por diferentes neurotransmisores como la dopamina y serotonina (Dalley et al., 2011).

En los resultados del presente estudio se manifestó que ApoE4 tuvo un efecto solo sobre el componente asociado a la memoria de trabajo, los dígitos inversos y no sobre el componente de la atención. Además algunos estudios (Kobylecki et al., 2017; Wolk & Dickerson, 2011) han encontrado que existe una disociación entre la memoria episódica y la memoria de trabajo. Algunos investigadores han reportado que sujetos con ApoE4 tuvieron un mejor desempeño en tareas de memoria de trabajo que los sujetos sin ApoE4 (Kobylecki et al., 2017). Otro estudio con hallazgos similares encontró que existe un desempeño parecido en tareas de memoria de trabajo en sujetos con EA sin la presencia de ApoE4 (Estévez-González et al., 2004). En una investigación que estudio a un grupo de afroamericanos, no se encontró un efecto de ApoE4 en la memoria de trabajo ni en la memoria semántica (L. L. Barnes et al., 2013).

Otros estudios encontraron que el ApoE4 tiene un efecto sobre la velocidad de procesamiento de la información (Dik et al., 2001; Tombaugh, 2004). Este resultado estuvo de acorde con los hallazgos del presente trabajo, cuando se incorporó a ApoE4 como una covariable. Se encontró un efecto de ApoE4 en las pruebas para medir velocidad de procesamiento como el TMTA y TMTB. Siguiendo esta línea, en un estudio se demostró que aparte de la edad, el ApoE4 es uno de los factores genéticos más asociados con la velocidad de procesamiento (Tombaugh, 2004). Otros investigadores determinaron que la velocidad de procesamiento del TMT correlacionaba con lesiones de la sustancia blanca en sujetos con el alelo 4 en ApoE4 (Luo et al., 2016).

Por otro lado al analizar la interacción entre ApoE4 y los diagnósticos, se buscaba ver como ApoE4 afecta o interactúa con los diagnósticos para cada grupo. Se encontró que la interacción entre ApoE4 y los grupos diagnósticos fue significativa solo en cognición global. En estudios

longitudinales se determinó que ApoE4 si está asociado a EA, en los dominios de atención, lenguaje, capacidades visuoespaciales y funciones ejecutivas (Smits et al., 2015). Otros estudios que han analizado el efecto de ApoE4 en los sujetos con DCL han determinado que este grupo tiene un perfil de funcionamiento parecido a EA. En el presente estudio el grupo de DCL y EA era distintos, lo cual puede indicar que tanto en las medidas cognitivas como con la presencia de ApoE4, el DCL se mantiene como una condición entre un estadio sin deterioro y EA.

Efecto de ApoE4 en la asociación entre marcadores vasculares y dominios cognitivos

En el presente trabajo, la incorporación de ApoE4 como una covariable en el análisis de los marcadores y los dominios cognitivos evidenció que 1) ApoE4 no tuvo ningún efecto en la asociación entre IMT y estenosis y los dominios cognitivos; y 2) ApoE4 no tuvo un efecto en la interacción entre diagnóstico e IMT y estenosis para ninguno de los dominios cognitivos. Estos resultados son consistentes con otros estudios (Chui et al. 2007) en los que tampoco se pudo determinar un efecto de ApoE4 sobre las medidas vasculares. Sin embargo en un estudio reciente se encontró que ApoE4 y una medida vascular, la HTA estuvo asociada a memoria episódica, vocabulario y cognición global (Andrews, Das, Anstey, & Easteal, 2015).

No se pudo comprobar la hipótesis del estudio: *Si tal como lo plantean los estudios el ApoE4 interrelacionado con los marcadores vasculares tienen un efecto sobre la cognición, entonces en la población panameña, el efecto del ApoE4 interactuará con los marcadores vasculares, IMT y estenosis y se evidenciará en un peor desempeño en las funciones cognitivas.*

Aunque se ha estudiado la presencia de ApoE4 en la relación entre el deterioro cognitivo y la enfermedad vascular, el alcance del efecto del gen en esta asociación no está claro (Bender & Raz, 2012). Se puede inferir que la afectación de funciones como la memoria y el lenguaje puede tener que ver con el efecto de ApoE4 en el volumen cerebral en regiones temporales y frontales (implicadas en ambas funciones) (Bartzokis et al. 2007; Espeseth et al. 2008; Honea, Vidoni, Harsha, & Burns 2009; Wishart et al. 2006). Por un lado, cambios en la presión arterial (que pudieran estar producidos por la estenosis o el IMT) pueden afectar el flujo sanguíneo e incrementar la atrofia cerebral. Se ha visto que estas alteraciones afectan las conexiones frontoestriatales asociadas con la habilidad para acceder y recuperar información semántica (Nation et al. 2010). Por otro lado, el ApoE4 puede interactuar con genes involucrados en la neurotransmisión (Espeseth et al., 2006). Hay amplia evidencia de que los efectos de ApoE4 sobre el cerebro están mediados por los factores de riesgo vascular (Tai et al., 2016). Esto puede explicar la implicación del ApoE4 en la relación entre estenosis y lenguaje. El ApoE4 modula la asociación entre factores de riesgo vasculares y algunos aspectos de la cognición como el lenguaje.

HALLAZGOS PRELIMINARES DEL ESTUDIO LONGITUDINAL

El objetivo principal del estudio longitudinal fue analizar las proteínas en sangre asociadas a la progresión a DCL y EA. La combinación de marcadores para estudiar los predictores de la enfermedad permite generar perfiles cognitivos que apoyan el establecimiento de diagnósticos tempranos y oportunos. Existe evidencia que los marcadores están asociados a un incremento en el riesgo de la demencia y que niveles elevados de las proteínas se encuentran presentes antes de los síntomas clínicos (Engelhart et al., 2004). El estudio de los marcadores en sangre es una línea de investigación relativamente nueva pero que ha crecido de manera exponencial en la última

década (Henriksen et al., 2014; Khan & Alkon, 2015; Saleem, Herrmann, Swardfager, Eisen, & Lanctot, 2015). Existe evidencia concreta de la potencialidad de los marcadores en LCR y aporte al diagnóstico y pronóstico de la EA (Ewers et al., 2015). La neuroimagen ha aportado datos valiosos en cuanto al estudio de los factores asociados a la progresión a EA (M. W. Weiner et al., 2012). Sin embargo, la literatura ha señalado que estos métodos tienen limitaciones en cuanto a su alcance y aplicación. La ventaja de utilizar los marcadores en sangre surge en función de su disponibilidad en el contexto clínico y en los estudios comunitarios (Henriksen et al., 2014). En cuanto a la investigación que estudia la asociación entre estos marcadores y los cambios en la cognición, pocos estudios se han llevado a cabo con población hispana fuera de E.E.U.U. (Edwards, Balldin, Hall, & O'Bryant, 2015). Los estudios que se han llevado a cabo en la región ALC han sido en población afroamericana del Caribe (Jordanova et al., 2007). A nuestro conocimiento este es el primer estudio en Panamá que estudia la asociación entre estas variables y la progresión a DCL y EA.

Los hallazgos del presente estudio determinaron que las proteínas IL-10 e IL-1 β estuvieron asociadas a un progreso de un estadio normal a DCL. Esto se ha reportado en otros estudios (Dursun et al., 2015; Fabrègue et al., 2016). Por otro lado se constató que la proteína A2M y TNF- α , estuvieron asociadas a un progreso de DCL a EA. Gran cantidad de estudios que han investigado el rol de las proteínas en sangre han encontrado esta asociación (Edwards, Balldin, Hall, & O'Bryant, 2014; O'Bryant et al., 2013). Las hipótesis 1 y 2 del estudio se han comprobado parcialmente.

Las medidas neuropsicológicas utilizadas para este trabajo han sido ampliamente estudiadas en el contexto de la EA (Luna-Lario et al., 2015) (Wolf & Dickerson, 2011; Ueda et al., 2002). En cuanto a los factores asociados al cambio en las pruebas neuropsicológicas, los resultados del presente trabajo demostraron que cuatro proteínas estuvieron asociadas al cambio en reloj, CRP, PPY, SAA y TARC. No se encontraron asociaciones entre las proteínas y el cambio en TMT ni en MMSE. La combinación de medidas cognitivas y marcadores en sangre se ha realizado en varios estudios (Edwards et al., 2015). La literatura señala que estos marcadores están asociados al deterioro cognitivo y a la EA. La proteína CRP está asociada con la presencia de ovillos neurofibrilares y placas seniles en tejido cerebral en EA (O'Bryant et al., 2014)(O'Bryant et al., 2013). Los niveles de PPY están aumentados en plasma y LCR en sujetos con EA y DCL (Soares et al., 2012). La asociación de la proteína SAA con el deterioro aún no está clara, sin embargo se han encontrado niveles elevados de plasma en enfermedad cardiovascular (Jordanova et al., 2007). La proteína TARC está involucrada en la respuesta inflamatoria y en la inducción de migración celular junto con otras proteínas forman un perfil de biomarcador que puede distinguir EA de controles (O'Bryant et al., 2014).

En un estudio (Edwards et al., 2014) que incluyó dos proteínas, IL-7 y TNF, se encontró que estas estuvieron asociadas a los valores del test del Reloj. Hallazgos similares se han obtenido con referencia a la proteína CRP. Un estudio determinó que valores elevados de la proteína estaban asociados a peor ejecución en las capacidades visuoespaciales (Noble et al., 2010). Otros estudios han demostrado la asociación entre CRP y un deterioro cognitivo (Weuve et al., 2006; Yaffe et al., 2003; Laurin et al 2009). Por otro lado en otros estudios (Dik et al., 2005; Wantanabe et al., 2016) se encontró que la proteína CRP estuvo asociado a un declive en la puntuación de MMSE.

Siguiendo esta línea un estudio encontró que niveles elevados de CRP estaban asociados con un peor deterioro en la cognición global y la función ejecutiva (Schram et al., 2007). Otros estudios han encontrado asociación entre la proteína PPY y el declive en varios dominios cognitivos, incluyendo el visuoespacial (Roberts et al., 2015). Además en varios estudios se ha determinado que la PPY está asociada a un deterioro cognitivo (Hu et al., 2012; Soares et al., 2012) y que los valores de PPY están más elevados en sujetos con DCL y EA en comparación a controles (Doecke et al., 2012). En cuanto a la proteína SAA, algunos estudios han encontrado una asociación con el deterioro de las funciones cognitivas (Trollor et al., 2012), mientras que otros estudios no han encontrado esta asociación (Jordanova et al., 2008).

Una posible explicación para la asociación entre el declive en las funciones cognitivas y la presencia de distintas proteínas en sangre es su implicación en los distintos mecanismos cerebrales. Por ejemplo, la literatura señala que la proteína PPY puede estar asociado a una alteración en la barrera hematoencefálica (Hu et al., 2012) ocasionando que se aumenten los niveles de PPY en la sangre y por ende alterando el funcionamiento de las diferentes estructuras cerebrales. Por otro lado, un incremento en la proteína PPY puede tener repercusiones en la absorción de los alimentos, y consecuentemente deficiencias de micronutrientes afectando el funcionamiento neural óptimo (Roberts et al., 2015).

Es necesario realizar estudios posteriores para asociar las diferentes proteínas del algoritmo establecido y la función cognitiva.

FORTALEZAS

A nuestro conocimiento, el presente estudio es el único en Panamá y uno de los únicos en la región ALC que se ha enfocado en la asociación entre distintos dominios cognitivos, marcadores vasculares y ApoE4. Una de las fortalezas del presente estudio es que examina las implicaciones de las alteraciones vasculares y el factor de riesgo genético en el funcionamiento cognitivo de los adultos mayores panameños. La relación entre estas variables se ha estudiado en otras poblaciones, sin embargo, a nuestro conocimiento, nunca antes se había descrito en nuestro país. La asociación entre estas medidas pone de manifiesto la posibilidad de incorporar marcadores (en base a su asociación con pruebas neuropsicológicas) a nivel de atención clínica y primaria para así contar con información valiosa adicional que colabore en establecer los factores de riesgo de deterioro cognitivo. Actualmente, ningún marcador biológico es utilizado para detectar individuos en riesgo de deterioro cognitivo.

Nuestro estudio cuenta con otras ventajas adicionales. Por primera vez en Panamá se realizó un estudio neuropsicológico en adultos mayores normales, con DCL y con EA. Aunque ya ha sido ampliamente estudiada en muchos otros países, la función cognitiva en panameños nunca antes se había examinado en el contexto de investigación.

Por otro lado, nuestro grupo ya ha establecido que el ApoE4 es un factor de riesgo para el desarrollo de la EA, por lo que su inclusión como marcador puede aportar información relevante. En este estudio se buscó establecer el rol de ApoE4 en los dominios cognitivos, en los marcadores vasculares y en la asociación entre estas variables.

Vale la pena destacar la homogeneidad de la muestra estudiada. Al analizar las variables sociodemográficas, se constató que los grupos diagnósticos eran similares en la mayoría de las características: sexo, años de educación, cantidad de enfermedades crónicas, presencia de estenosis, síntomas de depresión, estado de salud subjetiva y la presencia de por lo menos una copia de ApoE4. Se ha determinado que la edad y el sexo son los factores de riesgo que más predicen el IMT (Spence, 2004).

Este estudio abre la posibilidad de continuar estudiando la interacción entre los marcadores previamente mencionados y así poder determinar mejor su utilidad.

LIMITACIONES

Algunos de los resultados de este estudio pueden interpretarse en función de sus limitaciones. Por un lado, aunque el tamaño de la muestra que realizó la evaluación cognitiva permitió sacar conclusiones sobre la diferencia entre grupos, el número de sujetos con la medida de Doppler fue menor, especialmente cuando se dividieron los grupos por diagnóstico. En esta submuestra, el número de sujetos con EA era menor en comparación a los otros grupos, específicamente en las medidas de IMT de <0.9 mm y no estenosis, solo contábamos con dos observaciones, por lo que resulta difícil sacar inferencias sobre ese grupo.

Una de las limitaciones en cuanto al diagnóstico de la EA, evidente en este y otros estudios es que el diagnóstico clínico de la enfermedad tiene una exactitud de 70-90% (Korolev, Symonds, & Bozoki, 2016). El diagnóstico de DCL es aún más complejo ya que puede ser una condición de etiología mixta y estar influida por múltiples factores. Esto plantea una dificultad al analizar las

variables asociadas a la enfermedad y por ende limita el poder generar conclusiones acerca del rol de los distintos marcadores en el DCL y la EA.

Este estudio es de corte transversal por lo que los cambios en el tiempo solo pueden ser inferidos. Aunque se realizó un estudio longitudinal, en la línea base se contaba con tres medidas neuropsicológicas. Es posible que un estudio longitudinal en el que se incluyan múltiples medidas, y en el que se pueda medir la variabilidad arroje resultados más informativos en cuanto al de los diferentes marcadores utilizados.

DIRECCIONES FUTURAS

Una de las direcciones que puede tomar esta línea de investigación es la realización de estudios con una muestra mayor para poder estudiar subgrupos con mayor precisión. Además, se podría plantear la posibilidad de dar continuidad al estudio longitudinal para observar cuales factores están asociados a la progresión hacia una demencia. Otro posible enfoque puede ser la inclusión de otras medidas vasculares como la velocidad de la onda de pulso (Morovic et al., 2009), el índice de placa arterial (Buratti et al., 2015) y las medidas para las dos carótidas. Aunque la literatura señala que es la medida de la carótida izquierda la que aporta más información en cuanto a los factores de riesgo vasculares, se puede comparar con la derecha. En un futuro se podría replicar el estudio en sujetos con otro tipo de demencia, como la demencia vascular para obtener distintos perfiles de funcionamiento cognitivo.

En el futuro se contará con el análisis de todas las proteínas en sangre en COG 2, por lo que se podrá analizarlas transversalmente asociándola a todas las medidas neuropsicológicas y a los dominios cognitivos.

IMPLICACIONES DEL ESTUDIO EN LOS SISTEMAS DE SALUD

La relevancia del presente estudio radica en su aporte teórico y práctico. Establecer que existe una relación entre los distintos marcadores estudiados y la función cognitiva en adultos mayores panameños representa un paso importante para la utilización de medidas no invasivas y de fácil acceso en el diagnóstico temprano de la EA. Los hallazgos de este estudio colaboran en la premisa de que los factores vasculares, ApoE4 y las proteínas en sangre están relacionados al deterioro cognitivo, a su patología y a sus manifestaciones clínicas. Estar informado de la relación que se establece entre los marcadores vasculares y el deterioro en la cognición puede ayudar a los profesionales de la salud a ser más agresivos en su abordaje terapéutico para controlar mejor los factores de riesgo vasculares. Además los medicamentos que se puedan utilizar en etapas preclínicas de la enfermedad pueden tener una implicación en el retraso de los síntomas. La importancia del estudio neuropsicológico puede dar luces sobre cuáles son las pruebas más eficaces en diferenciar entre los distintos grupos y pueden servir como una base para realizar diagnósticos tempranos. Por otro lado, la información que aportan los biomarcadores en sangre asociados a la función cognitiva, permiten mejorar la exactitud de la identificación de DCL y EA en la población panameña.

Todos los marcadores estudiados en este trabajo son viables para ser utilizados en contextos clínicos y de atención primaria por lo que aportarían mucha información a los profesionales de la salud en la realización de diagnósticos y establecimiento de los factores de riesgo asociados al DCL y EA.

CAPÍTULO 7

CONCLUSIONES

Informes de diversas organizaciones internacionales indican que los individuos mayores de 60 años de edad son el grupo de mayor crecimiento en la tierra. A medida que la población envejece, incrementan las enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento, en particular al deterioro cognitivo y las demencias asociadas a la edad. La escasez de investigación en EA y DCL en muchos países latinoamericanos, incluyendo Panamá, clama estudios de diversas índoles para el entendimiento de estas condiciones. Es necesario contar con información actualizada y objetiva para así darle la importancia y consideración que requieren. A nivel de investigación y en el contexto clínico existe la necesidad de métodos con alta sensibilidad y especificidad para detectar DCL/EA en fases pre-clínicas que sean además costo-eficientes. Aunque existen pruebas que permiten valorar al individuo y determinar si tienen DCL o están en riesgo, aún se busca desarrollar métodos de evaluación breves con alta sensibilidad y especificidad, fáciles de usar y útiles en fases prodrómicas de la EA (Rabassa et al., 2011).

La alta prevalencia de EA y DCL requiere de pruebas sensibles, específicas, eficientes y accesibles para valorar y diagnosticar de forma temprana a sujetos en riesgo de desarrollar una EA, permitiendo intervenir oportunamente y otorgándole al individuo autonomía e independencia por el mayor tiempo posible.

Los marcadores vasculares, cognitivos y genéticos como ApoE4 son parte de la gama de marcadores no invasivos y fáciles de utilizar a nivel clínico y de atención primaria. Los biomarcadores tradicionales como los que se obtienen del LCR, la RM, SPECT y PET no han podido ser aplicados consistentemente en la atención clínica por lo que las investigaciones actuales se enfocan en estudiar marcadores que aporten beneficios al estudio del DCL y EA (Lista et al.,

2013). En la actualidad, en Latinoamérica hay pocos estudios que relacionan la función cognitiva con los marcadores vasculares, ApoE4 y los biomarcadores en sangre y en Panamá, nunca antes se habían estudiado estas variables.

En el presente estudio se exploró la asociación entre la función cognitiva, los marcadores vasculares y el ApoE4 en adultos mayores panameños controles, con DCL y con EA. Los principales hallazgos del estudio señalaron que:

1. Existe una diferencia en la ejecución en las pruebas neuropsicológicas cuando se comparan los tres grupos diagnósticos. Al combinar las pruebas para formar dominios cognitivos la diferencia entre los participantes es aún más clara. En la mayoría de los dominios, lenguaje, aprendizaje y memoria, atención y funciones ejecutivas se observa que los sujetos controles tienen una mejor ejecución que los sujetos con DCL y EA. Mientras que los sujetos con DCL tiene un mejor desempeño que los sujetos con EA en cognición global, lenguaje, visuopercepción, aprendizaje y memoria y atención.
2. Existe una asociación entre los marcadores vasculares IMT y estenosis y los dominios cognitivos. Los valores de IMT $>0.9\text{mm}$ estuvieron asociados a un peor desempeño en la memoria. La presencia de estenosis estuvo asociada a un peor desempeño en cognición global, capacidades visuoespaciales, memoria y FFEE.
3. No se encontró una interacción entre los marcadores vasculares y los grupos diagnósticos por dominio cognitivo. Esto indica que en la presente muestra, el desempeño cognitivo de los grupos diagnósticos en los distintos dominios cognitivos no están determinados por la presencia o ausencia de estenosis y por valores anormales de IMT.

4. Existe una asociación entre ApoE4 y los dominios cognitivos. La presencia de por lo menos una copia del alelo 4 de ApoE4 estuvo asociada a un peor desempeño en cognición global, capacidades visuoespaciales, aprendizaje y memoria y función ejecutiva.
5. Se encontró una interacción entre el ApoE4 y los grupos diagnósticos en cognición global.
6. El ApoE4 no tuvo un efecto en la asociación entre los marcadores vasculares y los dominios cognitivos cognición global, lenguaje, capacidades visuoespaciales, aprendizaje y memoria, atención ni función ejecutiva.

El estudio longitudinal que se incluyó en esta Tesis Doctoral hace referencia a una continuación de la investigación transversal que se realizó. Es un estudio en curso que investiga el valor diagnóstico de los biomarcadores en sangre en la EA. Se determinó un perfil de biomarcadores en sangre asociados a EA, basado en un algoritmo previamente obtenido. Nuestro grupo de investigación analiza los biomarcadores vasculares, genéticos y de sangre y su asociación con la función cognitiva. Sin embargo, en la actualidad contamos solo con los biomarcadores obtenidos del estudio de base por lo que no se han podido incluir en el análisis transversal. Dada la importancia que están teniendo a nivel internacional y en nuestros estudios, se decidió incluirlos para poder evidenciar los resultados preliminares de la investigación. En este estudio se incluyeron como factores asociados al cambio en tres medidas cognitivas y al progreso de DCL a EA. Esta investigación se realizó a una submuestra para la que contábamos con los biomarcadores al momento de realizar la Tesis.

En los análisis preliminares del estudio longitudinal se encontró que:

1. Las proteínas IL-10 e IL-1 β estuvieron asociadas a la progresión de control a DCL.
2. Las proteínas A2M y TNF- α estuvieron asociadas a la progresión de DCL a EA.

3. Las proteínas CRP, PPY, SAA y TARC estuvieron asociadas a un peor rendimiento en la prueba del Reloj. No se encontró asociaciones entre las proteínas y el cambio en MMSE ni en TMT.

En resumen, tanto en nuestro estudio principal como en el longitudinal se encontró que distintos marcadores vasculares, ApoE4 y proteínas en sangre están asociados a un peor rendimiento cognitivo. Los resultados encontrados apoyan la noción de que distintos marcadores pueden genera herramientas que colaboran en el diagnóstico temprano de la EA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abizanda, P., López-Jiménez, E., López-Ramos, B., Romero, L., Sánchez-Jurado, P. M., León, M., ... Martínez-Sánchez, E. (2009). Síntomas psicológicos y conductuales en deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer. *Revista Espanola de Geriatria Y Gerontologia*, 44(5), 238–243. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2009.03.018>
- Abraham, I. L., Holroyd, S., Snustad, D. G., Manning, C. A., Brashear, H. R., Diamond, P. T., & Thompson-Heisterman, A. A. (1994). Multidisciplinary assessment of patients with Alzheimer's disease. *The Nursing Clinics of North America*, 29(1), 113–128. Retrieved from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med3&NEWS=N&AN=8121815>
- Adler, G., Brassens, S., & Jajcevic, A. (2003). EEG coherence in Alzheimer's dementia. *Journal of Neural Transmission*, 110(9), 1051–1058. <https://doi.org/10.1007/s00702-003-0024-8>
- Aggarwal, N. T., Wilson, R. S., Beck, T. L., Bienias, J. L., & Bennett, D. A. (2005). Mild cognitive impairment in different functional domains and incident Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(11), 1479–1484. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.053561>
- Aisen, P. S. (2015). Cognitive/Clinical Endpoints for Pre-Dementia AD Trials. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 2(2), 82–84. <https://doi.org/10.14283/jpad.2015.62>
- Akiyama, H., Arai, T., Kondo, H., Tanno, E., Haga, C., & Ikeda, K. (2000). Cell mediators of inflammation in the Alzheimer disease brain. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 14 Suppl 1, S47–S53. <https://doi.org/10.1097/00002093-200000001-00008>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011a). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011b). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*,

- 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Alegret, M., Boada-Rovira, M., Vinyes-Junque, G., Valero, S., Espinosa, A., Hernandez, I., ... Tarraga, L. (2009). Detection of visuoperceptual deficits in preclinical and mild Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(7), 860–867. <https://doi.org/10.1080/13803390802595568>
- Alzheimer Association. (2016). 2016 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia 2016*, 12(4), 1–80. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.001>
- Alzheimers. (2016). Alzheimer's Statistics. Retrieved from <http://www.alzheimers.net/resources/alzheimers-statistics>
- Alzheimers Association, A. (2015). 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia*, 11(3), 459–509. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.02.003>
- Anchisi, D., Borroni, B., Franceschi, M., Kerrouche, N., Kalbe, E., Beuthien-Beumann, B., ... Perani, D. (2005). Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to alzheimer disease. *Archives Of Neurology*, 62(11), 1728–1733. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.11.1728>
- Andrews, S., Das, D., Anstey, K. J., & Easteal, S. (2015). Interactive effect of APOE genotype and blood pressure on cognitive decline: The PATH through life study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44(4), 1087–1098. <https://doi.org/10.3233/JAD-140630>
- Anstey, K. J., Cherbuin, N., Budge, M., & Young, J. (2011). Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: A meta-analysis of prospective studies. *Obesity Reviews*, 12(501). <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00825.x>
- Anstey, K. J., Lipnicki, D. M., & Low, L.-F. (2008). Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *The American Journal of Geriatric Psychiatry : Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 16(5), 343–54. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31816b72d4>
- Appelman, A. P. A., Vincken, K. L., Van Der Graaf, Y., Vlek, A. L. M., Witkamp, T. D., Mali, W. P. T. M., & Geerlings, M. I. (2009). White matter lesions and lacunar infarcts are independently and differently associated with brain atrophy: The SMART-MR study. *Cerebrovascular Diseases*, 29(1), 28–35. <https://doi.org/10.1159/000255971>
- Aragonès, G., Ferré, R., Plana, N., Merino, J., Girona, J., & Masana, L. (2011). FABP4, función endotelial y grosor de la íntima-media carotídeo en pacientes con riesgo cardiovascular.

- Clinica E Investigacion En Arteriosclerosis*, 23(5), 211–218.
<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2011.06.001>
- Arboleda, G. H., Yunis, J. J., Pardo, R., Gómez, C. M., Hedmont, D., Arango, G., & Arboleda, H. (2001). Apolipoprotein E genotyping in a sample of Colombian patients with Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 305(2), 135–138. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)01829-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(01)01829-8)
- Arbuthnott, K., & Frank, J. (2000). Trail Making Test, Part B as a Measure of Executive Control: Validation Using a Set-Switching Paradigm. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology (Neuropsychology, Development and Cognition: Section A)*, 22(4), 518–528. [https://doi.org/10.1076/1380-3395\(200008\)22:4;1-0;FT518](https://doi.org/10.1076/1380-3395(200008)22:4;1-0;FT518)
- Arendt, T. (2009). Synaptic degeneration in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0536-x>
- Arnáiz, E., & Almkvist, O. (2003). Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*, 179, 34–41. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.107.s179.7.x>
- Aronoff, J. M., Gonnerman, L. M., Almor, A., Arunachalam, S., Kempler, D., & Andersen, E. S. (2006). Information content versus relational knowledge: Semantic deficits in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 44(1), 21–35. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.04.014>
- Arteaga, M. G., Hospitalario, C., Pablo, S., Clave, P., Psiqui, A., Conductuales, A., & Sue, A. N. (2003). Alteraciones neuropsiquiátricas en la enfermedad de alzheimer., 1–6.
- Arvanitakis, Z., Capuano, A. W., Leurgans, S. E., Bennett, D. A., & Schneider, J. A. (2016). Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology*, 15(9), 934–943. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30029-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30029-1)
- Arvanitakis, Z., Leurgans, S. E., Barnes, L. L., Bennett, D. A., & Schneider, J. A. (2011). Microinfarct pathology, dementia, and cognitive systems. *Stroke*, 42(3), 722–727. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.595082>
- Ashendorf, L., Jefferson, A. L., O'Connor, M. K., Chaisson, C., Green, R. C., & Stern, R. A. (2008). Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(2), 129–137.

<https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.11.005>

- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. *Psychology of Learning and Motivation - Advances in Research and Theory*, 2(C), 89–195. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60422-3](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60422-3)
- Attems, J., Jellinger, K. A., & Lintner, F. (2005). Alzheimer's disease pathology influences severity and topographical distribution of cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathologica*, 110(3), 222–231. <https://doi.org/10.1007/s00401-005-1064-y>
- Auld, D. S., Kornecook, T. J., Bastianetto, S., & Quirion, R. (2002). Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid peptides, cognition, and treatment strategies. *Progress in Neurobiology*, 68(3), 209–245. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(02\)00079-5](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(02)00079-5)
- Aurtenetxe, S., Garc??a-Pacios, J., R??o, D. del, L??pez, M. E., Pineda-Pardo, J. A., Marcos, A., ... Maest??, F. (2016). Interference impacts working memory in mild cognitive impairment. *Frontiers in Neuroscience*, 10(OCT), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00443>
- Aziz, A.-L., Giusiano, B., Joubert, S., Duprat, L., Didic, M., Gueriot, C., ... Ceccaldi, M. (2017). Difference in imaging biomarkers of neurodegeneration between early and late-onset amnesic Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 54, 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.02.010>
- Babiloni, C., Frisoni, G. B., Pievani, M., Vecchio, F., Lizio, R., Buttiglione, M., ... Rossini, P. M. (2009). Hippocampal volume and cortical sources of EEG alpha rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *NeuroImage*, 44(1), 123–135. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.005>
- Bäckman, L., Ginovart, N., Dixon, R. A., Wahlin, T. B. R., Wahlin, Å., Halldin, C., & Farde, L. (2000). Age-related cognitive deficits mediated by changes in the striatal dopamine system. *American Journal of Psychiatry*, 157(4), 635–637. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.4.635>
- Bäckman, L., Jones, S., Berger, A.-K., Laukka, E. J., & Small, B. J. (2005). Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychology*, 19(4), 520–31. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.4.520>
- Bäckman, L., Jones, S., Berger, A. K., Laukka, E. J., & Small, B. J. (2004). Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer's disease. In *Journal of Internal Medicine* (Vol. 256, pp. 195–204). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01386.x>

- Backman, L., Nyberg, L., Lindenberger, U., Li, S.-C., & Farde, L. (2006). The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: current status and future prospects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(6), 791–807. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.06.005>
- Badia, X., Roset, M., Montserrat, S., Herdman, M., & Segura, A. (1999). La versión española del EuroQol: Descripción y aplicaciones. *Medicina Clinica*, 112(SUPPL. 1), 79–86.
- Bangen, K. J., Beiser, A., Delano-Wood, L., Nation, D. A., Lamar, M., Libon, D. J., ... Au, R. (2013). APOE genotype modifies the relationship between midlife vascular risk factors and later cognitive decline. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 22(8), 1361–1369. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.03.013>
- Baquero, M., Blasco, R., Campos-García, A., Garcés, M., Fages, E. M., & Andreu-Català, M. (2004). Estudio descriptivo de los trastornos conductuales en el deterioro cognitivo leve. *Revista de Neurologia*, 38(4), 323–326.
- Barnes, D. E., Cenzer, I. S., Yaffe, K., Ritchie, C. S., & Lee, S. J. (2014). A point-based tool to predict conversion from mild cognitive impairment to probable Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 10, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.12.014>
- Barnes, L. L., Arvanitakis, Z., Yu, L., Kelly, J., De Jager, P. L., & Bennett, D. A. (2013). Apolipoprotein e and change in episodic memory in blacks and whites. *Neuroepidemiology*, 40(3), 211–219. <https://doi.org/10.1159/000342778>
- Barthel, H., Gertz, H.-J., Dresel, S., Peters, O., Bartenstein, P., Buerger, K., ... Sabri, O. (2011). Cerebral amyloid- β PET with florbetaben (18F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study. *The Lancet Neurology*, 10(5), 424–435. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70077-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70077-1)
- Barulli, D., & Stern, Y. (2013). Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: Emerging concepts in cognitive reserve. *Trends in Cognitive Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.08.012>
- Beach, T. G., Monsell, S. E., Phillips, L. E., & Kukull, W. (2012). Accuracy of the Clinical Diagnosis of Alzheimer Disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005–2010. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 71(4), 266–273. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31824b211b>
- Bélanger, S., & Belleville, S. (2009). Semantic inhibition impairment in mild cognitive

- impairment: a distinctive feature of upcoming cognitive decline? *Neuropsychology*, 23(5), 592–606. <https://doi.org/10.1037/a0016152>
- Belleville, S., Chertkow, H., & Gauthier, S. (2007). Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 21(4), 458–469. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.21.4.458>
- Belleville, S., Chertkow, H., & Gauthier, S. (2007). Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 21(4), 458–469. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.21.4.458>
- Bender, A. R., & Raz, N. (2012). Age-related differences in memory and executive functions in healthy APOE varepsilon4 carriers: the contribution of individual differences in prefrontal volumes and systolic blood pressure. *Neuropsychologia*, 50(5), 704–714. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.12.025>
- Bendlin, B. B., Carlsson, C. M., Gleason, C. E., Johnson, S. C., Sodhi, A., Gallagher, C. L., ... Asthana, S. (2010). Midlife predictors of Alzheimer's disease. *Maturitas*. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.12.014>
- Bermejo-Pareja, F., Benito-León, J., Louis, E. D., Trincado, R., Carro, E., Villarejo, A., & de la Cámara, A. G. (2010). Risk of incident dementia in drug-untreated arterial hypertension: a population-based study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 22(3), 949–58. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-101110>
- Biessels, G. J., Staekenborg, S., Brunner, E., Brayne, C., & Scheltens, P. (2006). Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *The Lancet. Neurology*, 5(1), 64–74. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70284-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70284-2)
- Blasko, I., Veerhuis, R., Stampfer-Kountchev, M., Saurwein-Teissl, M., Eikelenboom, P., & Grubeck-Loebenstein, B. (2000). Costimulatory effects of interferon-gamma and interleukin-1beta or tumor necrosis factor alpha on the synthesis of Abeta1-40 and Abeta1-42 by human astrocytes. *Neurobiology of Disease*, 7(6 Pt B), 682–9. <https://doi.org/10.1006/nbdi.2000.0321>
- Blesa, R., Pujol, M., & Aguilar, M. (2001). Clinical Validity of the "Mini-Mental State" for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*, 39, 1150–1157.
- Block, M. L., Zecca, L., & Hong, J. S. (2007). Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci*, 8(1), 57–69. <https://doi.org/10.1038/nrn2038>

- Bombois, S., Campion, D., Hannequin, D., Delmaire, C., Lehericy, S., Wallon, D., ... Pasquier, F. (2011). How prevalent are vascular lesions among early-onset Alzheimer's patients? *Alzheimer's and Dementia*, 7(4), S130–S131. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.343>
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., Jak, A. J., Clark, L. R., Delano-Wood, L., McDonald, C. R., ... Salmon, D. P. (2014). Neuropsychological Criteria for Mild Cognitive Impairment Improves Diagnostic Precision, Biomarker Associations, and Progression Rates. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(1), 275–289. <https://doi.org/10.3233/JAD-140276>
- Bondi, M. W., Salmon, D. P., Galasko, D., Thomas, R. G., & Thal, L. J. (1999). Neuropsychological function and apolipoprotein E genotype in the preclinical detection of Alzheimer's disease. *Psychol Aging*, 14(2), 295–303. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10403716>
- Bonekamp, D., Yassa, M. A., Munro, C. A., Geckle, R. J., Yousem, D. M., Barker, P. B., ... Horská, A. (2010). Gray matter in amnesic mild cognitive impairment: voxel-based morphometry. *Neuroreport*, 21(4), 259–63. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328335642a>
- Bossù, P., Ciaramella, A., Salani, F., Vanni, D., Palladino, I., Caltagirone, C., & Scapigliati, G. (2010). Interleukin-18, from neuroinflammation to Alzheimer's disease. *Current Pharmaceutical Design*, 16(38), 4213–4224. <https://doi.org/10.2174/138161210794519147>
- Bots, M. L., Hofman, A., & Grobbee, D. E. (1994). Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 14(12), 1885–1891. <https://doi.org/10.1161/01.atv.14.12.1885>
- Bots, M. L., van Swieten, J. C., Breteler, M. M., de Jong, P. T., van Gijn, J., Hofman, a, & Grobbee, D. E. (1993). Cerebral white matter lesions and atherosclerosis in the Rotterdam Study. *Lancet*, 341, 1232–1237. [https://doi.org/0140-6736\(93\)91144-B](https://doi.org/0140-6736(93)91144-B) [pii]
- Boyle, P. a, Malloy, P. F., Salloway, S., Cahn-Weiner, D. a, Cohen, R., & Cummings, J. L. (2003). Executive dysfunction and apathy predict functional impairment in Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry : Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 11(2), 214–21. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12611751>
- Braak, H., & Braak, E. (1997). Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age

- categories. *Neurobiology of Aging*, 18(4), 351–357. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(97\)00056-0](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(97)00056-0)
- Braak, H., Thal, D. R., Ghebremedhin, E., Del Tredici, K., Nelson, P., Braak, H., ... Lee, V. (2011). Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 70(11), 960–9. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e318232a379>
- Brandt, J., Aretouli, E., Neijstrom, E., Samek, J., Manning, K., Albert, M. S., & Bandeen-Roche, K. (2009). Selectivity of executive function deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 23(5), 607–18. <https://doi.org/10.1037/a0015851>
- Breteler, M. M. . (2000). Vascular risk factors for Alzheimer’s disease: *Neurobiology of Aging*, 21(2), 153–160. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(99\)00110-4](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(99)00110-4)
- Brosseron, F., Krauthausen, M., Kummer, M., & Heneka, M. T. (2014). Body Fluid Cytokine Levels in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease: a Comparative Overview. *Molecular Neurobiology*, 50(2). <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8657-1>
- Brouwers, P., Cox, C., Martin, A., Chase, T., & Fedio, P. (1984). Differential perceptual-spatial impairment in Huntington’s and Alzheimer’s dementias. *Archives of Neurology*, 41(10), 1073–1076.
- Brundel, M., de Bresser, J., van Dillen, J. J., Kappelle, L. J., & Biessels, G. J. (2012). Cerebral microinfarcts: a systematic review of neuropathological studies. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism : Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 32(3), 425–36. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.200>
- Burger, K., Ernst, A., Ewers, M., Uspenskaya, O., Omerovic, M., Morgenthaler, N. G., ... Hampel, H. (2009). Blood-Based Microcirculation Markers in Alzheimer’s Disease- Diagnostic Value of Midregional Pro-atrial Natriuretic Peptide/C-terminal Endothelin-1 Precursor Fragment Ratio. *Biological Psychiatry*, 65(11), 979–984. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.01.032>
- Buratti, L., Balestrini, S., Altamura, C., Viticchi, G., Falsetti, L., Luzzi, S., ... Silvestrini, M. (2015). Markers for the Risk of Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer’s Disease. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 45(3), 883–890. <https://doi.org/10.3233/JAD-143135>
- Burke, S. N., & Barnes, C. A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nature Reviews*.

- Neuroscience*, 7(1), 30–40. <https://doi.org/10.1038/nrn1809>
- Buschke, H., Mowrey, W. B., Ramratan, W. S., Zimmerman, M. E., Loewenstein, D. A., Katz, M. J., & Lipton, R. B. (2016). Memory Binding Test Distinguishes Amnestic Mild Cognitive Impairment and Dementia from Cognitively Normal Elderly. *Archives of Clinical Neuropsychology*, (Mci). <https://doi.org/10.1093/arclin/acw083>
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and Aging*, 17(1), 85–100.
- Cai, Z., Hussain, M. D., & Yan, L.-J. (2014). Microglia, neuroinflammation, and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease. *International Journal of Neuroscience*, 124(5), 307–321. <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.833510>
- Caine, D., & Hodges, J. R. (2001). Heterogeneity of semantic and visuospatial deficits in early Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 15(2), 155–164. <https://doi.org/10.1037//0894-4105.15.2.155>
- Canobbio, I., Abubaker, A. A., Visconte, C., Torti, M., & Pula, G. (2015). Role of amyloid peptides in vascular dysfunction and platelet dysregulation in Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci*, 9(March), 65. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00065>
- Carlson, M. C., Xue, Q. L., Zhou, J., & Fried, L. P. (2009). Executive decline and dysfunction precedes declines in memory: The Women's Health and Aging Study II. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 64(1), 110–117. <https://doi.org/10.1093/gerona/gln008>
- Carnero-Pardo, C. (2014). ¿Es hora de jubilar al Mini-Mental? *Neurologia*, 29(8), 473–481. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2013.07.003>
- Caselli, R. J., Locke, D. E. C., Dueck, A. C., Knopman, D. S., Woodruff, B. K., Hoffman-Snyder, C., ... Reiman, E. M. (2014). The neuropsychology of normal aging and preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 10(1), 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.01.004>
- Caterini, F., Della Sala, S., Spinnler, H., Stangalino, C., & Tumbull, O. H. (2002). Object recognition and object orientation in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 16(2), 146–155.
- Cerami, C., Della Rosa, P. A., Magnani, G., Santangelo, R., Marcone, A., Cappa, S. F., & Perani, D. (2015). Brain metabolic maps in Mild Cognitive Impairment predict heterogeneity of progression to dementia. *NeuroImage: Clinical*, 7, 187–194.

<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.12.004>

- Cerami, C., Dubois, B., Boccardi, M., Monsch, A. U., Demonet, J. F., & Cappa, S. F. (2017). Clinical validity of delayed recall tests as a gateway biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiology of Aging*, *52*, 153–166. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.03.034>
- Chain, S., Luciardi, H. L., Feldman, G., & Valberdi, A. (2005). El espesor íntima-media carotídeo, un marcador de aterosclerosis subclínica y riesgo cardiovascular. Importancia de su valoración y dificultades en su interpretación. *Federación Argentina de Cardiología*, *1*(34), 392–402.
- Chang, X., Zhou, H., Lei, C., Wu, B., Chen, Y., Hao, Z., ... Liu, M. (2013). Association between asymptomatic carotid stenosis and cognitive function: A systematic review. *J Neurol Sci*, *37*, 1493–1499. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.05.011>
- Chapman, R. M., Mapstone, M., Porsteinsson, A. P., Gardner, M. N., John, W., Degrush, E., ... Guillily, M. D. (2011). Testing Improved by Multivariate Analyses, *32*(8), 793–808. <https://doi.org/10.1080/13803390903540315>.Diagnosis
- Chau, S. A., Herrmann, N., Sherman, C., Chung, J., Eizenman, M., Kiss, A., & Lanctôt, K. L. (2016). Visual Selective Attention Toward Novel Stimuli Predicts Cognitive Decline in Alzheimer's Disease Patients. *Journal of Alzheimer's Disease*, *55*(4), 1339–1349. <https://doi.org/10.3233/JAD-160641>
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S. H., Cauley, J. A., DeKosky, S. T., & Ganguli, M. (2000a). Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*, *55*(12), 1847–1853.
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S. H., Cauley, J. a, DeKosky, S. T., & Ganguli, M. (2000b). Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*, *55*(12), 1847–1853. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.1.163>
- Cheng, D., Noble, J., Tang, M. X., Schupf, N., Mayeux, R., & Luchsinger, J. A. (2011). Type 2 diabetes and late-onset Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *31*(6), 424–430. <https://doi.org/10.1159/000324134>
- Cheng, Y., Wang, Y. J., Yan, J. C., Zhou, R., & Zhou, H. D. (2013). Effects of carotid artery stenting on cognitive function in patients with mild cognitive impairment and carotid stenosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *5*(4), 1019–1024.

<https://doi.org/10.3892/etm.2013.954>

- Cherry, B. J., Adamson, M., Duclos, A., & Hellige, J. B. (2005). Aging and Individual Variation in Interhemispheric Collaboration and Hemispheric Asymmetry. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *12*(4), 316–339. <https://doi.org/10.1080/138255890968312>
- Chertkow, H., Feldman, H. H., Jacova, C., & Massoud, F. (2013a). Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia, *5*(Suppl 1), 1–8.
- Chertkow, H., Feldman, H. H., Jacova, C., & Massoud, F. (2013b). Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia. *Alzheimer's Research & Therapy*, *5*(Suppl 1), S2. <https://doi.org/10.1186/alzrt198>
- Chételat, G., Desgranges, B., de la Sayette, V., Viader, F., Eustache, F., & Baron, J. C. (2003). Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology*, *60*, 1374–1377. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000055847.17752.E6>
- Chiu, M.-J., Fan, L.-Y., Chen, T.-F., Chen, Y.-F., Chieh, J.-J., & Horng, H.-E. (2017). Plasma Tau Levels in Cognitively Normal Middle-Aged and Older Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *9*(March), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00051>
- Christensen, H. (2001). What cognitive changes can be expected with normal ageing? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *35*(6), 768–775. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2001.00966.x>
- Clark, L. R., Schiehser, D. M., Weissberger, G. H., Salmon, D. P., Delis, D. C., & Bondi, M. W. (2012). Specific measures of executive function predict cognitive decline in older adults. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *18*(1), 118–27. <https://doi.org/10.1017/S1355617711001524>
- Cloutier, S., Chertkow, H., Kergoat, M. J., Gauthier, S., & Belleville, S. (2015). Patterns of cognitive decline prior to dementia in persons with mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, *47*(4), 901–913. <https://doi.org/10.3233/JAD-142910>
- Cohen, R. A., Poppas, A., Forman, D. E., Hoth, K. F., Andreana, P., Gunstad, J., ... Gerhard-herman, M. (2009). Disease in the Elderly, *31*(1), 96–110. <https://doi.org/10.1080/13803390802014594>. Vascular
- Collie, A., & Maruff, P. (2000). The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild

- cognitive impairment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
[https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(00\)00012-9](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(00)00012-9)
- Corcoran, C., Pieper, C., Zandi, P., Norton, M. C., Welsh-Bohmer, K., Breitner, J. C. S., ... Tschanz, J. T. (2010). Predictors of decline in Alzheimer's: A joint analysis of cognitive, functional, and neuropsychiatric symptom change in the Cache County Dementia Progression Study. *Alzheimer's & Dementia*, 6(4), S345. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.05.1155>
- Corder, E. H., Saunders, a M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., ... Pericak-Vance, M. a. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science (New York, N.Y.)*, 261(5123), 921–923. <https://doi.org/10.1126/science.8346443>
- Cukierman, T., Gerstein, H. C., & Williamson, J. D. (2005). Cognitive decline and dementia in diabetes - Systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0023-4>
- Dalley, J. W., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2011). Impulsivity, Compulsivity, and Top-Down Cognitive Control. *Neuron*. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.01.020>
- Daum, I., Riesch, G., Sartori, G., & Birbaumer, N. (1996). Semantic memory impairment in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18(5), 648–65. <https://doi.org/10.1080/01688639608408289>
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 18(5), 1201–1209. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm155>
- de Frias, C. M., Dixon, R. a, & Strauss, E. (2009). Characterizing executive functioning in older special populations: from cognitively elite to cognitively impaired. *Neuropsychology*, 23(6), 778–791. <https://doi.org/10.1037/a0016743>
- De La Torre, J. C. (2008). Alzheimer's Disease Prevalence can be Lowered with Non-Invasive Testing. *JAlzheimersDis*, 14(3), 353–359.
- De La Torre, J. C. (2012). Cerebral hemodynamics and vascular risk factors: Setting the stage for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 32(3), 553–567. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120793>
- De Witte, L., Tomasik, J., Schwarz, E., Guest, P. C., Rahmoune, H., Kahn, R. S., & Bahn, S. (2014). Cytokine alterations in first-episode schizophrenia patients before and after

- antipsychotic treatment. *Schizophrenia Research*, 154(1–3), 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.02.005>
- Dede, D. S., Yavuz, B., Yavuz, B. B., Cankurtaran, M., Halil, M., Ulger, Z., ... Ariogul, S. (2007). Assessment of endothelial function in Alzheimer's disease: Is Alzheimer's disease a vascular disease? *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(10), 1613–1617. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01378.x>
- DeFronzo, R. A. (1988). The triumvirate: β -cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*, 37(6), 667–687. <https://doi.org/10.2337/diab.37.6.667>
- Della Sala, S., Laiacona, M., Trivelli, C., & Spinnler, H. (1995). Poppelreuter-Ghent's overlapping figures test: Its sensitivity to age, and its clinical use. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 10(6), 511–534. [https://doi.org/10.1016/0887-6177\(94\)00049-V](https://doi.org/10.1016/0887-6177(94)00049-V)
- Depp, C. a, & Jeste, D. V. (2006). Definitions and predictors of successful aging: a comprehensive review of larger quantitative studies. *The American Journal of Geriatric Psychiatry : Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 14(1), 6–20. <https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000192501.03069.bc>
- Dhikav, V., & Anand, K. (2011). Potential Predictors of Hippocampal Atrophy in Alzheimer $\text{A}\beta^{\text{TM}}$ s Disease. *Drugs & Aging*, 28(1), 1–11. <https://doi.org/10.2165/11586390-000000000-00000.Potential>
- Dik, M. G., Jonker, C., Comijs, H. C., Bouter, L. M., Twisk, J. W., van Kamp, G. J., & Deeg, D. J. (2001). Memory complaints and APOE-epsilon4 accelerate cognitive decline in cognitively normal elderly. *Neurology*, 57(12), 2217–2222. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.12.2217>
- Dixon, R. A., Garrett, D. D., Lentz, T. L., MacDonald, S. W. S., Strauss, E., & Hultsch, D. F. (2007). Neurocognitive markers of cognitive impairment: exploring the roles of speed and inconsistency. *Neuropsychology*, 21(3), 381–399. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.21.3.381>
- Dixon RA. (2000). The basic mechanisms accounting for age-related decline in cognitive function. In S. N. Park DC (Ed.), *Cognitive Aging* (pp. 23–42). Philadelphia: Psychology Press.
- Doecke, J. D. E. A. (2012). Blood-based protein biomarkers for diagnosis of Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 69(10), 1318–25. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.1282>
- Doecke, J. D., Laws, S. M., Faux, N. G., Wilson, W., Burnham, S. C., Lam, C.-P. P., ... Martins, R. N. (2012). Blood-based protein biomarkers for diagnosis of Alzheimer disease. *Archives*

- of Neurology*, 69(10), 1–8. <https://doi.org/10.1001/archneuro.2012.1282>
- Doody, R. S., Ferris, S. H., Salloway, S., Meuser, T. M., Murthy, A. K., Li, C., & Goldman, R. (2011). Identifying amnesic mild cognitive impairment in primary care: A feasibility study. *Clinical Drug Investigation*, 31(7), 483–491. <https://doi.org/10.2165/11588810-000000000-00000>
- Drago, V., Foster, P. S., Chanei, L., Rembisz, J., Meador, K., Finney, G., & Heilman, K. M. (2010). Emotional Indifference in Alzheimer ' s Disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 22, 236–242. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.22.2.236>
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., ... Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: A new lexicon. *The Lancet Neurology*, 9(11), 1118–1127. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70223-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70223-4)
- Dudas, R. B., Clague, F., Thompson, S. A., Graham, K. S., & Hodges, J. R. (2005). Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 43(9), 1266–1276. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.12.005>
- Duits, F. H., Teunissen, C. E., Bouwman, F. H., Visser, P. J., Mattsson, N., Zetterberg, H., ... Van Der Flier, W. M. (2014). The cerebrospinal fluid “alzheimer profile”: Easily said, but what does it mean? *Alzheimer's and Dementia*, 10(6), 713–723. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.12.023>
- Duncan, G. W. (2011). The Aging Brain and Neurodegenerative Diseases. *Clinics in Geriatric Medicine*, 27(4), 629–644. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2011.07.008>
- Duong, A., Whitehead, V., Hanratty, K., & Chertkow, H. (2006). The nature of lexico-semantic processing deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 44(10), 1928–1935. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.034>
- Dursun, E., Gezen-Ak, D., Hanağası, H., Bilgiç, B., Lohmann, E., Ertan, S., ... Yılmaz, S. (2015). The interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta, interleukin 6 and alpha-2-macroglobulin serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease, mild cognitive impairment or Parkinson's disease. *Journal of Neuroimmunology*, 283(2015), 50–7. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.04.014>
- Economou, A., Papageorgiou, S. G., Karageorgiou, C., & Vassilopoulos, D. (2007). Nonepisodic memory deficits in amnesic MCI. *Cognitive and Behavioral Neurology : Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 20(2), 99–106.

<https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e31804c6fe7>

- Edwards, M., Balldin, V. H., Hall, J., & O'Bryant, S. (2014). Combining select neuropsychological assessment with blood-based biomarkers to detect mild Alzheimer's disease: A molecular neuropsychology approach. *Journal of Alzheimer's Disease*, *42*(2), 635–640. <https://doi.org/10.3233/JAD-140852>
- Edwards, M., Balldin, V. H., Hall, J., & O'Bryant, S. (2015). Molecular markers of neuropsychological functioning and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, *1*(1), 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2014.11.001>
- Eleid, M. F., Lester, S. J., Wiedenbeck, T. L., Patel, S. D., Appleton, C. P., Nelson, M. R., ... Hurst, R. T. (2010). Carotid ultrasound identifies high risk subclinical atherosclerosis in adults with low Framingham risk scores. *Journal of the American Society of Echocardiography*, *23*(8), 802–808. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.06.003>
- Engelhart, M., Geerlings, M., Meijer, J., Killiaan, A., Ruitenberg, A., van Swieten, J., ... Breteler, M. (2004). Inflammatory Proteins in Plasma and the Risk of Dementia. *Journal of Chemical Information and Modeling*, *53*, 160. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.5.668>
- Enzinger, C., Fazekas, F., Ropele, S., & Schmidt, R. (2007). Progression of cerebral white matter lesions - Clinical and radiological considerations. *Journal of the Neurological Sciences*, *257*(1–2), 5–10. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.018>
- Espinosa, A., Alegret, M., Pesini, P., Valero, S., Lafuente, A., Buendía, M., ... Boada, M. (2017). Cognitive Composites Domain Scores Related to Neuroimaging Biomarkers within Probable-Amnesic Mild Cognitive Impairment-Storage Subtype. *Journal of Alzheimer's Disease*, 1–13. <https://doi.org/10.3233/JAD-161223>
- Estévez-González, A., García-Sánchez, C., Boltés, A., Otermín, P., Baiget, M., Escartín, A., ... Kulisevsky, J. (2004). Preclinical memory profile in Alzheimer patients with and without allele APOE-epsilon4. *European Neurology*, *51*(4), 199–205. <https://doi.org/10.1159/000078486>
- Ewers, M., Mattsson, N., Minthon, L., Molinuevo, J. L., Antonell, A., Popp, J., ... Hampel, H. (2015). CSF biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer's disease: A large-scale international multicenter study. *Alzheimer's & Dementia*, *11*, 1306–1315. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.12.006>

- Ewers, M., Walsh, C., Trojanowski, J. Q., Shaw, L. M., Petersen, R. C., Jack, C. R., ... Hampel, H. (2012a). Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. *Neurobiology of Aging*, *33*(7), 1203–1214.e2. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.019>
- Ewers, M., Walsh, C., Trojanowski, J. Q., Shaw, L. M., Petersen, R. C., Jack, C. R., ... Hampel, H. (2012b). Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. *Neurobiology of Aging*, *33*(7). <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.019>
- Fabrègue, F., Butkowski, E., Voigt, A., Mouquot, G., B, D. J., Fj, S., & Hf, J. (2016). Alzheimer's Disease & Parkinsonism Association of Inflammation and Possible Mild Cognitive Decline Measured by the Stroop Cognitive Function Test, *6*(3). <https://doi.org/10.4172/2161-0460.1000237>
- Farias, S. T., Mungas, D., Reed, B. R., Harvey, D., & DeCarli, C. (2009). Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Archives of Neurology*, *66*(9), 1151–1157. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.106>
- Farris, W., Mansourian, S., Chang, Y., Lindsley, L., Eckman, E. A., Frosch, M. P., ... Guenette, S. (2003). Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(7), 4162–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.0230450100>
- Fera, F., Weickert, T. W., Goldberg, T. E., Tessitore, A., Hariri, A., Das, S., ... Mattay, V. S. (2005). Neural mechanisms underlying probabilistic category learning in normal aging. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *25*(49), 11340–11348. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2736-05.2005>
- Fernandes, M., Mclaughlin, P. M., Anderson, N. D., Rich, J. B., Chertkow, H., & Murtha, S. J. E. (2013). Visual Selective Attention in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journals of Gerontology, Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *69*(23), 881–891. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbt077>
- Fernando, L., Pamela, S., & Alejandra, L. (2014). Cardiovascular disease in latin america: The growing epidemic. *Progress in Cardiovascular Diseases*, *57*(3), 262–267. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2014.07.007>

- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., ... Alzheimer's Disease International. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet (London, England)*, 366(9503), 2112–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67889-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67889-0)
- Ferris, S. H., & Farlow, M. (2013). Language impairment in alzheimer's disease and benefits of acetylcholinesterase inhibitors. *Clinical Interventions in Aging*, 8, 1007–1014. <https://doi.org/10.2147/CIA.S39959>
- Ferrucci, L., Cecchi, F., Guralnik, J. M., Giampaoli, S., Lo Noce, C., Salani, B., ... Baroni, A. (1996). Does the Clock Drawing Test predict cognitive decline in older persons independent of the Mini-Mental State Examination? The FINE Study Group. Finland, Italy, The Netherlands Elderly. *Journal of the American Geriatrics Society*, 44(11), 1326–1331. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1996.tb01403.x>
- Filippini, N., Ebmeier, K. P., MacIntosh, B. J., Trachtenberg, A. J., Frisoni, G. B., Wilcock, G. K., ... Mackay, C. E. (2011). Differential effects of the APOE genotype on brain function across the lifespan. *NeuroImage*, 54(1), 602–610. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.009>
- Fisher, G. G., Chaffee, D. S., Tetrick, L. E., Davalos, D. B., Potter, G. G., Tetrick, L. E., ... Potter, G. G. (2017). Cognitive Functioning, Aging, and Work: A Review and Recommendations for Research and Practice. *Journal of Occupational Health Psychology*.
- Fitzpatrick, A. L., Kuller, L. H., Lopez, O. L., Diehr, P., O'Meara, E. S., Longstreth, W. T., & Luchsinger, J. A. (2009). Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Archives of Neurology*, 66(3), 336–42. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.582>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-Mental State: A practice method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12, 189–198.
- Forlenza, O. V, Radanovic, M., Talib, L. L., Arahamian, I., Diniz, B. S., Zetterberg, H., & Gattaz, W. F. (2015). Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease: Diagnostic accuracy and prediction of dementia. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 1(4), 455–63. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.09.003>
- Formichi, P., Battisti, C., Radi, E., & Federico, A. (2006). Cerebrospinal fluid tau, A beta, and phosphorylated tau protein for the diagnosis of Alzheimer's disease. *J Cell Physiol*, 208(1), 39–46. <https://doi.org/10.1002/jcp.20602>

- Gallagher, D., Mhaolain, A. N., Coen, R., Walsh, C., Kilroy, D., Belinski, K., ... Lawlor, B. A. (2010). Detecting prodromal Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: Utility of the CAMCOG and other neuropsychological predictors. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 25*(12), 1280–1287. <https://doi.org/10.1002/gps.2480>
- Garolera, M., Cerulla, N., & Chico, G. (2010). Perfil neuropsicológico de la enfermedad de Alzheimer: utilidad de las pruebas neuropsicológicas. In *Enfermedad de Alzheimer: neurología caso a caso* (pp. 21–34). Madrid: Editorial Panamericana.
- Garrido, G. E. J., Furuie, S. S., Buchpiguel, C. A., Bottino, C. M. C., Almeida, P., Cid, C. G., ... Busatto, G. F. (2002). Relation between medial temporal atrophy and functional brain activity during memory processing in Alzheimer's disease: a combined MRI and SPECT study. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 73*(5), 508–516. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.5.508>
- Garwood, C. J., Cooper, J. D., Hanger, D. P., & Noble, W. (2010). Anti-inflammatory impact of minocycline in a mouse model of tauopathy. *Frontiers in Psychiatry, 1*(OCT). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2010.00136>
- Geda, Y. E., Cockerill, R., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Pankratz, V. S., Boeve, B., ... Petersen, R. C. (2010). Apathy and depression in mild cognitive impairment and the outcome of dementia: The Mayo Clinic Study of Aging. *Alzheimer's & Dementia, 6*(4), S79–S80. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.05.237>
- Geda, Y. E., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Christianson, T. J. H., Pankratz, V. S., ... Rocca, W. A. (2008). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. *Archives of General Psychiatry, 65*(10), 1193–8. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.10.1193>
- Gepner, A. D., Keevil, J. G., Wyman, R. A., Korcarz, C. E., Aeschlimann, S. E., Busse, K. L., & Stein, J. H. (2006). Use of Carotid Intima-Media Thickness and Vascular Age to Modify Cardiovascular Risk Prediction. *Journal of the American Society of Echocardiography, 19*(9), 1170–1174. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2006.04.009>
- Giffard, B., Laisney, M., M??zenge, F., de la Sayette, V., Eustache, F., & Desgranges, B. (2008). The neural substrates of semantic memory deficits in early Alzheimer's disease: Clues from semantic priming effects and FDG-PET. *Neuropsychologia, 46*(6), 1657–1666. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.12.031>

- Glass, C. K., Saijo, K., Winner, B., Marchetto, M. C., & Gage, F. H. (2010). Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. *Cell*.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.016>
- Gleichgerricht, E., Ibanez, A., Roca, M., Torralva, T., & Manes, F. (2010). Decision-making cognition in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol*, 6(11), 611–623.
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.148>
- Glisky, E. L. (2007). Changes in cognitive function in human aging. In *Brain aging: Models, methods, and mechanisms*. (pp. 3–20). <https://doi.org/10.1201/9781420005523.sec1>
- Gold, D. A. (2012). An examination of instrumental activities of daily living assessment in older adults and mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34(1), 11–34. <https://doi.org/10.1080/13803395.2011.614598>
- Gold, G., Giannakopoulos, P., Herrmann, F. R., Bouras, C., & Kövari, E. (2007). Identification of Alzheimer and vascular lesion thresholds for mixed dementia. *Brain*, 130(11), 2830–2836.
<https://doi.org/10.1093/brain/awm228>
- Gomar, J. J., Bobes-Bascara, M. T., Conejero-Goldberg, C., Davies, P., & Goldberg, T. E. (2011). Utility of combinations of biomarkers, cognitive markers, and risk factors to predict conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer Disease in patients in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Archives of General Psychiatry*, 68(9), 961–969. <https://doi.org/10.3109/14653249.2011.613927>
- Gómez, C., Corrales, M., & Ortiz, A. (2007). Demencias: concepto y diagnóstico diferencial. In *Neurología de la conducta y Neuropsicología* (pp. 351–355). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Gordon, C., & Martin, D. J. (2013). Mild cognitive impairment. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 13(11), 1247–61. <https://doi.org/10.1586/14737175.2013.856265>
- Gracia, F., Benzadon, A., Gonzalez-Castellon, M., & Armien, B. (2014). The impact of cerebrovascular disease in Panama. *International Journal of Stroke*, 9(A100), 28–30.
<https://doi.org/10.1111/ijvs.12210>
- Grand, J. H., Caspar, S., & Macdonald, S. W. (2011). Clinical features and multidisciplinary approaches to dementia care. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 4, 125–47.
<https://doi.org/10.2147/JMDH.S17773>
- Green, M. S., Kaye, J. a, & Ball, M. J. (2000). The Oregon brain aging study: neuropathology

- accompanying healthy aging in the oldest old. *Neurology*, *54*(1), 105–113. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.1.105>
- Greenwood, P. M. (2007). Functional plasticity in cognitive aging: review and hypothesis. *Neuropsychology*, *21*(6), 657–673. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.21.6.657>
- Greenwood, P. M., Lambert, C., Sunderland, T., & Parasuraman, R. (2005). Effects of apolipoprotein E genotype on spatial attention, working memory, and their interaction in healthy, middle-aged adults: results From the National Institute of Mental Health's BIOCARD study. *Neuropsychology*, *19*(2), 199–211. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.2.199>
- Griffin, W. S. T., Liu, L., Li, Y., Mrazek, R. E., & Barger, S. W. (2006). Interleukin-1 mediates Alzheimer and Lewy body pathologies. *Journal of Neuroinflammation*, *3*, 5. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-3-5>
- Grinberg, L. T., & Thal, D. R. (2010). Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathol*, *119*(3), 277–290. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0652-7>
- Grundman, M., Petersen, R. C., Ferris, S. H., Thomas, R. G., Aisen, P. S., Bennett, D. A., ... Thal, L. J. (2004). Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol*, *61*(1), 59–66. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.1.59>
- Guillozet, A. L., Weintraub, S., Mash, D. C., & Mesulam, M. M. (2003). Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, *60*(5), 729–736. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.5.729>
- Gunning-Dixon, F. M., Brickman, A. M., Cheng, J. C., & Alexopoulos, G. S. (2009). Aging of cerebral white matter: A review of MRI findings. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1002/gps.2087>
- Gur, a Y., Tanne, D., Bornstein, N. M., Milo, R., Auriel, E., Shopin, L., & Koton, S. (2012). Stroke in the very elderly: characteristics and outcome in patients aged ≥ 85 years with a first-ever ischemic stroke. *Neuroepidemiology*, *39*(1), 57–62. <https://doi.org/10.1159/000339362>
- Gustafson, D., Rothenberg, E., Blennow, K., Steen, B., & Skoog, I. (2003). An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med*, *163*(13), 1524–1528. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.13.1524>
- Gutchess, A. H., Welsh, R. C., Hedden, T., Bangert, A., Minear, M., Liu, L. L., & Park, D. C.

- (2005). Aging and the neural correlates of successful picture encoding: frontal activations compensate for decreased medial-temporal activity. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *17*(1), 84–96. <https://doi.org/10.1162/0898929052880048>
- Haan, M. N., Shemanski, L., Jagust, W. J., Manolio, T. a, & Kuller, L. (1999). The role of APOE epsilon4 in modulating effects of other risk factors for cognitive decline in elderly persons. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *282*(1), 40–46. <https://doi.org/10.1001/jama.282.1.40.ABSTRACT>
- Hagen, K., Ehrlis, A.-C., Haeussinger, F. B., Heinzl, S., Dresler, T., Mueller, L. D., ... Metzger, F. G. (2014). Activation during the Trail Making Test measured with functional near-infrared spectroscopy in healthy elderly subjects. *NeuroImage*, *85 Pt 1*, 583–91. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.09.014>
- Haley, A. P., Forman, D. E., Poppas, A., Hoth, K. F., Gunstad, J., Jefferson, A. L., ... Cohen, R. A. (2007). Carotid artery intima-media thickness and cognition in cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology*, *121*(2), 148–154. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.10.032>
- Hall, J. R., Johnson, L. A., Barber, R. C., Vo, H. T., Scott Winter, A., & O'Bryant, S. E. (2012). Biomarkers of basic activities of daily living in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *31*(2), 429–437. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-111481>
- Hanon, O., Haulon, S., Lenoir, H., Seux, M.-L., Rigaud, A.-S., Safar, M., ... Forette, F. (2005). Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss. *Stroke*, *36*(10), 2193–2197. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000181771.82518.1c>
- Hansson, O., Zetterberg, H., Buchhave, P., Londos, E., Blennow, K., & Minthon, L. (2006). Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70355-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70355-6)
- Hantke, N., Nielson, K. A., Woodard, J. L., Breting, L. M. G., Butts, A., Seidenberg, M., ... Rao, S. M. (2013). Comparison of semantic and episodic memory BOLD fMRI activation in predicting cognitive decline in older adults. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *19*(1), 11–21. <https://doi.org/10.1017/S1355617712000951>
- Hardy, J. A., Mann, D. M. A., Wester, P., & Winblad, B. (1986). An integrative hypothesis

- concerning the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*.
[https://doi.org/10.1016/0197-4580\(86\)90086-2](https://doi.org/10.1016/0197-4580(86)90086-2)
- Hashimoto, T., Serrano-Pozo, A., Hori, Y., Adams, K. W., Takeda, S., Banerji, A. O., ... Hyman, B. T. (2012). Apolipoprotein E, Especially Apolipoprotein E4, Increases the Oligomerization of Amyloid Peptide. *Journal of Neuroscience*, 32(43), 15181–15192.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1542-12.2012>
- Hawkes, C. A., Carare, R. O., & Weller, R. O. (2014). Amyloid and tau in the brain in sporadic Alzheimer's disease: Defining the chicken and the egg. *Acta Neuropathologica*.
<https://doi.org/10.1007/s00401-014-1243-9>
- Haworth, J., Phillips, M., Newson, M., Rogers, P. J., Torrens-Burton, A., & Tales, A. (2016). Measuring Information Processing Speed in Mild Cognitive Impairment: Clinical Versus Research Dichotomy. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 51(1), 263–275.
<https://doi.org/10.3233/JAD-150791>
- Hebert, L. E., Bienias, J. L., Aggarwal, N. T., Wilson, R. S., Bennett, D. A., Shah, R. C., & Evans, D. A. (2010). Change in risk of Alzheimer disease over time. *Neurology*, 75(9), 786–791.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f0754f>
- Henneman, W. J. P., Sluimer, J. D., Barnes, J., Van Der Flier, W. M., Sluimer, I. C., Fox, N. C., ... Barkhof, F. (2009). Hippocampal atrophy rates in Alzheimer disease: Added value over whole brain volume measures. *Neurology*, 72(11), 999–1007.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000344568.09360.31>
- Henriksen, K., O'Bryant, S. E., Hampel, H., Trojanowski, J. Q., Montine, T. J., Jeromin, A., ... Weiner, M. W. (2014). The future of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 10(1), 115–131. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.01.013>
- Hesseberg, K., Bentzen, H., Ranhoff, A. H., Engedal, K., & Bergland, A. (2013). Disability in instrumental activities of daily living in elderly patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 36(3–4), 146–153.
<https://doi.org/10.1159/000351010>
- Hirjak, D., Wolf, R. C., Pfeifer, B., Kubera, K. M., Thomann, A. K., Seidl, U., ... Thomann, P. A. (2017). Cortical signature of clock drawing performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of Psychiatric Research*, 90, 133–142.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.02.019>

- Hofman, a, Ott, a, Breteler, M. M., Bots, M. L., Slooter, a J., van Harskamp, F., ... Grobbee, D. E. (1997). Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet*, *349*(9046), 151–154. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09328-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09328-2)
- Hoover, B. R., Reed, M. N., Su, J., Penrod, R. D., Kotilinek, L. A., Grant, M. K., ... Liao, D. (2010). Tau Mislocalization to Dendritic Spines Mediates Synaptic Dysfunction Independently of Neurodegeneration. *Neuron*, *68*(6), 1067–1081. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.030>
- Hu, S., Sheng, W. S., Ehrlich, L. C., Peterson, P. K., & Chao, C. C. (2000). Cytokine effects on glutamate uptake by human astrocytes. *Neuroimmunomodulation*, *7*(3), 153–159. <https://doi.org/26433>
- Hu, W. T., Chen-Plotkin, A., Arnold, S. E., Grossman, M., Clark, C. M., Shaw, L. M., ... Trojanowski, J. Q. (2010). Novel CSF biomarkers for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Acta Neuropathologica*, *119*(6), 669–678. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0667-0>
- Huang, Y., & Mahley, R. W. (2014). Apolipoprotein E: Structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases. *Neurobiology of Disease*. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.08.025>
- Huff, F. J., Corkin, S., & Growdon, J. H. (1986). Semantic impairment and anomia in Alzheimer's disease. *Brain and Language*, *28*(2), 235–249. [https://doi.org/10.1016/0093-934X\(86\)90103-3](https://doi.org/10.1016/0093-934X(86)90103-3)
- Hughes, T. M., Kuller, L. H., Barinas-Mitchell, E. J. M., McDade, E. M., Klunk, W. E., Cohen, A. D., ... Lopez, O. L. (2014). Arterial stiffness and β -amyloid progression in nondemented elderly adults. *JAMA Neurology*, *71*(5), 562–8. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.186>
- Humpel, C. (2011). Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. *Trends in Biotechnology*, *29*(1), 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2010.09.007>
- Hyman, B. T., Phelps, C. H., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Carrillo, M. C., ... Hyman, B. T. (2013). National Institute on Aging- Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *8*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.10.007>
- Iadecola, C. (2003). Atherosclerosis and Neurodegeneration. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and*

- Vascular Biology*, 23(11), 1951 LP-1953. Retrieved from <http://atvb.ahajournals.org/content/23/11/1951.abstract>
- Iadecola, C. (2004). Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, 5(5), 347–360. <https://doi.org/10.1038/nrn1387>
- Informe ADI/BUPA. (2013). *La demencia en América: El coste y la prevalencia del Alzheimer y otros tipos de demencia*.
- Inzitari, D., Eliasziw, M., Gates, P., Sharpe, B. L., Chan, R. K., Meldrum, H. E., & Barnett, H. J. (2000). The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *The New England Journal of Medicine*, 342(23), 1693–1700. <https://doi.org/10.1056/NEJM200006083422302>
- Irie, F., Fitzpatrick, A. L., Lopez, O. L., Kuller, L. H., Peila, R., Newman, A. B., & Launer, L. J. (2008). Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Archives of Neurology*, 65(1), 89–93. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2007.29>
- Irish, M., Lawlor, B. A., Coen, R. F., & O'Mara, S. M. (2011). Everyday episodic memory in amnesic mild cognitive impairment: a preliminary investigation. *BMC Neurosci*, 12, 80. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-12-80>
- Ivanou, A., & Sindic, C. J. M. (2005). Cerebrospinal fluid TAU protein and amyloid beta42 in mild cognitive impairment: prediction of progression to Alzheimer's disease and correlation with the neuropsychological examination. *Neurocase*, 11(1), 32–9. <https://doi.org/10.1080/13554790490896901>
- Jack, C. R., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., ... Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 257–262. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>
- Jack, C. R. J., Petersen, R. C., Xu, Y. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., ... Kokmen, E. (1999). Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, 52(7), 1397–1403.
- Jacobson, S. C., Blanchard, M., Connolly, C. C., Cannon, M., & Garavan, H. (2011). An fMRI

- investigation of a novel analogue to the Trail-Making Test. *Brain and Cognition*, 77(1), 60–70. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2011.06.001>
- Janota, C., Lemere, C. A., & Brito, M. A. (2016). Dissecting the Contribution of Vascular Alterations and Aging to Alzheimer’s Disease. *Molecular Neurobiology*, 53(6), 3793–3811. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9319-7>
- Jekel, K., Damian, M., Wattmo, C., Hausner, L., Bullock, R., Connelly, P. J., ... Frölich, L. (2015). Mild cognitive impairment and deficits in instrumental activities of daily living: a systematic review. *Alzheimer’s Research & Therapy*, 7(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0099-0>
- Jelic, V., Johansson, S. E., Almkvist, O., Shigeta, M., Julin, P., Nordberg, A., ... Wahlund, L. O. (2000). Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: Longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer’s disease. *Neurobiology of Aging*, 21(4), 533–540. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(00\)00153-6](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(00)00153-6)
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., ... Wagner, M. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s and Dementia*, 10(6), 844–852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
- Jiang, Y., Huang, H., Abner, E., Broster, L. S., Jicha, G. A., Schmitt, F. A., ... Ding, M. (2016a). Alzheimer’s biomarkers are correlated with brain connectivity in older adults differentially during resting and task states. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8(FEB), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00015>
- Jiang, Y., Huang, H., Abner, E., Broster, L. S., Jicha, G. A., Schmitt, F. A., ... Ding, M. (2016b). Alzheimer’s biomarkers are correlated with brain connectivity in older adults differentially during resting and task states. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8(FEB). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00015>
- Johns, E. K., Phillips, N. A., Belleville, S., Goupil, D., Babins, L., Kelner, N., ... Chertkow, H. (2012). The Profile of Executive Functioning in Amnesic Mild Cognitive Impairment: Disproportionate Deficits in Inhibitory Control. *Journal of the International Neuropsychological Society Copyright E INS*, 18, 1–15. <https://doi.org/10.1017/S1355617712000069>
- Johnston, S. C., O’Meara, E. S., Manolio, T. A., Lefkowitz, D., O’Leary, D. H., Goldstein, S., ...

- Longstreth Jr., W. T. (2004). Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Ann Intern Med*, *140*(4), 237–247. <https://doi.org/10.1177/153100350501700224>
- Johnstone, D., Milward, E. A., Berretta, R., & Moscato, P. (2012). Multivariate protein signatures of pre-clinical Alzheimer's disease in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative (adni) plasma proteome dataset. *PLoS ONE*, *7*(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034341>
- Jonsson, T., Stefansson, H., Steinberg, S., Jonsdottir, I., Jonsson, P. V, Snaedal, J., ... Stefansson, K. (2013). Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, *368*(2), 107–116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211103>
- Jordanova, V., Stewart, R., Davies, E., Sherwood, R., & Prince, M. (2007). Markers of inflammation and cognitive decline in an African-Caribbean population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *22*(10), 966–973. <https://doi.org/10.1002/gps.1772>
- Kane, M. J., Hasher, L., Stoltzfus, E. R., Zacks, R. T., & Connelly, S. L. (1994). Inhibitory attentional mechanisms and aging. *Psychology and Aging*, *9*(1), 103–112. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.9.1.103>
- Kang, J. H., Logroscino, G., De Vivo, I., Hunter, D., & Grodstein, F. (2005). Apolipoprotein E, cardiovascular disease and cognitive function in aging women. *Neurobiology of Aging*, *26*(4), 475–484. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.05.003>
- Kapasi, A., & Schneider, J. A. (2016). Vascular contributions to cognitive impairment, clinical Alzheimer's disease, and dementia in older persons. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, *1862*(5), 878–886. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.12.023>
- Kato, Y., Narumoto, J., Matsuoka, T., Okamura, A., Koumi, H., Kishikawa, Y., ... Fukui, K. (2013). Diagnostic performance of a combination of mini-mental state examination and clock drawing test in detecting Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *9*, 581–586. <https://doi.org/10.2147/NDT.S42209>
- Keable, A., Fenna, K., Yuen, H. M., Johnston, D. A., Smyth, N. R., Smith, C., ... Carare, R. O. (2016). Deposition of amyloid ?? in the walls of human leptomeningeal arteries in relation to perivascular drainage pathways in cerebral amyloid angiopathy. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, *1862*(5), 1037–1046. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.08.024>
- Kempler, D., Teng, E. L., Dick, M., Taussig, I. M., & Davis, D. S. (1998). The effects of age,

- education, and ethnicity on verbal fluency. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 4(6), 531–538. <https://doi.org/10.1017/S1355617798466013>
- Khan, T. K., & Alkon, D. L. (2015). Peripheral biomarkers of Alzheimer’s disease. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 44(3), 729–744. <https://doi.org/10.3233/JAD-142262>
- Killiany, R. J., Gomez-Isla, T., Moss, M., Kikinis, R., Sandor, T., Jolesz, F., ... Albert, M. S. (2000). Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer’s disease. *Annals of Neurology*, 47(4), 430–9. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200004\)47:4<430::AID-ANA5>3.3.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200004)47:4<430::AID-ANA5>3.3.CO;2-9)
- Kinsella, K., & Velkoff, V. A. (2001). An Aging World: 2001. *U.S. Census Bureau*, (November), 190. <https://doi.org/10.2307/1534740>
- Kirova, A.-M., Bays, R. B., & Lagalwar, S. (2015). Working Memory and Executive Function Decline across Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer’s Disease. *BioMed Research International*, 2015, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2015/748212>
- Kivipelto, M., Helkala, E. L., Laakso, M. P., Hanninen, T., Hallikainen, M., Alhainen, K., ... Nissinen, A. (2001). Midlife vascular risk factors and Alzheimer’s disease in later life: longitudinal, population based study. *Bmj*, 322(7300), 1447–1451.
- Klegeris, A., & McGeer, P. L. (2000). Interaction of various intracellular signaling mechanisms involved in mononuclear phagocyte toxicity toward neuronal cells. *Journal of Leukocyte Biology*, 67(1), 127–133. Retrieved from <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=10648007&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers2://publication/uuid/4A39A2E7-19FD-42C4-BEE7-FE377158CAE8>
- Kleinberger, G., Yamanishi, Y., Suarez-Calvet, M., Czirr, E., Lohmann, E., Cuyvers, E., ... Haass, C. (2014). TREM2 mutations implicated in neurodegeneration impair cell surface transport and phagocytosis. *Science Translational Medicine*, 6(243), 243ra86-243ra86. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009093>
- Kobylecki, C., Haense, C., Harris, J. M., Stopford, C. L., Segobin, S. H., Jones, M., ... Snowden, J. S. (2017). Functional neuroanatomical associations of working memory in early-onset Alzheimer’s disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1002/gps.4703>
- Komulainen, P., Kivipelto, M., Lakka, T. A., Hassinen, M., Helkala, E. L., Patja, K., ... Rauramaa,

- R. (2007). Carotid intima-media thickness and cognitive function in elderly women: A population-based study. *Neuroepidemiology*, 28(4), 207–213. <https://doi.org/10.1159/000108112>
- Korolev, I. O., Symonds, L. L., & Bozoki, A. C. (2016). Predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer’s dementia using clinical, MRI, and plasma biomarkers via probabilistic pattern classification. *PLoS ONE*, 11(2), 1–26. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138866>
- Kortte, K. B., Horner, M. D., & Windham, W. K. (2002). The trail making test, part B: cognitive flexibility or ability to maintain set? *Applied Neuropsychology*, 9(2), 106–109. https://doi.org/10.1207/S15324826AN0902_5
- Koski, L., Iacoboni, M., & Mazziotta, J. C. (2002). Deconstructing apraxia: understanding disorders of intentional movement after stroke. *Current Opinion in Neurology*, 15(1), 71–77. <https://doi.org/10.1097/00019052-200202000-00011>
- Krabbe, G., Halle, A., Matyash, V., Rinnenthal, J. L., Eom, G. D., Bernhardt, U., ... Heppner, F. L. (2013). Functional Impairment of Microglia Coincides with Beta-Amyloid Deposition in Mice with Alzheimer-Like Pathology. *PLoS ONE*, 8(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060921>
- KRAL, V. A. (1962). Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal*, 86, 257–260.
- Kuslansky, G., Buschke, H., Katz, M., Sliwinski, M., & Lipton, R. B. (2002). Screening for Alzheimer’s disease: The memory impairment screen versus the conventional three-word memory test. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(6), 1086–1091. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50265.x>
- Kvartsberg, H., Duits, F. H., Ingelsson, M., Andreasen, N., Öhrfelt, A., Andersson, K., ... Blennow, K. (2015). Cerebrospinal fluid levels of the synaptic protein neurogranin correlates with cognitive decline in prodromal Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s and Dementia*, 11(10), 1180–1190. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.10.009>
- Laakso, M. P., Hallikainen, M., Hänninen, T., Partanen, K., & Soininen, H. (2000). Diagnosis of Alzheimer’s disease: MRI of the hippocampus vs delayed recall. *Neuropsychologia*, 38(5), 579–584. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00111-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00111-6)
- Laakso, M. P., Soininen, H., Partanen, K., Helkala, E. L., Hartikainen, P., Vainio, P., ... Riekkinen,

- P. J. (1995). Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of early Alzheimer's disease: Correlation with memory functions. *Journal of Neural Transmission - Parkinson's Disease and Dementia Section*, 9(1), 73–86. <https://doi.org/10.1007/BF02252964>
- Laatu, S., Revonsuo, A., Jaykka, H., Portin, R., & Rinne, J. O. (2003a). Visual object recognition in early Alzheimer's disease: deficits in semantic processing. *Acta Neurologica Scandinavica*, 108(2), 82–89. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2003.00097.x>
- Laatu, S., Revonsuo, A., Jaykka, H., Portin, R., & Rinne, J. O. (2003b). Visual object recognition in early Alzheimer's disease: deficits in semantic processing. *Acta Neurologica Scandinavica*, 108(2), 82–89. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2003.00097.x>
- Landes, A. M., Sperry, S. D., & Strauss, M. E. (2005). Prevalence of apathy, dysphoria, and depression in relation to dementia severity in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17(3), 342–349. <https://doi.org/10.1176/jnp.17.3.342>
- Larrabide, I., Aguilar, M. L., Morales, H. G., Geers, A. J., Kulcsar, Z., Rufenacht, D., & Frangi, A. F. (2013). Intra-aneurysmal pressure and flow changes induced by flow diverters: Relation to aneurysm size and shape. *American Journal of Neuroradiology*, 34(4), 816–822. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3288>
- Laske, C., Leyhe, T., Stransky, E., Hoffmann, N., Fallgatter, A. J., & Dietzsch, J. (2011). Identification of a blood-based biomarker panel for classification of Alzheimer's disease. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(9), 1147–1155. <https://doi.org/10.1017/S1461145711000459>
- Latour, L. L., Kang, D.-W., Ezzeddine, M. a, Chalela, J. a, & Warach, S. (2004). Early blood-brain barrier disruption in human focal brain ischemia. *Annals of Neurology*, 56(4), 468–77. <https://doi.org/10.1002/ana.20199>
- Latta, C. H., Brothers, H. M., & Wilcock, D. M. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease; A source of heterogeneity and target for personalized therapy. *NEUROSCIENCE*, 302, 103–111. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.09.061>
- Launer, L. J., Ross, G. W., Petrovitch, H., Masaki, K., Foley, D., White, L. R., & Havlik, R. J. (2000). Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiology of Aging*, 21(1), 49–55.

- Lawton, M., & Brody, E. (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*, 9, 179–186. https://doi.org/10.1093/geront/9.3_Part_1.179
- Lee, D. Y., Seo, E. H., Choo, I. H., Kim, S. G., Lee, J. S., Lee, D. S., ... Woo, J. I. (2008). Neural correlates of the Clock Drawing Test performance in Alzheimer's disease: a FDG-PET study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 26(4), 306–313. <https://doi.org/10.1159/000161055>
- Leube, D. T., Weis, S., Freymann, K., Erb, M., Jessen, F., Heun, R., ... Kircher, T. T. (2008). Neural correlates of verbal episodic memory in patients with MCI and Alzheimer's disease - A VBM study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(11), 1114–1118. <https://doi.org/10.1002/gps.2036>
- Leys, D., Henon, H., Mackowiak-Cordoliani, M.-A., & Pasquier, F. (2005). Poststroke dementia. *The Lancet. Neurology*, 4(11), 752–759. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70221-0)
- Li, L., Wang, Y., Yan, J., Chen, Y., Zhou, R., Yi, X., ... Zhou, H. (2012). Clinical predictors of cognitive decline in patients with mild cognitive impairment: The Chongqing aging study. *Journal of Neurology*, 259(7), 1303–1311. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6342-0>
- Li, S. C., Lindenberger, U., & Sikstrom, S. (2001). Aging cognition: From neuromodulation to representation. *Trends in Cognitive Sciences*. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01769-1](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01769-1)
- Li, X., Song, D., & Leng, S. X. (2015). Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: From epidemiology to mechanism and treatment. *Clinical Interventions in Aging*. <https://doi.org/10.2147/CIA.S74042>
- Li, Y., Meyer, J. S., & Thornby, J. (2001). Depressive symptoms among cognitively normal versus cognitively impaired elderly subjects. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(5), 455–461. <https://doi.org/10.1002/gps.360>
- Liao, D., Miller, E. C., & Teravskis, P. J. (2014). Tau acts as a mediator for Alzheimer's disease-related synaptic deficits. *European Journal of Neuroscience*, 39(7), 1202–1213. <https://doi.org/10.1111/ejn.12504>
- Liao, W., Zhang, X., Shu, H., Wang, Z., Liu, D., & Zhang, Z. (2017). The characteristic of cognitive dysfunction in remitted late life depression and amnesic mild cognitive impairment. *Psychiatry Research*, 251, 168–175.

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.01.024>

- Libon, D. J., Drabick, D. A. G., Giovannetti, T., Price, C. C., Bondi, M. W., Eppig, J., ... Swenson, R. (2014). Neuropsychological syndromes associated with Alzheimer's/Vascular dementia: A latent class analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, *42*(3), 999–1014. <https://doi.org/10.3233/JAD-132147>
- Lim, S. L., Gao, Q., Nyunt, M. S. Z., Gong, L., Lunaria, J. B., Lim, M. L., ... Ng, T. P. (2015). Vascular Health Indices and Cognitive Domain Function: Singapore Longitudinal Ageing Studies. *Journal of Alzheimer's Disease*, *50*(1), 27–40. <https://doi.org/10.3233/JAD-150516>
- Lin, Y.-C., Shih, Y.-C., Tseng, W.-Y. I., Chu, Y.-H., Wu, M.-T., Chen, T.-F., ... Chiu, M.-J. (2014). Cingulum correlates of cognitive functions in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: a diffusion spectrum imaging study. *Brain Topography*, *27*(3), 393–402. <https://doi.org/10.1007/s10548-013-0346-2>
- Lindemer, E. R., Greve, D. N., Fischl, B. R., Augustinack, J. C., & Salat, D. H. (2017). Regional staging of white matter signal abnormalities in aging and Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, *14*, 156–165. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.01.022>
- Lineweaver, T. T., Salmon, D. P., Bondi, M. W., & Corey-Bloom, J. (2005). Differential effects of Alzheimer's disease and Huntington's disease on the performance of mental rotation. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *11*(1), 30–39. <https://doi.org/10.1017/S1355617705050034>
- Liraz, O., Boehm-Cagan, a, & Michaelson, D. M. (2013). ApoE4 induces Abeta42, tau, and neuronal pathology in the hippocampus of young targeted replacement apoE4 mice. *Mol Neurodegener*, *8*(1), 16. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-8-16>
- Lister, J. P., & Barnes, C. A. (2009). Neurobiological changes in the hippocampus during normative aging. *Archives of Neurology*, *66*(7), 829–833. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.125>
- Llorens, F., Schmitz, M., Karch, A., Cramm, M., Lange, P., Gherib, K., ... Stoeck, K. (2015). Comparative analysis of cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of neurodegenerative dementia. *Alzheimers Dement*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.10.009>
- Loewenstein, D. A., Acevedo, A., Agron, J., & Duara, R. (2007). Vulnerability to proactive semantic interference and progression to dementia among older adults with mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *24*(5), 363–368.

<https://doi.org/10.1159/000109151>

- Lonie, J. A., Tierney, K. M., & Ebmeier, K. P. (2009). Screening for mild cognitive impairment: A systematic review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1002/gps.2208>
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, *153*(6). <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- Luck, T., Then, F. S., Luppá, M., Schroeter, M. L., Arélin, K., Burkhardt, R., ... Riedel-Heller, S. G. (2014). Association of the Apolipoprotein E Genotype With Memory Performance and Executive Functioning in Cognitively Intact Elderly. *Neuropsychology*, *29*(3), 382–387. <https://doi.org/10.1037/neu0000147>
- Luna-Lario, P., Azcárate-Jiménez, L., Seijas-Gómez, R., & Tirapu-Ustárroz, J. (2015). Propuesta de una batería neuropsicológica de evaluación cognitiva para detectar y discriminar deterioro cognitivo leve y demencias. *Revista de Neurología*, *60*(12), 553–561.
- Luo, X., Jiaerken, Y., Yu, X., Huang, P., Qiu, T., Jia, Y., ... For The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (Adni). (2016). Affect of APOE on information processing speed in non-demented elderly population: a preliminary structural MRI study. *Brain Imaging and Behavior*, (88), 1–9. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9571-0>
- Maestu, F., Arrazola, J., Fernandez, A., Simos, P. G., Amo, C., Gil-Gregorio, P., ... Ortiz, T. (2003). Do cognitive patterns of brain magnetic activity correlate with hippocampal atrophy in Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *74*(2), 208–212. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12531952>
- Mahley, R. W., & Huang, Y. (1999). Apolipoprotein E: from atherosclerosis to Alzheimer's disease and beyond. *Current Opinion in Lipidology*, *10*(3), 207–17. <https://doi.org/10.1097/00041433-199906000-00003>
- Manolio, T. a, Burke, G. L., O'Leary, D. H., Evans, G., Beauchamp, N., Knepper, L., & Ward, B. (1999). Relationships of cerebral MRI findings to ultrasonographic carotid atherosclerosis in older adults: the Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *19*(2), 356–65. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9974419>
- Marksteiner, J., Hinterhuber, H., & Humpel, C. (2007). Cerebrospinal fluid biomarkers for diagnosis of Alzheimer's disease: beta-amyloid(1-42), tau, phospho-tau-181 and total protein.

- Drugs of Today* (Barcelona, Spain : 1998), 43(6), 423–431.
<https://doi.org/10.1358/dot.2007.43.6.1067341>
- Marshall, G. A., Rentz, D. M., Frey, M. T., Locascio, J. J., Johnson, K. A., & Sperling, R. A. (2011). Executive function and instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 300–308.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.04.005>
- Marshall, G. a, Fairbanks, L. a, Tekin, S., Vinters, H. V, & Cummings, J. L. (2006). Neuropathologic correlates of activities of daily living in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 20(1), 56–59.
<https://doi.org/10.1097/01.wad.0000201852.60330.16>
- Martinić-Popović, I., Lovrenčić-Huzjan, A., & Demarin, V. (2012). Advanced asymptomatic carotid disease and cognitive impairment: An understated link? *Stroke Research and Treatment*. <https://doi.org/10.1155/2012/981416>
- Martins, I. J., Berger, T., Sharman, M. J., Verdile, G., Fuller, S. J., & Martins, R. N. (2009). Cholesterol metabolism and transport in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06408.x>
- Mataró, M., Soriano-Raya, J. J., López-Olóriz, J., Miralbell, J., & Dacosta-Aguayo, R. (2014). Cerebrovascular markers in lowered cognitive function. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42, S383–S391. <https://doi.org/10.3233/JAD-141443>
- Mathiesen, E. B., Waterloo, K., Joakimsen, O., Bakke, S. J., Jacobsen, E. A., & Bønaa, K. H. (2004). Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis. The Tromsø Study. *Neurology*, 62(5), 695–701.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000113759.80877.1F>
- Matsuoka, T., Narumoto, J., Okamura, A., Taniguchi, S., Kato, Y., Shibata, K., ... Fukui, K. (2013). Neural correlates of the components of the clock drawing test. *International Psychogeriatrics*, 25(8), 1317–1323. <https://doi.org/10.1017/S1041610213000690>
- Mayeux, R., Saunders, A. M., Shea, S., Mirra, S., Evans, D., Roses, A. D., ... Phelps, C. H. (1998). Utility of the Apolipoprotein E Genotype in the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 338(18), 1325–1325.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199804303381823>
- Mayeux, R., Small, S. A., Tang, M.-X., Tycko, B., & Stern, Y. (2001). Memory performance in

- healthy elderly without Alzheimer's disease: effects of time and apolipoprotein-E. *Neurobiology of Aging*, 22(4), 683–689. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00223-8](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00223-8)
- McDonald, C. R., Gharapetian, L., McEvoy, L. K., Fennema-Notestine, C., Hagler, D. J., Holland, D., & Dale, A. M. (2012). Relationship between regional atrophy rates and cognitive decline in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 33(2), 242–253. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.03.015>
- McGeer, P. L., Rogers, J., & McGeer, E. G. (2016). Inflammation, Antiinflammatory Agents, and Alzheimer's Disease: The Last 22 Years. *Journal of Alzheimer's Disease*, 54(3), 853–857. <https://doi.org/10.3233/JAD-160488>
- McGuinness, B., Barrett, S. L., McIlvenna, J., Passmore, A. P., & Shorter, G. W. (2015). Predicting conversion to dementia in a memory clinic: A standard clinical approach compared with an empirically defined clustering method (latent profile analysis) for mild cognitive impairment subtyping. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 1(4), 447–454. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.10.003>
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939–44. <https://doi.org/10.1212/WNL.34.7.939>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ... Phelps, C. H. (2011). 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. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- McLaughlin, P. M., Anderson, N. D., Rich, J. B., Chertkow, H., & Murtha, S. J. E. (2014). Visual selective attention in amnesic mild cognitive impairment. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 69(6), 881–91. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbt077>
- Ménard, C., Quirion, R., Vigneault, E., Bouchard, S., Ferland, G., El Mestikawy, S., & Gaudreau, P. (2015). Glutamate presynaptic vesicular transporter and postsynaptic receptor levels correlate with spatial memory status in aging rat models. *Neurobiology of Aging*, 36(3), 1471–1482. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.11.013>

- Meraz-Ríos, M. A., Toral-Rios, D., Franco-Bocanegra, D., Villeda-Hernández, J., & Campos-Peña, V. (2013). Inflammatory process in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 7, 59. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00059>
- Meyer, J. S., Li, Y., Xu, G., Thornby, J., Chowdhury, M., & Quach, M. (2002). Feasibility of treating mild cognitive impairment with cholinesterase inhibitors. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(6), 586–588. <https://doi.org/10.1002/gps.652>
- Michaelson, D. M. (2014). APOE ϵ 4: The most prevalent yet understudied risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 10(6), 861–868. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.06.015>
- Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K. A., Foster, N. L., & Kuhl, D. E. (1997). Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 42(1), 85–94. <https://doi.org/10.1002/ana.410420114>
- Mintun, M., Schwarz, A., Joshi, A., Shcherbinin, S., Chien, D., Elizarov, A., ... Kolb, H. (2013). Exploratory analyses of regional human brain distribution of the PET tau tracer F18-labeled T807 (AV-1541) in subjects with normal cognitive function or cognitive impairment thought to be due to Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 9(4), P842. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.08.003>
- Mitchell, G. F., Van Buchem, M. A., Sigurdsson, S., Gotlib, J. D., Jonsdottir, M. K., Kjartansson, Ó., ... Launer, L. J. (2011). Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: The Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Brain*, 134(11), 3398–3407. <https://doi.org/10.1093/brain/awr253>
- Mitchell, T. W., Mufson, E. J., Schneider, J. A., Cochran, E. J., Nissanov, J., Han, L. Y., ... Arnold, S. E. (2002). Parahippocampal tau pathology in healthy aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 51(2), 182–189. <https://doi.org/10.1002/ana.10086>
- Miwa, K., Tanaka, M., Okazaki, S., Yagita, Y., Sakaguchi, M., Mochizuki, H., & Kitagawa, K. (2015). Increased total homocysteine levels predict the risk of incident dementia independent of cerebral small-vessel diseases and vascular risk factors. *Journal of Alzheimer's Disease*, 49(2), 503–513. <https://doi.org/10.3233/JAD-150458>
- Molinuevo, J. L., Gómez-Anson, B., Monte, G. C., Bosch, B., Sánchez-Valle, R., & Rami, L. (2011). Neuropsychological profile of prodromal Alzheimer's disease (Prd-AD) and their

- radiological correlates. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 52(2), 190–196. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2010.03.016>
- Molinuevo, J. L., Rami, I., & Plarrumaní, A. (2007). Demencias: entidades nosológicas y sintomatología neuropsicológica. In *Neurología de la conducta y Neuropsicología* (pp. 363–367). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Molinuevo, J. L., Valls-Pedret, C., & Rami, L. (2010). From mild cognitive impairment to prodromal Alzheimer disease: A nosological evolution. *European Geriatric Medicine*, 1(3), 146–154. <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2010.05.003>
- Moll, J., De Oliveira-Souza, R., Moll, F. T., Bramati, I. E., & Andreiuolo, P. A. (2002). The cerebral correlates of set-shifting: An fMRI study of the trail making test. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 60(4), 900–905. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2002000600002>
- Mollenhauer, B., Steinacker, P., Bahn, E., Bibl, M., Brechlin, P., Schlossmacher, M. G., ... Otto, M. (2007). Serum heart-type fatty acid-binding protein and cerebrospinal fluid tau: Marker candidates for dementia with Lewy bodies. *Neurodegenerative Diseases*, 4(5), 366–375. <https://doi.org/10.1159/000105157>
- Monastero, R., Mangialasche, F., Camarda, C., Ercolani, S., & Camarda, R. (2009). A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *J.Alzheimers.Dis.*, 18(1875–8908 (Electronic)), 11–30. Retrieved from file://c:/Documents and Settings/me/My Documents/Research/Literature Review/Reviews/Monastero - neuropsych symptoms in MCI - J AD 2009.pdf
- Mondadori, C. R. A., de Quervain, D. J.-F., Buchmann, A., Mustovic, H., Wollmer, M. A., Schmidt, C. F., ... Henke, K. (2007). Better memory and neural efficiency in young apolipoprotein E epsilon4 carriers. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 17(8), 1934–1947. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl103>
- Mora, F., Segovia, G., & del Arco, A. (2008). Glutamate-dopamine-GABA interactions in the aging basal ganglia. *Brain Research Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.10.006>
- Moretti, D. V. (2015). Electroencephalography reveals lower regional blood perfusion and atrophy of the temporoparietal network associated with memory deficits and hippocampal volume reduction in mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 461–470. <https://doi.org/10.2147/NDT.S78830>

- Moretti, D. V. (2015a). Conversion of mild cognitive impairment patients in Alzheimer's disease: prognostic value of Alpha3/Alpha2 electroencephalographic rhythms power ratio. *Alzheimer's Research & Therapy*, 7(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0162-x>
- Moretti, D. V. (2015b). Conversion of mild cognitive impairment patients in Alzheimer's disease: prognostic value of Alpha3/Alpha2 electroencephalographic rhythms power ratio. *Alzheimer's Research & Therapy*, 7, 80. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0162-x>
- Morovic, S., Jurasic, M. J., Martinic Popovic, I., Seric, V., Lisak, M., & Demarin, V. (2009). Vascular characteristics of patients with dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 283(1–2), 41–43. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.02.330>
- Mortamais, M., Artero, S., & Ritchie, K. (2013). Cerebral white matter hyperintensities in the prediction of cognitive decline and incident dementia. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 25(6), 686–98. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.838151>
- Motta, M., Imbesi, R., Di Rosa, M., Stivala, F., & Malaguarnera, L. (2007). Altered plasma cytokine levels in Alzheimer's disease: Correlation with the disease progression. *Immunology Letters*, 114(1), 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2007.09.002>
- Naciones Unidas, Departamento the Economía y Asuntos Sociales, D. de población. (2015). *Envejecimiento en la Población Mundial 2015. World Population Ageing 2015*. <https://doi.org/ST/ESA/SER.A/390>
- Nagahama, Y., Okina, T., Suzuki, N., Nabatame, H., & Matsuda, M. (2005). Neural correlates of impaired performance on the clock drawing test in Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19(5–6), 390–396. <https://doi.org/10.1159/000084710>
- Nagai, M., Hoshide, S., Ishikawa, J., Shimada, K., & Kario, K. (2008). Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. *Journal of Hypertension*, 26(8), 1636–41. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283018333>
- Nair, A. K., Gavett, B. E., Damman, M., Dekker, W., Green, R. C., Mandel, A., ... Stern, R. A. (2010). Clock drawing test ratings by dementia specialists: interrater reliability and diagnostic accuracy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 22(1), 85–92. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.22.1.85>
- Naranjo, I. C., Cuenca, J. C. P., Juan De, B. D. S., García, A. F., Sevilla, R. R., Cabrer, A. S., ... Moreno, J. M. R. (2015). Association of vascular factors and amnesic mild cognitive

- impairment: A comprehensive approach. *Handbook of Depression in Alzheimer's Disease*, 44, 237–246. <https://doi.org/10.3233/978-1-61499-542-5-237>
- Nations, U. (2015). World Population Prospects: The 2015 Revision. *United Nations Economic and Social Affairs*, XXXIII(2), 1–66. <https://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>
- Nemeth, D., Sefcsik, T., Nemeth, K., Turi, Z., Dye, C. D., Csibri, P., ... Sztrihá, L. K. (2013). Impaired language production in asymptomatic carotid stenosis. *Journal of Neurolinguistics*, 26(4), 462–469. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroling.2013.02.002>
- Nestor, P. J., Fryer, T. D., & Hodges, J. R. (2006). Declarative memory impairments in Alzheimer's disease and semantic dementia. *NeuroImage*, 30(3), 1010–1020. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.10.008>
- Nielson, K. A., Nolan, J. H., Berchtold, N. C., Sandman, C. A., Mulnard, R. A., & Cotman, C. W. (1996). Apolipoprotein-E genotyping of diabetic dementia patients: is diabetes rare in Alzheimer's disease? [see comments]. *J Am Geriatr Soc*, 44(8), 897–904.
- Noble, J. M., Manly, J. J., Schupf, N., Tang, M. X., Mayeux, R., & Luchsinger, J. A. (2010). Association of C-reactive protein with cognitive impairment. *Arch Neurol*, 67(1), 87–92. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.308>
- Nordahl, C. W., Ranganath, C., Yonelinas, A. P., DeCarli, C., Reed, B. R., & Jagust, W. J. (2005). Different mechanisms of episodic memory failure in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 43(11), 1688–1697. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.01.003>
- Nordlund, A., Rolstad, S., Hellström, P., Sjögren, M., Hansen, S., & Wallin, A. (2005). The Goteborg MCI study: mild cognitive impairment is a heterogeneous condition. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(11), 1485–1490. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.050385>
- Nordlund, A., Rolstad, S., Klang, O., Lind, K., Pedersen, M., Blennow, K., ... Wallin, A. (2008). Episodic memory and speed/attention deficits are associated with Alzheimer-typical CSF abnormalities in MCI. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 14(2008), 582–590. <https://doi.org/10.1017/S135561770808079X>
- O'Bryant, S. E., Johnson, L., Edwards, M., Soares, H., Devous, M. D., Ross, S., ... Hall, J. (2013). The link between c-reactive protein and alzheimer's disease among mexican americans. *Journal of Alzheimer's Disease*, 34(3), 701–706. <https://doi.org/10.3233/JAD-122071>

- O'Bryant, S. E., Xiao, G., Barber, R., Huebinger, R., Wilhelmsen, K., Edwards, M., ... Diaz-Arrastia, R. (2011). A blood-based screening tool for Alzheimer's disease that spans serum and plasma: Findings from TARC and ADNI. *PLoS ONE*, 6(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028092>
- O'Bryant, S. E., Xiao, G., Barber, R., Reisch, J., Doody, R., Fairchild, T., ... Texas Alzheimer's Research Consortium. (2010). A serum protein-based algorithm for the detection of Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 67(9), 1077–81. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.215>
- O'Bryant, S. E., Xiao, G., Zhang, F., Edwards, M., German, D. C., Yin, X., ... Grammas, P. (2014). Validation of a serum screen for alzheimer's disease across assay platforms, species, and tissues. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(4), 1325–1335. <https://doi.org/10.3233/JAD-141041>
- O'Leary, D. H., Polak, J. F., Kronmal, R. A., Manolio, T. A., Burke, G. L., & Wolfson, S. K. (1999). Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *The New England Journal of Medicine*, 340(1), 14–22. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901073400103>
- O'Leary, D. H., Polak, J. F., Kronmal, R. a, Manolio, T. a, Burke, G. L., Wolfson, S. K., & Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. (1999). Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *New England Journal of Medicine*, 340(1), 14–22. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901073400103>
- Okura, T., Plassman, B. L., Steffens, D. C., Llewellyn, D. J., Potter, G. G., & Langa, K. M. (2010). Prevalence of neuropsychiatric symptoms and their association with functional limitations in older adults in the United States: The aging, demographics, and memory study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(2), 330–337. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02680.x>
- Ozkan, S., Adapinar, D. O., Elmaci, N. T., & Arslantas, D. (2013). Apraxia for differentiating Alzheimer's disease from subcortical vascular dementia and mild cognitive impairment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 947–951. <https://doi.org/10.2147/Ndt.S47879>
- Palloni, A., Pinto-Aguirre, G., & Pelaez, M. (2002). Demographic and health conditions of ageing

- in Latin America and the Caribbean. *International Journal of Epidemiology*, 31(4), 762–771.
- Palmqvist, S., Zetterberg, H., Mattsson, N., Johansson, P., Minthon, L., Blennow, K., ... Hansson, O. (2015). Detailed comparison of amyloid PET and CSF biomarkers for identifying early Alzheimer disease. *Neurology*, 85(14), 1240–1249. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001991>
- Pantoni, L., Fierini, F., Poggesi, A., & LADIS Study Group. (2015). Impact of cerebral white matter changes on functionality in older adults: An overview of the LADIS Study results and future directions. *Geriatrics and Gerontology International*. <https://doi.org/10.1111/ggi.12665>
- Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology and Aging*, 17(2), 299–320.
- Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology*, 60, 173–96. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093656>
- Pasquier, F., Grymonprez, L., Lebert, F., & Van der Linden, M. (2001). Memory Impairment Differs in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *Neurocase*, 7(2), 161–171. <https://doi.org/10.1093/neucas/7.2.161>
- Pastorius, C. A., Medina-Lezama, J., Corrales-Medina, F., Bernabé-Ortiz, A., Paz-Manrique, R., Salinas-Najarro, B., ... Chirinos, J. A. (2010). Normative values and correlates of carotid artery intima-media thickness and carotid atherosclerosis in Andean-Hispanics: The Prevencion Study. *Atherosclerosis*, 211(2), 499–505. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.009>
- Pelegrín-Valero, C., Olivera-Pueyo, J., & Castillo-Jiménez, L. (2011). Neuropsicología del deterioro cognitivo leve y de las demencias. In *Manual de Neuropsicología* (pp. 369–97). Barcelona: Viguera.
- Peña Casanova, J. (1991). Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica-test Barcelona: Bases teóricas, objetivos y contenidos. *Revista de Logopedia, Foniatría Y Audiología*, II, 65–123. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0214-4603\(91\)75505-8](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0214-4603(91)75505-8)
- Perneckzy, R., Pohl, C., Sorg, C., Hartmann, J., Komossa, K., Alexopoulos, P., ... Kurz, A. (2006). Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: Conceptual and diagnostic

- issues. *Age and Ageing*, 35(3), 240–245. <https://doi.org/10.1093/ageing/afj054>
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer ' s disease A critical review, 383–404.
- Perry, R. J., Watson, P., & Hodges, J. R. (2000). The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: Relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia*. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00079-2](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00079-2)
- Petersen, R. C., Jack, C. R., Xu, Y. C., Waring, S. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., ... Kokmen, E. (2000). Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology*, 54(3), 581–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.3.581>
- Petrovitch, H., White, L. R., Izmirilian, G., Ross, G. W., Havlik, R. J., Markesbery, W., ... Launer, L. J. (2000). Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. *Neurobiology of Aging*, 21(1), 57–62. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(00\)00106-8](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(00)00106-8)
- Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah, C. H., Chance, J. M., & Filos, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of Gerontology*, 37(3), 323–329. <https://doi.org/10.1093/geronj/37.3.323>
- Pinto, E., & Peters, R. (2009). Literature review of the Clock Drawing Test as a tool for cognitive screening. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27(3), 201–213. <https://doi.org/10.1159/000203344>
- Poirier, J. (2005). Apolipoprotein E, cholesterol transport and synthesis in sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 26(3), 355–361. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.09.003>
- Polak, J. F., Pencina, M. J., Meisner, A., Pencina, K. M., Brown, L. S., Wolf, P. a, ... D'Agostino, R. B. (2010). Associations of carotid artery intima-media thickness (IMT) with risk factors and prevalent cardiovascular disease: comparison of mean common carotid artery IMT with maximum internal carotid artery IMT. *Journal of Ultrasound in Medicine : Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 29(12), 1759–1768. Retrieved from <http://www.jultrasoundmed.org/cgi/content/abstract/29/12/1759>
- Polak, J. F., Pencina, M. J., O'Leary, D. H., & D'Agostino, R. B. (2011). Common carotid artery intima-media thickness progression as a predictor of stroke in multi-ethnic study of atherosclerosis. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 42(11), 3017–21.

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.625186>

- Poredos, P. (2004). Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vascular Medicine (London, England)*, 9(1), 46–54. <https://doi.org/10.1191/1358863x04vm514ra>
- Poulin, S. P., Dautoff, R., Morris, J. C., Barrett, L. F., & Dickerson, B. C. (2011). Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 194(1), 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.06.014>
- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Gemma-Claire, A., Wu, Y.-T., & Prina, M. (2015). World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia - An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *Alzheimer's Disease International*, 84. <https://doi.org/10.1111/j.0963-7214.2004.00293.x>
- Profenno, L. A., Porsteinsson, A. P., & Faraone, S. V. (2010). Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol Psychiatry*, 67(6), 505–512. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.02.013>
- Pruchno, R. A., Wilson-Genderson, M., Rose, M., & Cartwright, F. (2010). Successful aging: Early influences and contemporary characteristics. *Gerontologist*, 50(6), 821–833. <https://doi.org/10.1093/geront/gnq041>
- Quental, N. B. M., Brucki, S. M. D., & Bueno, O. F. A. (2013). Visuospatial Function in Early Alzheimer's Disease-The Use of the Visual Object and Space Perception (VOSP) Battery. *PLoS ONE*, 8(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068398>
- Quintino-Santos, S., Diniz, B. S., Firmo, J. O. A., Moriguchi, E. H., Lima-Costa, M. F., & Castro-Costa, E. (2015). APOE epsilon4 allele is associated with worse performance in memory dimensions of the mini-mental state examination: the Bambui Cohort Study of Aging. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 30(6), 573–579. <https://doi.org/10.1002/gps.4186>
- Rabassa, O., Pelegrín, C., & Bartrés, D. (2011). Deterioro Cognitivo Leve. In *Rehabilitación Neuropsicológica* (pp. 269–288). Barcelona: Elsevier.
- Rabbitt, P. M. A., McInnes, L., Diggle, P., Holland, F., Bent, N., Abson, V., ... Horan, M. (2004). The University of Manchester Longitudinal Study of Cognition in Normal Healthy Old Age, 1983 through 2003. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 11(2–3), 245–279. <https://doi.org/10.1080/13825580490511116>

- Rabin, L. a, Paré, N., Saykin, A. J., Brown, M. J., Wishart, H. a, Flashman, L. a, & Santulli, R. B. (2009). Differential memory test sensitivity for diagnosing amnesic mild cognitive impairment and predicting conversion to Alzheimer's disease. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, *16*(3), 357–376. <https://doi.org/10.1080/13825580902825220>
- Rajmohan, R., & Reddy, P. H. (2016). Amyloid-Beta and Phosphorylated Tau Accumulations Cause Abnormalities at Synapses of Alzheimer's disease Neurons. *Journal of Alzheimer's Disease*, 1–25. <https://doi.org/10.3233/JAD-160612>
- Ramírez-Vela, R., Cieza-Zevallos, J., Pinto-Valdivia, M., & Medina-Palomino, F. (2012). Correlación del grosor de la íntima media carotídea con el perfil de lípidos y otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes en hemodiálisis crónica. *Revista Medica Herediana*, 80–87. Retrieved from file:///sciELO.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2012000200002&lang=pt
- Raoux, N., Amieva, H., Le Goff, M., Auriacombe, S., Carcaillon, L., Letenneur, L., & Dartigues, J. F. (2008). Clustering and switching processes in semantic verbal fluency in the course of Alzheimer's disease subjects: Results from the PAQUID longitudinal study. *Cortex*, *44*(9), 1188–1196. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2007.08.019>
- Rapp, M. A., & Reischies, F. M. (2005). Attention and executive control predict Alzheimer disease in late life: results from the Berlin Aging Study (BASE). *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *13*(2), 134–141. <https://doi.org/10.1176/appi.ajgp.13.2.134>
- Ravdin, L. D., & Katzen, H. L. (2012). *Handbook on the Neuropsychology of Aging and Dementia*. Springer New York. Retrieved from https://books.google.com.pa/books?id=UMh_8s7_Y7cC
- Ray, S., Britschgi, M., Herbert, C., Takeda-Uchimura, Y., Boxer, A., Blennow, K., ... Wyss-Coray, T. (2007). Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins. *Nature Medicine*, *13*(11), 1359–1362. <https://doi.org/10.1038/nm1653>
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., ... Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: General trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex*, *15*(11), 1676–1689. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi044>

- Razani, J., Bayan, S., Funes, C., Mahmoud, N., Torrence, N., Wong, J., ... Josephson, K. (2011). Patterns of deficits in daily functioning and cognitive performance of patients with Alzheimer disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 24(1), 23–32. <https://doi.org/10.1177/0891988710390812>
- Razani, J., Boone, K. B., Miller, B. L., Lee, A., & Sherman, D. (2001). Neuropsychological performance of right- and left-frontotemporal dementia compared to Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 7(4), 468–480.
- Razani, J., Casas, R., Wong, J. T., Lu, P., Alessi, C., & Josephson, K. (2007). Relationship between executive functioning and activities of daily living in patients with relatively mild dementia. *Applied Neuropsychology*, 14(3), 208–14. <https://doi.org/10.1080/09084280701509125>
- Reale, M., Kamal, M. A., Velluto, L., Gambi, D., Di Nicola, M., & Greig, N. H. (2012). Relationship between inflammatory mediators, Abeta levels and ApoE genotype in Alzheimer disease. *Current Alzheimer Research*, 9(4), 447–457. <https://doi.org/CAR-EPUB-20120123-023> [pii]
- Reddy, P. H. (2017). A Critical Assessment of Research on Neurotransmitters in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*. <https://doi.org/10.3233/JAD-170256>
- Reiman, E. M., Chen, K., Liu, X., Bandy, D., Yu, M., Lee, W., ... Caselli, R. J. (2009). Fibrillar amyloid-beta burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(16), 6820–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900345106>
- Reinvang, I., Grambaite, R., & Espeseth, T. (2012). Executive dysfunction in MCI: Subtype or early symptom. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/936272>
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de León, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for Assessment of Primary. *American Journal of Psychiatry*, 139(9), 1136–1139. <https://doi.org/10.1176/ajp.139.9.1136>
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8(3), 271–276. <https://doi.org/10.2466>
- Reitz, C., & Mayeux, R. (2010). Use of genetic variation as biomarkers for mild cognitive impairment and progression of mild cognitive impairment to dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(1), 229–251. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1255>

- Rémy, F., Mirrashed, F., Campbell, B., & Richter, W. (2005). Verbal episodic memory impairment in Alzheimer's disease: A combined structural and functional MRI study. *NeuroImage*, *25*(1), 253–266. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.10.045>
- Reuter-Lorenz, P. A., Marshuetz, C., Jonides, J., Smith, E. E., Hartley, A., & Koeppel, R. (2001). Neurocognitive ageing of storage and executive processes. *European Journal of Cognitive Psychology*, *13*(1–2), 257–278. <https://doi.org/10.1080/09541440125972>
- Richard, F., & Pasquier, F. (2012). Can the treatment of vascular risk factors slow cognitive decline in Alzheimer's disease patients? *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *32*(3), 765–72. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-121012>
- Ritchie, K., Artero, S., & Touchon, J. (2001). Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology*, *56*(1), 37–42. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.1.37>
- Riemenschneider, M., Lautenschlager, N., Wagenpfeil, S., Diehl, J., Drzezga, ; A, & Kurz, ; A. (2002). Cerebrospinal Fluid Tau and Beta-Amyloid 42 Proteins Identify Alzheimer Disease in Subjects With Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol*, *59*, 1729–1734. <https://doi.org/10.1001/archneur.59.11.1729>
- Rizzo, M., Anderson, S. W., Dawson, J., & Nawrot, M. (2000). Vision and cognition in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *38*(8), 1157–1169. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(00\)00023-3](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(00)00023-3)
- Roberts, R. O., Geda, Y. E., Knopman, D. S., Christianson, T. J. H., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., ... Petersen, R. C. (2008). Association of duration and severity of diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, *65*(8), 1066–73. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.8.1066>
- Rocque, B. G., Jackson, D., Varghese, T., Hermann, B., McCormick, M., Kliewer, M., ... Dempsey, R. J. (2012). Impaired cognitive function in patients with atherosclerotic carotid stenosis and correlation with ultrasound strain measurements. *Journal of the Neurological Sciences*, *322*(1–2), 20–24. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.05.020>
- Rodrigue, K. M., Rieck, J. R., Kennedy, K. M., Devous Sr., M. D., Diaz-Arrastia, R., & Park, D. C. (2013). Risk Factors for beta-Amyloid Deposition in Healthy Aging. *Jama Neurology*, *70*(5), 600–606. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.1342>
- Rogers, S. L., & Friedman, R. B. (2008). The underlying mechanisms of semantic memory loss in

- Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuropsychologia*, 46(1), 12–21.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.08.010>
- Rogers, T. T., Ivanoiu, A., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2006). Semantic memory in Alzheimer's disease and the frontotemporal dementias: a longitudinal study of 236 patients. *Neuropsychology*, 20(3), 319–335. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.20.3.319>
- Roher, A. E., Esh, C., Kokjohn, T. A., Kalback, W., Luehrs, D. C., Seward, J. D., ... Beach, T. G. (2003). Circle of Willis Atherosclerosis Is a Risk Factor for Sporadic Alzheimer's Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23(11), 2055–2062.
<https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000095973.42032.44>
- Romero, J. R., Beiser, A., Seshadri, S., Benjamin, E. J., Polak, J. F., Vasan, R. S., ... Wolf, P. A. (2009). Carotid artery atherosclerosis, MRI indices of brain ischemia, aging, and cognitive impairment: The framingham study. *Stroke*, 40(5), 1590–1596.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.535245>
- Rosen, V. M., Sunderland, T., Levy, J., Harwell, A., McGee, L., Hammond, C., ... Lefkowitz, C. (2005). Apolipoprotein E and category fluency: evidence for reduced semantic access in healthy normal controls at risk for developing Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 43(4), 647–658. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.06.022>
- Rouleau, I., Salmon, D. P., & Butters, N. (1996). Longitudinal analysis of clock drawing in Alzheimer's disease patients. *Brain and Cognition*, 31(31), 17–34.
<https://doi.org/10.1006/brcg.1996.0022>
- Rountree, S. D., Waring, S. C., Chan, W. C., Lupo, P. J., Darby, E. J., & Doody, R. S. (2007). Importance of subtle amnesic and nonamnesic deficits in mild cognitive impairment: Prognosis and conversion to dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(6), 476–482. <https://doi.org/10.1159/000110800>
- Royall, D. R., & Palmer, R. F. (2014). Does ethnicity moderate dementia's biomarkers? *Neurobiology of Aging*, 35(2), 336–344.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.08.006>
- Ruff, R. M., Light, R. H., Parker, S. B., & Levin, H. S. (1997). The Psychological Construct of Word Fluency. *Brain and Language*, 57(3), 394–405. <https://doi.org/10.1006/brln.1997.1755>
- Rush, B. K., Barch, D. M., & Braver, T. S. (2006). Accounting for cognitive aging: context processing, inhibition or processing speed? *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol*

- Cogn*, 13(3–4), 588–610. <https://doi.org/10.1080/13825580600680703>
- Rypma, B., & D’Esposito, M. (2001). Age-related changes in brain–behaviour relationships: Evidence from event-related functional MRI studies. *European Journal of Cognitive Psychology*, 13(1–2), 235–256. <https://doi.org/10.1080/09541440042000296>
- Saéz Zea, C. (2010). *Utilidad diagnóstica, fiabilidad y validez del Fototest en la detección de deterioro cognitivo y demencia*. Universidad de Granada Instituto de Neurociencias “Federico Olóriz.”
- Salat, D. H., Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Greve, D. N., Desikan, R. S. R., Busa, E., ... Fischl, B. (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral Cortex*, 14(7), 721–730. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh032>
- Saleem, M., Herrmann, N., Swardfager, W., Eisen, R., & Lanctot, K. L. (2015). Inflammatory Markers in Mild Cognitive Impairment: A Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 47(3), 669–679. <https://doi.org/10.3233/JAD-150042>
- Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (2009). Neuropsychological Assessment of. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.57.102904.190024>
- Salthouse, T. A., & Madden, D. J. (2015). Information processing speed and aging. In DeLuca & J. H. Kalma (Ed.), *Information processing speed in clinical populations* (pp. 221–242). New York: Routledge.
- Salthouse, T. a. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103(3), 403–428. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.103.3.403>
- Sander, K., Bickel, H., Förstl, H., Etgen, T., Briesenick, C., Poppert, H., & Sander, D. (2010). Carotid- intima media thickness is independently associated with cognitive decline. The INVADE study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(4), 389–394. <https://doi.org/10.1002/gps.2351>
- Santos, V. Dos, Thomanna, P. A., Wüstenberg, T., Seidl, U., Essig, M., & Schröder, J. (2011). Morphological cerebral correlates of CERAD test performance in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 23(3), 411–420. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100156>
- Satz, P., Cole, M. a, Hardy, D. J., & Rassovsky, Y. (2011). Brain and cognitive reserve: mediator(s) and construct validity, a critique. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(1), 121–130. <https://doi.org/10.1080/13803395.2010.493151>

- Saunders, A. J., & Tanzi, R. E. (2003). Welcome to the complex disease world: Alpha2-macroglobulin and Alzheimer's disease. *Experimental Neurology*, *184*(1), 50–53. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2003.09.004>
- Saunders, N. L. J., & Summers, M. J. (2010). Attention and working memory deficits in mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *32*(4), 350–357. <https://doi.org/10.1080/13803390903042379>
- Scheff, S. W., Price, D. A., Schmitt, F. A., Dekosky, S. T., & Mufson, E. J. (2007). Synaptic alterations in CA1 in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology*, *68*(18), 1501–1508. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000260698.46517.8f>
- Scheltens, P. (2009). Imaging in Alzheimer's disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *11*(2), 191–199. <https://doi.org/10.1007/s11910-003-0021-1>
- Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M. B., de Strooper, B., Frisoni, G. B., Salloway, S., & Van der Flier, W. M. (2016). Alzheimer's disease. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01124-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01124-1)
- Schillinger, M., Exner, M., Mlekusch, W., Sabeti, S., Amighi, J., Nikowitsch, R., ... Minar, E. (2005). Inflammation and Carotid Artery--Risk for Atherosclerosis Study (ICARAS). *Circulation*, *111*(17), 2203–9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000163569.97918.C0>
- Schmid, N. S., Taylor, K. I., Foldi, N. S., Berres, M., & Monsch, A. U. (2013). Neuropsychological signs of Alzheimer's disease 8 years prior to diagnosis. *Journal of Alzheimer's Disease*, *34*(2), 537–546. <https://doi.org/10.3233/JAD-121234>
- Schmidt, M. E., Chiao, P., Klein, G., Matthews, D., Thurfjell, L., Cole, P. E., ... Jagust, W. (2015). The influence of biological and technical factors on quantitative analysis of amyloid PET: Points to consider and recommendations for controlling variability in longitudinal data. *Alzheimer's and Dementia*, *11*(9), 1050–1068. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.09.004>
- Schoenberg, M. and, & Duff, K. (2011). Dementias and Mild Cognitive Impairment in Adults. In M. Schoenberg & J. Scott (Eds.), *The Little Black Book of Neuropsychology* (1st ed., pp. 357–403). New York: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-76978-3>
- Schoonenboom, N. S. M., Reesink, F. E., Verwey, N. A., Kester, M. I., Teunissen, C. E., Van De Ven, P. M., ... Van Der Flier, W. M. (2012). Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. *Neurology*, *78*(1), 47–54. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823ed0f0>

- Schoonenboom, S. N. M., Visser, P. J., Mulder, C., Lindeboom, J., Van Elk, E. J., Van Kamp, G. J., & Scheltens, P. H. (2005). Biomarker profiles and their relation to clinical variables in mild cognitive impairment. *Neurocase*, *11*(1), 8–13. <https://doi.org/10.1080/13554790490896785>
- Schroeter, M. L., Stein, T., Maslowski, N., & Neumann, J. (2009). Neural correlates of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic and quantitative meta-analysis involving 1351 patients. *NeuroImage*, *47*(4), 1196–1206. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.037>
- Seigerschmidt, E., Mösch, E., Siemen, M., Förstl, H., & Bickel, H. (2002). The clock drawing test and questionable dementia: Reliability and validity. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *17*(11), 1048–1054. <https://doi.org/10.1002/gps.747>
- Sells, R., & Larner, A. J. (2011). The Poppelreuter figure visual perceptual function test for dementia diagnosis. *Progress in Neurology and Psychiatry*, *15*(2), 17–21. <https://doi.org/10.1002/pnp.193>
- Sevush, S., Peruyera, G., Crawford, F., & Mullan, M. (2000). Apolipoprotein-E epsilon 4 allele frequency and conferred risk for Cuban Americans with Alzheimer's disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *8*(3), 254–256. <https://doi.org/10.1097/00019442-200008000-00013>
- Sewell, M. C., Luo, X., Neugroschl, J., & Sano, M. (2013). Detection of mild cognitive impairment and early stage dementia with an audio-recorded cognitive scale. *International Psychogeriatrics / IPA*, *25*(8), 1325–33. <https://doi.org/10.1017/S1041610213000598>
- Shafto, M. a, Burke, D. M., Stamatakis, E. a, Tam, P. P., & Tyler, L. K. (2007). On the tip-of-the-tongue: neural correlates of increased word-finding failures in normal aging. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*(12), 2060–70. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.12.2060>
- Shah, N. S., Vidal, J. S., Masaki, K., Petrovitch, H., Ross, G. W., Tilley, C., ... Launer, L. J. (2012). Midlife blood pressure, plasma beta-amyloid, and the risk for Alzheimer disease: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension*, *59*(4), 780–786. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178962>
- Sheng, J. G., Jones, R. A., Zhou, X. Q., McGinness, J. M., Van Eldik, L. J., Mrak, R. E., & Griffin, W. S. T. (2001). Interleukin-1 promotion of MAPK-p38 overexpression in experimental animals and in Alzheimer's disease: Potential significance for tau protein phosphorylation.

Neurochemistry International, 39(5–6), 341–348. [https://doi.org/10.1016/S0197-0186\(01\)00041-9](https://doi.org/10.1016/S0197-0186(01)00041-9)

- Shepardson, N. E., Shankar, G. M., & Selkoe, D. J. (2011). Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: I. Review of epidemiological and preclinical studies. *Archives of Neurology*, 68(10), 1239–44. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.203>
- Shim, Y. S., Yoon, B., & Shon, Y. M. (2008). Difference of the hippocampal and white matter micro alterations in MCI patients according to the severity of subcortical vascular changes: neuropsychological correlates of diffusion tensor imaging. *Clinical Neurology, Neurosurgery*, 110, 552–561. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.02.021>
- Shing, Y. L., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Fandakova, Y., Bodammer, N., Werkle-Bergner, M., ... Raz, N. (2011). Hippocampal subfield volumes: Age, vascular risk, and correlation with associative memory. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 3(JAN), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2011.00002>
- Shinkai, S., Chaves, P. H. M., Fujiwara, Y., Watanabe, S., Shibata, H., Yoshida, H., & Suzuki, T. (2008). Beta2-microglobulin for risk stratification of total mortality in the elderly population: comparison with cystatin C and C-reactive protein. *Archives of Internal Medicine*, 168(2), 200–6. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.64>
- Shulman, K. I., Pushkar Gold, D., Cohen, C. A., & Zuccherro, C. A. (1993). Clock???drawing and dementia in the community: A longitudinal study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 8(6), 487–496. <https://doi.org/10.1002/gps.930080606>
- Silva, D., Guerreiro, M., Maroco, J., Santana, I., Rodrigues, A., Bravo, M. J., & de, M. A. (2012). Comparison of four verbal memory tests for the diagnosis and predictive value of mild cognitive impairment. *Dement.Geriatr.Cogn Dis.Extra.*, 2(1664–5464 (Electronic)), 120–131.
- Silverberg, N. B., Ryan, L. M., Carrillo, M. C., Sperling, R., Petersen, R. C., Posner, H. B., ... Ferman, T. J. (2011). Assessment of cognition in early dementia. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), e60–e76. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.001>
- Silvestrini, M., Gobbi, B., Pasqualetti, P., Bartolini, M., Baruffaldi, R., Lanciotti, C., ... Vernieri, F. (2009). Carotid atherosclerosis and cognitive decline in patients with Alzheimer's disease.

- Neurobiology of Aging*, 30(8), 1177–1183.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.11.008>
- Silvestrini, M., Viticchi, G., Altamura, C., Luzzi, S., Balucani, C., & Vernieri, F. (2012). Cerebrovascular assessment for the risk prediction of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 32(3), 689–698. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-121240>
- Silvestrini, M., Viticchi, G., Falsetti, L., Balucani, C., Vernieri, F., Cerqua, R., ... Provinciali, L. (2011). The role of carotid atherosclerosis in Alzheimer's disease progression. *J Alzheimers Dis*, 25(4), 719–726. <https://doi.org/10.3233/jad-2011-101968>
- Simon, A., Megnien, J. L., & Levenson, J. (1997). Coronary risk estimation and treatment of hypercholesterolemia. *Circulation*, 96(7), 2449–2452. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.7.2449>
- Singh-Manoux, A., Britton, A. R., & Marmot, M. (2003). Vascular disease and cognitive function: Evidence from the Whitehall II study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(10), 1445–1450. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51464.x>
- Smits, L. L., Flapper, M., Sistermans, N., Pijnenburg, Y. A. L., Scheltens, P., & Van Der Flier, W. M. (2014). Apraxia in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Validity and reliability of the van heugten test for apraxia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 38(1–2), 55–64. <https://doi.org/10.1159/000358168>
- Snowdon, D. A. (2003). Healthy Aging and Dementia: Findings from the Nun Study. In *Annals of Internal Medicine* (Vol. 139, pp. 450–454). https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-5_Part_2-200309021-00014
- Snyder, P. J., Kahle-Wroblewski, K., Brannan, S., Miller, D. S., Schindler, R. J., Desanti, S., ... Carrillo, M. C. (2014). Assessing cognition and function in Alzheimer's disease clinical trials: Do we have the right tools? *Alzheimer's and Dementia*, 10(6), 853–860. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.07.158>
- Soares, H. D., Potter, W. Z., Pickering, E., Kuhn, M., Immermann, F. W., Shera, D. M., ... Shaw, L. M. (2012). Plasma biomarkers associated with the apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 69(10), 1310–7. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.1070>
- Song, F., Poljak, A., Smythe, G. A., & Sachdev, P. (2009). Plasma biomarkers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Research Reviews*.

<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.05.003>

- Sosa, A. L., Albanese, E., Stephan, B. C., Dewey, M., Acosta, D., Ferri, C. P., ... Stewart, R. (2012). Prevalence, distribution, and impact of mild cognitive impairment in latin america, china, and India: a 10/66 population-based study. *PLoS Med*, 9(2), e1001170. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001170> \rPMEDICINE-D-10-00010 [pii]
- Spence, J. D. (2004). Carotid intima-media thickness and cognitive decline: What does it mean for prevention of dementia? *Journal of the Neurological Sciences*, 223(2), 103–105. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.05.012>
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., ... Phelps, C. H. (2011). 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 and Dementia*, 7(3), 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Stahl, R., Dietrich, O., Teipel, S. J., Hampel, H., Reiser, M. F., & Schoenberg, S. O. (2007). White Matter Damage in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: Assessment with Diffusion-Tensor MR Imaging and Parallel Imaging Techniques. *Radiology*, 243(2), 483–492. <https://doi.org/10.1148/radiol.2432051714>
- Stampfer, M. J. (2006). Cardiovascular disease and Alzheimer's disease: Common links. *Journal of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01687.x>
- Sary, H. C. (2000). Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20(5), 1177–1178. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.5.1177>
- Stefan, N., Kantartzis, K., Machann, J., Schick, F., Thamer, C., Rittig, K., ... Haring, H. U. (2008). Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med*, 168(15), 1609–1616. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.15.1609>
- Stephan, B. C. M., Hunter, S., Harris, D., Llewellyn, D. J., Siervo, M., Matthews, F. E., & Brayne, C. (2012a). The neuropathological profile of mild cognitive impairment (MCI): a systematic review. *Molecular Psychiatry*, 17(11), 1056–76. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.147>
- Stephan, B. C. M., Hunter, S., Harris, D., Llewellyn, D. J., Siervo, M., Matthews, F. E., & Brayne, C. (2012b). The neuropathological profile of mild cognitive impairment (MCI): a systematic review. *Molecular Psychiatry*, 17(11), 1056–76. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.147>

- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)
- Stoeck, K., Sanchez-Juan, P., Gawinecka, J., Green, A., Ladogana, A., Pocchiari, M., ... Zerr, I. (2012). Cerebrospinal fluid biomarker supported diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease and rapid dementias: A longitudinal multicentre study over 10 years. *Brain*, *135*(10), 3051–3061.
<https://doi.org/10.1093/brain/aws238>
- Stopford, C. L., Thompson, J. C., Neary, D., Richardson, A. M. T., & Snowden, J. S. (2012). Working memory, attention, and executive function in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex*, *48*(4), 429–446.
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2010.12.002>
- Sunderland, T., Hill, J. L., Mellow, A. M., Lawlor, B. A., Gundersheimer, J., Newhouse, P. A., & Grafman, J. H. (1989). Clock Drawing in Alzheimer's Disease: A Novel Measure of Dementia Severity. *Journal of the American Geriatrics Society*, *37*(8), 725–729.
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1989.tb02233.x>
- Swardfager, W., Lancet, K., Rothenburg, L., Wong, A., Cappell, J., & Herrmann, N. (2010). A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, *68*(10), 930–941.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.012>
- Sztriha, L. K., Nemeth, D., Sefcsik, T., & Vecsei, L. (2009). Carotid stenosis and the cognitive function. *Journal of the Neurological Sciences*, *283*(1–2), 36–40.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.02.307>
- Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X., Pelton, G. H., Rosenblum, S., Jacobs, M., ... Salmon, D. P. (2009). The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Neuropsychologia*, *3*(4), 246–248. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Tahmasebpour, H. R., Buckley, R. A. R., Peter, L., & Fix, C. H. (2005). Examination of the Carotid Arteries. *Challenges*, *6*(6), 1561–1575. <https://doi.org/10.1148/rg.256045013>
- Tai, L. M., Mehra, S., Shete, V., Estus, S., Rebeck, G. W., Bu, G., & LaDu, M. J. (2014). Soluble apoE/A β complex: mechanism and therapeutic target for APOE4-induced AD risk. *Molecular Neurodegeneration*, *9*, 2. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-9-2>
- Tai, L. M., Thomas, R., Marottoli, F. M., Koster, K. P., Kanekiyo, T., Morris, A. W. J., & Bu, G. (2016). The role of APOE in cerebrovascular dysfunction. *Acta Neuropathologica*, *131*(5), 709–723. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1547-z>

- Takeuchi, N., Oouchida, Y., & Izumi, S.-I. (2012). Motor Control and Neural Plasticity through Interhemispheric Interactions. *Neural Plasticity*, 2012, 823285. <https://doi.org/10.1155/2012/823285>
- Taler, V., & Phillips, N. a. (2008). Language performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a comparative review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(5), 501–556. <https://doi.org/10.1080/13803390701550128>
- Tales, A., Haworth, J., Nelson, S., Snowden, R. J., & Wilcock, G. (2005). Abnormal visual search in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurocase*, 11(1), 80–84. <https://doi.org/10.1080/13554790490896974>
- Tang, M. X., Maestre, G., Tsai, W. Y., Liu, X. H., Feng, L., Chung, W. Y., ... Mayeux, R. (1996). Relative risk of Alzheimer disease and age-at-onset distributions, based on APOE genotypes among elderly African Americans, Caucasians, and Hispanics in New York City. *American Journal of Human Genetics*, 58(3), 574–584. [https://doi.org/0002-9297/96/5803-0016\\$02.00](https://doi.org/0002-9297/96/5803-0016$02.00)
- Tappen, R. M., Rosselli, M., & Engstrom, G. (2010). Evaluation of the Functional Activities Questionnaire (FAQ) in cognitive screening across four American ethnic groups. *The Clinical Neuropsychologist*, 24(4), 646–61. <https://doi.org/10.1080/13854040903482855>
- Terry, R. D., Masliah, E., Salmon, D. P., Butters, N., DeTeresa, R., Hill, R., ... Katzman, R. (1991). Physical basis of cognitive alterations in alzheimer's disease: Synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Annals of Neurology*, 30(4), 572–580. <https://doi.org/10.1002/ana.410300410>
- Terry, A. V., Callahan, P. M., Hall, B., & Webster, S. J. (2011). Alzheimer's disease and age-related memory decline (preclinical). *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 99(2), 190–210. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.02.002>
- Theoharides, T. C., Kempuraj, D., Tagen, M., Conti, P., & Kalogeromitros, D. (2007). Differential release of mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation. *Immunological Reviews*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2007.00519.x>
- Thomann, P. A., Toro, P., Dos Santos, V., Essig, M., & Schroder, J. (2008). Clock drawing performance and brain morphology in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 67(1), 88–93. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2007.11.008>
- Thong, J. Y. J., Hilal, S., Wang, Y., Soon, H. W., Dong, Y., Collinson, S. L., ... Qiu, A. (2013). Association of silent lacunar infarct with brain atrophy and cognitive impairment. *Journal of*

- Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 84(11), 1219–25. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305310>
- Tijms, B. M., ten Kate, M., Wink, A. M., eije, Visser, P. J. elle, Ecay, M., Clerigue, M., ... Barkhof, F. (2016). Gray matter network disruptions and amyloid beta in cognitively normal adults. *Neurobiology of Aging*, 37, 154–160. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.015>
- Toledo, J. B., Arnold, S. E., Raible, K., Brettschneider, J., Xie, S. X., Grossman, M., ... Trojanowski, J. Q. (2013). Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain : A Journal of Neurology*, 136(Pt 9), 2697–2706. <https://doi.org/10.1093/brain/awt188>
- Toledo, J. B., Shaw, L. M., & Trojanowski, J. Q. (2013). Plasma amyloid beta measurements - a desired but elusive Alzheimer's disease biomarker. *Alzheimer's Research & Therapy*, 5(2), 8. <https://doi.org/10.1186/alzrt162>
- Tolppanen, A.-M., Ngandu, T., Kareholt, I., Laatikainen, T., Rusanen, M., Soininen, H., & Kivipelto, M. (2014). Midlife and Late-Life Body Mass Index and Late-Life Dementia: Results from a Prospective Population-Based Cohort. *Journal of Alzheimer's Disease*, 38(1), 201–209. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.3233/JAD-130698>
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(2), 203–214. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(03\)00039-8](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(03)00039-8)
- Tondelli, M., Wilcock, G. K., Nichelli, P., de Jager, C. A., Jenkinson, M., & Zamboni, G. (2012). Structural MRI changes detectable up to ten years before clinical Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 33(4). <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.05.018>
- Touboul, P.-J., Grobbee, D. E., & den Ruijter, H. (2012). Assessment of subclinical atherosclerosis by carotid intima media thickness: technical issues. *European Journal of Preventive Cardiology*, 19(2 Suppl), 18–24. <https://doi.org/10.1177/2047487312448990>
- Touboul, P. J., Hennerici, M. G., Meairs, S., Adams, H., Amarenco, P., Bornstein, N., ... Woo, K. S. (2012). Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). *Cerebrovascular Diseases*. <https://doi.org/10.1159/000343145>
- Touboul, P. J., Hernández-Hernández, R., Küçükoğlu, S., Woo, K. S., Vicaut, E., Labreuche, J., ... Vinuela, R. (2007). Carotid artery intima media thickness, plaque and framingham cardiovascular score in Asia, Africa/Middle East and Latin America: The PARC-AALA

- Study. *International Journal of Cardiovascular Imaging*, 23(5), 557–567. <https://doi.org/10.1007/s10554-006-9197-1>
- Tsantali, E., Economidis, D., & Tsolaki, M. (2013). Could language deficits really differentiate Mild Cognitive Impairment (MCI) from mild Alzheimer’s disease? *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 57(3), 263–270. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2013.03.011>
- Tschanz, J. T., Corcoran, C. D., Schwartz, S., Treiber, K., Green, R. C., Norton, M. C., ... Lyketsos, C. G. (2011). Progression of cognitive, functional, and neuropsychiatric symptom domains in a population cohort with Alzheimer dementia: the Cache County Dementia Progression study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 19(6), 532–42. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181faec23>
- Tucker, A. M., & Stern, Y. (2011). Cognitive reserve in aging. *Current Alzheimer Research*, 8(4), 354–60. <https://doi.org/10.2174/1567211212225912050>
- Turana, Y., Suzy Handajani, Y., & Widjaja, N. T. (2015). Association between APOE epsilon4 Genotype and Memory Impairment in Elderly with Normal Global Cognitive Assessment. *Diagnostics (Basel)*, 5(4), 615–623. <https://doi.org/10.3390/diagnostics5040615>
- Uemura, K., Shimada, H., Doi, T., Makizako, H., Tsutsumimoto, K., Park, H., & Suzuki, T. (2016). Reduced prefrontal oxygenation in mild cognitive impairment during memory retrieval. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 31(6), 583–591. <https://doi.org/10.1002/gps.4363>
- Valls-Pedret, C., Molinuevo, J. L., & Rami, L. (2010). Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: Fase prodrómica y preclínica. *Revista de Neurologia*, 51(8), 471–480.
- Valls-Pedret, C., Molinuevo, J. L., & Rami, L. (2010). Early diagnosis of Alzheimer’s disease: The prodromal and preclinical phase | Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: Fase prodrómica y preclínica. *Revista de Neurologia*, 51(8).
- Van Bortel, L. M. (2005, January). What does intima-media thickness tell us? *Journal of Hypertension*. England.
- Van Exel, E., Gussekloo, J., Houx, P., De Craen, A. J. M., Macfarlane, P. W., Bootsma-van der Wiel, A., ... Westendorp, R. G. J. (2002). Atherosclerosis and cognitive impairment are linked in the elderly. The Leiden 85-plus Study. *Atherosclerosis*, 165(2), 353–359. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(02\)00253-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(02)00253-8)

- Van Vliet, P. (2012). Cholesterol and late-life cognitive decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, 30(SUPPL.2). <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-111028>
- Verdoorn, T. A., McCarten, J. R., Arciniegas, D. B., Golden, R., Moldauer, L., Georgopoulos, A., ... Rojas, D. C. (2011). Evaluation and tracking of Alzheimer's disease severity using resting-state magnetoencephalography. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 26 Suppl 3, 239–255. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-0056>
- Verghese, P. B., Castellano, J. M., & Holtzman, D. M. (2011). Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *The Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70325-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70325-2)
- Verhaeghen, P., & Cerella, J. (2002). Aging, executive control, and attention: a review of meta-analyses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(7), 849–857. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(02\)00071-4](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(02)00071-4)
- Villareal, A., Gómez, L. A., Grajales, S., Arrue, R., Carrillo-Pujol, G., Ferro, F., ... Britton, G. (2014). La aplicación de biomarcadores a la búsqueda de nuevas farmacoterapias para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Neuroprotección En Enfermedades Neuro Y Heredo Degenerativas*, (May 2016), 79–120. <https://doi.org/10.3926/oms.55>
- Villarreal, A. E., Bryant, S. E. O., Edwards, M., & Grajales, S. (2016). Serum-based protein profiles of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in elderly Hispanics. *Neurodegenerative Disease Management*, 6, 203–213. <https://doi.org/10.2217/nmt-2015-0009>
- Villarreal, A. E., Grajales, S., Lopez, L., Britton, G. B., & Initiative, P. A. R. (2015). Cognitive Impairment, Depression, and Cooccurrence of Both among the Elderly in Panama: Differential Associations with Multimorbidity and Functional Limitations. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/718701>
- Villarreal, A. E., Grajales, S., O'Bryant, S. E., Edwards, M., López, L., Montalván, A., & Britton, G. B. (2016). Characterization of Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment in Older Adults in Panama. *Journal of Alzheimer's Disease*, 54(3), 897–901. <https://doi.org/10.3233/JAD-160402>
- Villarreal, A. E., O'Bryant, S. E., Edwards, M., Grajales, S., & Britton, G. B. (2016). Serum-based protein profiles of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in elderly Hispanics. *Neurodegenerative Disease Management*, 6(3), 203–213. <https://doi.org/10.2217/nmt-2015-0009>

- Villeneuve, S., & Belleville, S. (2012). The nature of memory failure in mild cognitive impairment: Examining association with neurobiological markers and effect of progression. *Neurobiology of Aging*, 33(9), 1967–1978. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.004>
- Vinkers, D. J., Stek, M. L., Van Der Mast, R. C., De Craen, A. J. M., Le Cessie, S., Jolles, J., ... Gussekloo, J. (2005). Generalized atherosclerosis, cognitive decline, and depressive symptoms in old age. *Neurology*, 65(1), 107–112. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000167544.54228.95>
- Viticchi, G., Falsetti, L., Vernieri, F., Altamura, C., Altavilla, R., Luzzi, S., ... Silvestrini, M. (2014). Apolipoprotein E genotype and cerebrovascular alterations can influence conversion to dementia in patients with mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 41(2), 401–410. <https://doi.org/10.3233/JAD-132480>
- Viticchi, G., Falsetti, L., Vernieri, F., Altamura, C., Bartolini, M., Luzzi, S., ... Silvestrini, M. (2012). Vascular predictors of cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 33(6). <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.027>
- Vlassenko, A. G., Mintun, M. A., Xiong, C., Sheline, Y. I., Goate, A. M., Benzinger, T. L. S., & Morris, J. C. (2011). Amyloid-beta plaque growth in cognitively normal adults: Longitudinal [11C]Pittsburgh compound B data. *Annals of Neurology*, 70(5), 857–861. <https://doi.org/10.1002/ana.22608>
- Vliet, E. C.-V., Manly, J., Tang, M.-X., Marder, K., Bell, K., & Stern, Y. (2003). The neuropsychological profiles of mild Alzheimer's disease and questionable dementia as compared to age-related cognitive decline. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 9(5), 720–732. <https://doi.org/10.1017/S1355617703950053>
- Wahrle, S., Das, P., Nyborg, A. C., McLendon, C., Shoji, M., Kawarabayashi, T., ... Golde, T. E. (2002). Cholesterol-Dependent γ -Secretase Activity in Buoyant Cholesterol-Rich Membrane Microdomains. *Neurobiology of Disease*, 9(1), 11–23. <https://doi.org/10.1006/nbdi.2001.0470>
- Waldstein, S. R., Rice, S. C., Thayer, J. F., Najjar, S. S., Scuteri, A., & Zonderman, A. B. (2008). Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore longitudinal study of aging. *Hypertension*, 51(1), 99–104.

<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.093674>

- Waldstein, S. R., & Wendell, C. R. (2010). Neurocognitive function and cardiovascular disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20(3), 833–842. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091591>
- Wang, T., Mei, B., & Zhang, J. (2016). Atherosclerotic carotid stenosis and cognitive function. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 146, 64–70. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L610340382%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.03.027%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=18726968&id=doi:10.1016%2Fj.clineuro.2016.03.027&atitle=Atheroscler>
- Ward, A., Arrighi, H. M., Michels, S., & Cedarbaum, J. M. (2012). Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 8(1), 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.01.002>
- Wechsler, D. (1997). *WAIS-III administration and scoring manual*. The Psychological Corporation, San Antonio, TX. <https://doi.org/10.1177/1073191102009001003>
- Weiner, M. F., Hynan, L. S., Bret, M. E., & White, C. (2005). Early behavioral symptoms and course of Alzheimer's disease. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00472.x>
- Weiner, M. W., Veitch, D. P., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Cairns, N. J., Green, R. C., ... Trojanowski, J. Q. (2012). The Alzheimer's disease neuroimaging initiative: A review of papers published since its inception. *Alzheimer's and Dementia*, 8(1 SUPPL.), S1–S68. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.09.172>
- Weintraub, S., Wicklund, A. H., & Salmon, D. P. (2012a). The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006171>
- Weintraub, S., Wicklund, A. H., & Salmon, D. P. (2012b). The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(4), a006171. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006171>
- Weissberger, G. H., Salmon, D. P., Bondi, M. W., & Gollan, T. H. (2013). Which neuropsychological tests predict progression to Alzheimer's disease in Hispanics? *Neuropsychology*, 27(3), 343–55. <https://doi.org/10.1037/a0032399>
- Wendell, CR, Zonderman, AB, Metter, EJ, Najjar, S. and W. S. (2010). Carotid Intimal Medial

- Thickness Predicts Cognitive Decline among Adults without Clinical Vascular Disease. *Stroke*, 40(10), 3180–3185.
- Wendell, C. R., Waldstein, S. R., Evans, M. K., & Zonderman, A. B. (2016). Subclinical carotid atherosclerosis and neurocognitive function in an urban population. *Atherosclerosis*, 249, 125–131. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.04.009>
- Wendell, C. R., Zonderman, A. B., Metter, E. J., Najjar, S. S., & Waldstein, S. R. (2009). Carotid intimal medial thickness predicts cognitive decline among adults without clinical vascular disease. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 40(10), 3180–3185. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.557280>
- Wersching, H., Duning, T., Lohmann, H., Mohammadi, S., Stehling, C., Fobker, M., ... Knecht, S. (2010). Serum C-reactive protein is linked to cerebral microstructural integrity and cognitive function. *Neurology*, 74(13), 1022–1029. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d7b45b>
- Westman, E., Muehlboeck, J. S., & Simmons, A. (2012). Combining MRI and CSF measures for classification of Alzheimer's disease and prediction of mild cognitive impairment conversion. *NeuroImage*, 62(1), 229–238. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.056>
- Wetter, S. R., Delis, D. C., Houston, W. S., Jacobson, M. W., Lansing, A., Cobell, K., ... Bondi, M. W. (2005). Deficits in inhibition and flexibility are associated with the APOE-E4 allele in nondemented older adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(8), 943–952. <https://doi.org/10.1080/13803390490919001>
- Whitmer, R. a. (2007). The epidemiology of adiposity and dementia. *Current Alzheimer Research*, 4(2), 117–122. <https://doi.org/10.2174/156720507780362065>
- Wick, M. C., Chemelli-Steingruber, I. E., & Kremser, C. (2014). Imaging of atherosclerosis. In *Inflammation and Atherosclerosis* (pp. 583–611). https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0338-8_29
- Wijesinghe, P., Shankar, S. K., Yasha, T. C., Gorrie, C., Amaratunga, D., Hulathduwa, S., ... De Silva, K. R. D. (2016). Vascular Contributions in Alzheimer's Disease-Related Neuropathological Changes: First Autopsy Evidence from a South Asian Aging Population. *Journal of Alzheimer's Disease*, 54(4), 1607–1618. <https://doi.org/10.3233/JAD-160425>
- Wilkins, H. M., Carl, S. M., Greenlief, A., Festoff, B. W., & Swerdlow, R. H. (2014). Bioenergetic dysfunction and inflammation in alzheimer's disease: A possible connection. *Frontiers in*

- Aging Neuroscience*, 6(OCT), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00311>
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.-O., ... Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240–246. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x>
- Wisdom, N. M., Callahan, J. L., & Hawkins, K. A. (2011). The effects of apolipoprotein E on non-impaired cognitive functioning: A meta-analysis. *Neurobiology of Aging*, 32(1), 63–74. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.02.003>
- Wolf-Klein, G. P., Silverstone, F. A., Levy, A. P., & Brod, M. S. (1989). Screening for Alzheimer's disease by clock drawing. *Journal of the American Geriatrics Society*, 37(8), 730–734.
- Wolk, D. A., & Dickerson, B. C. (2011). Fractionating verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 54(2), 1530–1539. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.005>
- Won, E., Hurria, A., Feng, T., Mohile, S., Owusu, C., Klepin, H. D., ... Tew, W. P. (2013). CA125 level association with chemotherapy toxicity and functional status in older women with ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 23(6), 1022–8. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e318299438a>
- X, Cagigas, Salmon, D, Filoteo, V. (2009). La neuropsicología de la demencia. In M. Pérez García (Ed.), *Manual de Neuropsicología Clínica* (pp. 95–105). Madrid: Pirámide.
- Xiang, J., Zhang, T., Yang, Q. W., Liu, J., Chen, Y., Cui, M., ... Zhou, H. D. (2013). Carotid artery atherosclerosis is correlated with cognitive impairment in an elderly urban Chinese non-stroke population. *Journal of Clinical Neuroscience*, 20(11), 1571–1575. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.02.026>
- Xie, C., Li, W., Goveas, J., Antuono, P., Jones, J., Chen, G., ... Li, S. (2010). Amygdala network dysfunction links depressive symptom and memory deficit in elderly with amnesic mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 6(4), S444–S445. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.05.1481>
- Xie, K., Liu, Y., Hao, W., Walter, S., Penke, B., Hartmann, T., ... Fassbender, K. (2013). Tenascin-C deficiency ameliorates alzheimer's disease-related pathology in mice. *Neurobiology of Aging*, 34(10), 2389–2398. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.04.013>
- Xiong, Y. Y., & Mok, V. (2011). Age-Related White Matter Changes. *Journal of Aging Research*,

- 2011, 1–13. <https://doi.org/10.4061/2011/617927>
- Yamaura, Y., Watanabe, N., Obase, K., Hayashida, A., Okura, H., & Yoshida, K. (2010). Relation between progression of aortic valve sclerosis and carotid intima-media thickening in asymptomatic subjects with cardiovascular risk factors. *Journal of Echocardiography*, 8(3), 87–93. <https://doi.org/10.1007/s12574-010-0038-9>
- Yanhong, O., Chandra, M., & Venkatesh, D. (2013). Mild cognitive impairment in adult: A neuropsychological review. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 16(3), 310–318. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.116907>
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17(1), 37–49. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4)
- Yoshita, M., Fletcher, E., Harvey, D., Ortega, M., Martinez, O., Mungas, D. M., ... DeCarli, C. S. (2006). Extent and distribution of white matter hyperintensities in normal aging, MCI, and AD. *Neurology*, 67(12), 2192–2198. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000249119.95747.1f>
- You, S. C., Walsh, C. M., Chiodo, L. A., Ketelle, R., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2015). Neuropsychiatric Symptoms Predict Functional Status in Alzheimer’s Disease. *Journal of Alzheimer’s Disease : JAD*, 48(3), 863–9. <https://doi.org/10.3233/JAD-150018>
- Yu, J.-T., Tan, L., & Hardy, J. (2014). Apolipoprotein e in Alzheimer’s disease: an update. *Annual Review of Neuroscience*, 37, 79–100. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014300>
- Yu, W., & Lu, B. (2012). Synapses and dendritic spines as pathogenic targets in Alzheimer’s disease. *Neural Plasticity*. <https://doi.org/10.1155/2012/247150>
- Yuan, J., Wen, G., Li, Y., & Liu, C. (2013). The occurrence of cerebrovascular atherosclerosis in Alzheimer’s disease patients. *Clinical Interventions in Aging*, 8, 581–584. <https://doi.org/10.2147/CIA.S44160>
- Yue, W., Wang, A., Zhu, R., Yan, Z., Zheng, S., Wang, J., ... Ji, Y. (2016). Association between carotid artery stenosis and cognitive impairment in stroke patients: A cross-sectional study. *PLoS ONE*, 11(1), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146890>
- Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., ... Lisheng, L. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries: case-control study. *Lancet*, 364(9438), 937–52. <https://doi.org/10.1016/S0140->

- Zakzanis, K. K., Mraz, R., & Graham, S. J. (2005). An fMRI study of the Trail Making Test. *Neuropsychologia*, *43*(13), 1878–1886. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.03.013>
- Zamrini, E., Maestu, F., Pekkonen, E., Funke, M., Makela, J., Riley, M., ... Becker, J. T. (2011). Magnetoencephalography as a putative biomarker for Alzheimer's disease. *International Journal of Alzheimer's Disease*, *2011*, 280289. <https://doi.org/10.4061/2011/280289>
- Zea-Sevilla, M. A., Fernández-Blázquez, M. A., Calero, M., Bermejo-Velasco, P., & Rábano, A. (2015). Combined Alzheimer's disease and cerebrovascular staging explains advanced dementia cognition. *Alzheimer's and Dementia*, *11*(11), 1358–1366. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.01.004>
- Zeki Al Hazzouri, A., Newman, A. B., Simonsick, E., Sink, K. M., Sutton Tyrrell, K., Watson, N., ... Yaffe, K. (2013). Pulse wave velocity and cognitive decline in elders: the Health, Aging, and Body Composition study. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, *44*(2), 388–93. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.673533>
- Zellner, M., Veitinger, M., & Umlauf, E. (2009). The role of proteomics in dementia and Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0502-7>
- Zhang, F., & Jiang, L. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *11*, 243–256. <https://doi.org/10.2147/NDT.S75546>
- Zheng, D., Dong, X., Sun, H., Xu, Y., Ma, Y., & Wang, X. (2012). The overall impairment of core executive function components in patients with amnesic mild cognitive impairment: a cross-sectional study. *BMC Neurology*, *12*, 138. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-138>
- Zheng, D., Sun, H., Dong, X., Liu, B., Xu, Y., Chen, S., ... Wang, X. (2014). Executive dysfunction and gray matter atrophy in amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, *35*(3), 548–555. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.007>
- Zhong, W., Cruickshanks, K. J., Schubert, C. R., Acher, C. W., Carlsson, C. M., Klein, B. E. K., ... Chappell, R. J. (2012). Carotid atherosclerosis and 10-year changes in cognitive function. *Atherosclerosis*, *224*(2), 506–510. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.024>
- Zhong, W., Cruickshanks, K. J., Schubert, C. R., Carlsson, C. M., Chappell, R. J., Klein, B. E. K., ... Acher, C. W. (2014). Pulse wave velocity and cognitive function in older adults. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *28*(1), 44–49.

<https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e3182949f06>

Zihl, J., Reppermund, S., Thum, S., & Unger, K. (2010). Neuropsychological profiles in MCI and in depression: Differential cognitive dysfunction patterns or similar final common pathway disorder? *Journal of Psychiatric Research*, *44*(10), 647–654.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.12.002>

Zotova, E., Nicoll, J. A., Kalaria, R., Holmes, C., & Boche, D. (2010). Inflammation in Alzheimer's disease: relevance to pathogenesis and therapy. *Alzheimer's Research & Therapy*, *2*(1), 1. <https://doi.org/10.1186/alzrt24>