

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**



**TESIS DOCTORAL**

**Microhemorragias cerebrales en ancianos con demencia: prevalencia,  
factores de riesgo e implicaciones clínicas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Inmaculada Boyano Sánchez**

Directores

**Pedro Gil Gregorio  
Javier Olazarán Rodríguez**

**Madrid, 2016**



**Facultad de Medicina**  
**Departamento de Medicina**  
**Programa de Geriatría**

**TESIS DOCTORAL**

**MICROHEMORRAGIAS  
CEREBRALES EN ANCIANOS  
CON DEMENCIA: PREVALENCIA,  
FACTORES DE RIESGO E  
IMPLICACIONES CLÍNICAS**

**Inmaculada Boyano Sánchez**

**Directores:**  
**Dr. Pedro Gil Gregorio**  
**Dr. Javier Olazarán Rodríguez**

**Madrid 2015**

***Son los problemas sin resolver,  
no los resueltos,  
los que mantienen activa la mente***

## Dedicatorias

Al llegar el final de este proyecto quiero dar las gracias a todas las personas que me han ayudado y han hecho posible su conclusión

En primer lugar quiero agradecer la ayuda de mis directores de tesis el Dr Javier Olazarán y el Dr Pedro Gil, para mí ha sido una suerte encontrármelos en mi camino. También quiero dar las gracias, especialmente, a la Dra Ana Ramos, neurorradióloga del CAFRS, que realizó las evaluaciones de todos los enfermos, a Eva Alfayate, Felipe García y Corina Ghinea que prestaron ayuda técnica y logística para la obtención de los datos de neuroimagen a lo largo de todo el estudio y fundamentalmente a los pacientes y su familiares que generosamente participaron, alguno de ellos donando su cerebro.

También quiero dar las gracias a mis compañeros del servicio de Geriatría, especialmente a Sonia por su generosa disponibilidad. A Blanca San José por su ayuda en el difícil mundo de las citas bibliográficas. A mis amigos incondicionales, que siempre me han apoyado y animado y a mi familia, por todo lo vivido. Tanto a los que ya no están y estarían felices de compartir estos momentos conmigo (Vicente, Alfredo, Almudena), como a las nuevas generaciones que comienzan su camino desde los 4 puntos cardinales, sin olvidar a los que han compartido tantos momentos conmigo, mis hermanos. Quiero agradecer a mi hijo Nacho su desbordante curiosidad y a mi hija María su optimismo vital, a mis padres que, pasara lo que pasara, siempre han estado ahí, mi madre ha sido mi guía durante todos estos años y fundamentalmente a mi marido Jose siempre dispuesto a acompañarme en un nuevo proyecto.

# Índice general

	Página
<b>Resumen</b>	<b>I</b>
<b>Summary</b>	<b>VI</b>
<b>1 Introducción</b>	<b>1</b>
1.1 Definición y primeras descripciones	2
1.2 Neuropatología	3
1.3 Epidemiología	5
1.3.1 Estudios en la población general	5
1.3.1.1 Prevalencia	5
1.3.1.2 Localización y factores de riesgo	6
1.3.2 Estudios en pacientes con enfermedad o riesgo vascular	8
1.3.3 Microhemorragias en deterioro cognitivo	10
1.4 Fisiopatología	13
1.4.1 Fisiopatología general	13
1.4.2 Vínculos con la EA	16
1.5 Detección de las MHC	18
1.5.1 Principios básicos	18
1.5.2 Parámetros de adquisición	18
1.5.3 Criterios para la identificación	19
1.5.4 Nuevos métodos de detección	21
1.6 Expresión clínica de las microhemorragias	22
1.6.1 Función cognitiva	22
1.6.2 Situación funcional	30
1.6.3 Mortalidad	31
1.7 Implicaciones en el pronóstico y el tratamiento	35
1.7.1 Tratamientos habituales	35
1.7.1.1 Fármacos antiagregantes y anticoagulantes	35
1.7.1.2 Tratamiento trombolítico	37
1.7.2 Tratamientos experimentales	38
1.7.3 Microhemorragias como marcador pronóstico	39
<b>2 Hipótesis</b>	<b>42</b>
<b>3 Objetivos</b>	<b>44</b>
<b>4 Material y métodos</b>	<b>46</b>

<b>5</b>	<b>Resultados</b>	<b>61</b>
5.1	Flujo de pacientes	62
5.2	Calidad de los datos	64
5.3	Análisis preliminar: comparación de las variables según el número de RM	65
5.4	Descripción de los hallazgos en la primera RM	72
5.5	Descripción y análisis transversal en función del número de MHC	83
5.6	Descripción y análisis transversal en función de la localización de las MHC	89
5.7	Descripción y análisis transversal en función de la variación en el número de MHC	93
5.8	Descripción y análisis longitudinal según el número de MHC	98
5.9	Descripción y análisis longitudinal según la localización de las MHC	99
5.10	Descripción y análisis longitudinal según la variación en el número de MHC	100
<b>6</b>	<b>Discusión</b>	<b>101</b>
<b>7</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>109</b>
<b>8</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>112</b>
<b>9</b>	<b>Publicaciones más relevantes del estudio</b>	<b>121</b>

## Abreviaturas

- AAC.** Angiopatía amiloide cerebral  
**AAS.** Ácido acetilsalicílico  
**ACL.** Alteración cognitiva leve  
**ACO.** Anticoagulantes orales  
**ACV.** Accidente cerebrovascular  
**AIT.** Accidente isquémico transitorio  
**AIVD.** Actividades instrumentales de la vida diaria  
**APOE.** Gen de la apolipoproteína E  
**βA.** β-amiloide  
**CAFRS.** Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía- Fundación CIEN  
**CBL.** Cerebelo  
**CDR.** *Clinical Dementia Rating Scale*, estadio global  
**CDRs.** *Clinical Dementia Rating Scale*, suma de casillas  
**DE.** Desviación estandar  
**DV.** Demencia vascular  
**EA.** Enfermedad de Alzheimer  
**EB.** Enfermedad de Binswanger  
**ECV.** Enfermedad cerebrovascular  
**FANV.** Fibrilación auricular no valvular  
**FRV.** Factores de riesgo vascular  
**GB.** Ganglios basales.  
**GRE.** Secuencia de RM tipo T2\* *gradient-recalled echo*  
**GRE-EPI.** Secuencia de RM tipo T2\* *gradient echo, echo planar*  
**ICE.** Inhibidores de la colinesterasa  
**IC.** Intervalo de confianza  
**HC.** Hemorragia cerebral.  
**HR.** *Hazard ratio*  
**HSB.** Hiperintensidad de la sustancia blanca  
**LOB.** Lóbulos cerebrales  
**MEC.** *Mini- Examen Cognoscitivo* (Lobo)  
**MHC.** Microhemorragias cerebrales  
**MMSE.** *Mini-Mental State Examination* (Folstein)  
**NA.** No aplicable  
**OR.** *Odds ratio*.

**POMA.** *Performance Oriented Mobility Assessment* (Tinetti)

**RM.** Resonancia magnética

**RSGE-CD.** *Rating Scale for Gait Evaluation in Cognitive Deterioration*

**SB.** Sustancia blanca

**SBPf.** Sustancia blanca profunda

**SBPv.** Sustancia blanca periventricular

**SPCD.** Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia.

**SWI.** *Susceptibility-weighted imaging*

**T.** Tesla

**TA.** Tensión arterial

**TCE.** Traumatismo craneoencefálico

**TR.** Tronco cerebral

## Índice de tablas

TABLA 1. Prevalencia de las MHC en población general	6
TABLA 2. Localización y factores de riesgo de las MHC en la población general	7
TABLA 3. Estudios de MHC realizados en pacientes con enfermedad o riesgo vascular	9
TABLA 4. Prevalencia y localización de las MHC en deterioro cognitivo o EA	12
TABLA 5. Clasificación de las MHC según Fisher	16
TABLA 6. Criterios para la identificación de las MHC	20
TABLA 7. Relación entre MHC y función cognitiva en diferentes poblaciones	28
TABLA 8. MHC y situación funcional	30
TABLA 9. Relación entre MHC y mortalidad	34
TABLA 10. Variables demográficas distribuidas en 3 grupos según el número de RM	65
TABLA 11. Variable clínicas: enfermedades distribuidas en 3 grupos según el número de RM	66
TABLA 12. Fármacos distribuidos en 3 grupos según número de RM	67
TABLA 13. Escalas clínicas y mortalidad según el número de RM	69
TABLA 14. Características de las demencias según el número de RM	71
TABLA 15. Variables demográficas según el número de MHC en la RM inicial	84
TABLA 16. Enfermedades y fármacos según el número de MHC en la valoración inicial.	85
TABLA 17. Situación funcional, cognitiva, motora y neuropsiquiátrica según el número de MHC en la valoración inicial	86
TABLA 18. Otras variables relacionadas con la demencia según el número de MHC	87
TABLA 19. Atrofia y lesiones de sustancia blanca en la RM según el número de MHC	88
TABLA 20. Variables demográficas y clínicas en función de la localización de las MHC	89
TABLA 21. Escalas clínicas y mortalidad según la localización de las MHC	90
TABLA 22. Otras variables relacionadas con la demencia según la localización de las MHC	91
TABLA 23. Atrofia y lesiones de sustancia blanca según localización de las MHC	92
TABLA 24. Variables demográficas y clínicas según la progresión de las MHC	94
TABLA 25. Situación funcional, cognitiva, motora y neuropsiquiátrica según la progresión de las MHC	95
TABLA 26. Otras variables relacionadas con la demencia en función de la progresión en el número de MHC	96
TABLA 27. Atrofia y lesiones de sustancia blanca en la RM según la evolución en el número de MHC	97
TABLA 28. Escalas clínicas, análisis longitudinal, según el número inicial de MHC	98
TABLA 29. Escalas clínicas, análisis longitudinal según la localización inicial de las MHC	99
TABLA 30. Escalas clínicas, análisis longitudinal, según la progresión de las MHC	100

## Índice de diagramas e imágenes

DIAGRAMA 1. Modelo de Cordonnier y van der Flier para explicar el papel de las MHC en la EA	17
IMAGEN 1 Secuencias de RM (T2*GRE-EPI): MHC en una mujer de 68 años	73

## Índice de figuras

FIGURA 1. Diagrama de flujo de pacientes	63
FIGURA 2. Frecuencia de MHC en el análisis transversal	72
FIGURA 3. Frecuencia de pacientes con MHC en las distintas regiones estudiadas	74
FIGURA 4. Pacientes con MHC lobulares	75
FIGURAS 5-8. Pacientes con MHC, atendiendo al lóbulo y al hemisferio cerebral	75
FIGURAS 9-12. Pacientes con MHC en la sustancia blanca periventricular, GB, cerebelo y tronco, atendiendo a la lateralización	76
FIGURA 13. Combinaciones observadas en la localización de las MHC	77
FIGURA 14. Frecuencia de MHC lobares y profundas	78
FIGURA 15. Atrofia cortical observada en la RM	79
FIGURA 16. Atrofia hipocámpica observada en la RM	79
FIGURA 17. Lesiones en la sustancia blanca periventricular y profunda observadas en la RM	80
FIGURA 18. Lesiones en los ganglios basales observadas en la RM	81
FIGURA 19. Lesiones en la sustancia blanca observadas en el tálamo	81
FIGURA 20. Lesiones de la sustancia blanca del tronco	82
FIGURA 21. Diagrama de dispersión para la edad y el número de MHC	84
FIGURA 22. Variación en el número de MHC entre la primera y la última RM	93

# Resumen

## **Microhemorragias cerebrales en ancianos con demencia: prevalencia, factores de riesgo e implicaciones clínicas**

### 1. Introducción.

Las microhemorragias cerebrales (MHC) se observan con frecuencia en la resonancia magnética (RM) asociadas al envejecimiento, la enfermedad de Alzheimer (EA) y, en particular, a la enfermedad cerebrovascular (ECV). Si bien el sustrato patológico de MHC ha sido suficientemente aclarado, sigue existiendo una considerable controversia acerca de su posible papel fisiopatológico tanto en ECV, como en la EA, así como sobre sus implicaciones clínicas. Se ha propuesto recientemente que las MHC podrían desempeñar un papel fisiopatológico clave para explicar la asociación entre EA y ECV. En consecuencia, las MHC deberían transmitir peor pronóstico clínico en personas mayores con demencia.

Distintos estudios realizados en las últimas dos décadas muestran resultados que asocian las MHC con el deterioro cognitivo, especialmente en relación con las funciones ejecutivas, incluso después de que se controlaron las variables fuertemente asociadas, tales como las lesiones isquémicas. Sin embargo, hay muy pocos estudios longitudinales y las áreas clínicas más allá de la cognición (por ejemplo, las capacidades funcionales, problemas de comportamiento o la mortalidad) apenas han sido investigados. Entre estas áreas ignoradas, el estudio del estado de ánimo, el comportamiento y las capacidades funcionales son de particular relevancia en pacientes ancianos con demencia avanzada.

### 2. Objetivos, material y métodos

Se diseñó un estudio observacional y prospectivo en ancianos institucionalizados con demencia con un triple objetivo: a) describir la frecuencia y distribución de las MHC; b) buscar factores de riesgo potenciales entre un conjunto de variables demográficas y médicas, e c) investigar las implicaciones de las MHC en el curso clínico y las manifestaciones de la enfermedad.

Los datos para este estudio se obtuvieron de la base de datos del Centro de Alzheimer Fundación Reina Sofía (CAFRS), un centro dedicado a la investigación en la demencia neurodegenerativa. Los pacientes con demencia neurodegenerativa de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM; pacientes en residencia) o de la proximidad geográfica al CAFRS (pacientes del centro de día) fueron derivados al CAFRS a través de los canales habituales del Sistema Público de Salud de la CAM. Al ingresar en la residencia o en el centro de día se invitó, a la propia persona con demencia o a sus cuidadores o familiares a firmar el consentimiento para participar en un programa de investigación que incluyó la evaluación clínica y social, determinaciones de sangre, la resonancia magnética y la donación de cerebro. El formulario de consentimiento informado para el protocolo de investigación CAFRS fue aprobado previamente por el comité de ética del centro. Las evaluaciones clínicas y la extracción de sangre se realizaron cada 6 meses, mientras que la RM se realizó anualmente. Todos los pacientes que tenían su valoración inicial (es decir, 2-6 semanas después del ingreso), y también un RM con la valoración sistemática de MHC realizadas dentro del primer año, fueron seleccionados para la presente investigación.

#### Variables del estudio.

El protocolo del CAFRS se llevó a cabo por el neurólogo, éste incluía la realización de la historia clínica entrevistando a los cuidadores y la familia y la revisión de toda la información médica (historias clínicas, exámenes de laboratorio y medicamentos actuales). Se seleccionaron, para la presente investigación, diferentes variables, a partir del protocolo del CAFRS,: a) variables demográficas: (edad, sexo y educación); b) variables relacionadas con la demencia: (duración de la enfermedad, gravedad de la demencia, diagnóstico etiológico, y el número de alelos APOE  $\epsilon$ 4); c) factores de riesgo vascular (FRV) y enfermedades vasculares (pasadas o presentes): la hipertensión, la diabetes, la dislipidemia, el tabaquismo, la cardiopatía isquémica, la fibrilación auricular, y los episodios cerebrovasculares; d) medicamentos: antiagregantes o anticoagulantes. Se analizaron el número de años de tratamiento y si el paciente estaba siendo tratado o no en el momento de la evaluación.

## Resonancia magnética

La resonancia magnética utilizada para el estudio fue un escáner 3T Signa HDxt (GEHC, Waukesha, USA) del Departamento de Neuroimagen del CAFRS. El protocolo de adquisición incluía, entre otras secuencias, imágenes de secuencia axial en 2 dimensiones gradiente-echo echo planar. Las MHC fueron definidas como lesiones muy hipointensas, intra-axial, circulares de menos de 10 mm de diámetro. Se buscaron sistemáticamente, siendo contadas, y localizadas por un experimentado neuroradiólogo de acuerdo con un protocolo previamente elaborado.

## Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para el análisis de la frecuencia y la localización de las MHC así como para las variables demográficas, clínicas y genéticas. Los grupos creados según el número y la localización de las MHC se analizaron según el análisis de varianza y la prueba Chi-cuadrado. Para las comparaciones múltiples se utilizó el método de la tasa de falso descubrimiento.

## 3. Resultados

En la fecha de la inclusión en la bases de datos, 296 sujetos habían sido admitidos en el CAFRS, cuatro de ellos fueron excluidos por diferentes motivos y 109 pacientes no tenían una evaluación válida de MHC. Por lo tanto, 183 pacientes participaron en la presente investigación. La media de edad fue de 81,4 (DE 6,9) y 78,1% de los pacientes eran mujeres. El diagnóstico patológico post-mortem estaba disponible en 40 pacientes.

Se observaron microhemorragias cerebrales en 79 de 183 pacientes (43,2%), con un rango comprendido entre el 1 y 100 MHC por paciente. El número de MHC por paciente puede ser representado por una curva exponencial, en la que la mayoría de los pacientes no presentan o presentan muy pocas MHC, pero un número pequeño de pacientes presentan un número inusualmente alto de MHC. Los dos grupos extremos (es decir, los pacientes sin MHC y pacientes con alto número de MHC) fueron considerados como potencialmente ilustrativos en el estudio de los

factores de riesgo para MHC y, por esa razón, se crearon 3 grupos post hoc. Estos tres grupos creados de acuerdo al número de MHC fueron: 0 MHC 1-6 MHC, y  $\geq 7$  MHC.

La edad y el número de MHC estaban relacionados, pero no de forma lineal (el grupo de más edad era el grupo de 1 a 6 MHC,  $p < 0,05$ , corregida). Los pacientes que tenían  $\geq 7$  MHC tenían con menos frecuencia historia médica de dislipidemia, recibían menos frecuentemente neurolépticos típicos y mostraron un mejor rendimiento cognitivo. Recibieron con mayor frecuencia un diagnóstico clínico de demencia mixta (es decir, EA asociado con la enfermedad cerebrovascular), y menos el diagnóstico de la EA ( $p < 0,05$ , corregida)

La localización más frecuente de MHC fueron los lóbulos cerebrales (29%), seguidos por los ganglio basales (GB) (23.1%). La asociación de localizaciones más frecuente también fueron los lóbulos cerebrales y los GB, con una prevalencia aparentemente mayor de lo esperado por azar (lóbulos cerebrales 29%, BG 23,1%, ambas el 15,5%). Ese hallazgo sugiere la existencia de mecanismos comunes o incluso algún tipo de interacción entre, angiopatía amiloide y arteriolosclerosis

Se observaron MHC lobulares en el 30,4% de los pacientes con MHC, MHC profundas en el 31,6 y "mixta" (lobulares y mixtos) en el 35,4%. El diagnóstico patológico de la EA fue menos frecuente en el grupo de MHC lobares y profundas, pero este dato debe considerarse con cautela, debido al pequeño tamaño muestral.

La duración de la enfermedad, los síntomas iniciales, la gravedad de la demencia, la APOE, los medicamentos y comorbilidades fueron similares en los diferentes grupos según el número de MHC.

Numerosas MHC (es decir,  $\geq 7$ ) en la evaluación inicial se asociaron con un mayor deterioro de la marcha en la evaluación al año de seguimiento ( $p < 0,05$ , corregida). Hubo pequeñas diferencias en la evolución de los delirios de acuerdo al número de MHC, pero los resultados no fueron consistentes, ni resistieron a la corrección de comparaciones múltiples.

No se encontraron diferencias en los resultados cognitivos o funcionales en los diferentes grupos según el número de MHC. Las MHC se asociaron con lesiones de sustancia blanca ( $p < 0,05$ , corregido), pero no influyeron en la mortalidad.

#### 4. Conclusiones

Se observó una alta prevalencia de MHC (43,2%), probablemente debido a la edad muy elevada de la muestra y a las características de la resonancia magnética. Las MHC se asociaron significativamente con lesiones isquémicas de sustancia blanca. Además, se detectó un mayor deterioro motor en la evolución del grupo de pacientes con mayor número de MHC ( $\geq 7$ ). Sin embargo, el número de MHC o su ubicación no se asociaron con los síntomas iniciales o duración de la enfermedad, con la APOE, ni con los resultados cognitivos, funcionales, o neuropsiquiátricos. Estos resultados no permiten apoyar la idea del papel crucial de MHC en la patogénesis de la EA, pero abren una nueva vía de investigación sobre las implicaciones de motoras de las MHC en las personas mayores con demencia avanzada.

# Summary

## BRAIN MICROBLEEDS IN OLD PEOPLE WITH DEMENTIA: PREVALENCE, RISK FACTORS AND CLINICAL IMPLICATIONS

### 1. Introduction

Brain microbleeds (BMB) are frequently observed by magnetic resonance imaging (MRI) in aging, Alzheimer's disease (AD) and, particularly, cerebrovascular disease (CVD). While the pathological substrate of BMB has been sufficiently elucidated, there remains considerable controversy about their possible physiopathological role in both CVD and AD, as well as about their clinical implications. A key physiopathological role of BMB was recently proposed to explain the association between AD and CVD. Accordingly, BMB should convey poorer clinical prognosis in old people with dementia.

Several studies conducted in the last two decades displayed consistent association of BMB and cognitive impairment, particularly concerning executive functions, even after tightly associated variables such as ischemic lesions were controlled. However, there are very few longitudinal studies and the clinical areas beyond cognition (e.g., functional capacities, behavioral problems, mortality) were barely investigated. Among those ignored areas, the study of a potential repercussion of BMB in mood, behavior, and functional capacities is of particular relevance in old patients with advanced dementia.

### 2. Objectives, Materials and Methods

We conducted a prospective observational study in institutionalized old people with dementia with a triple objective: a) to describe the frequency and distribution of BMB; b) to search for potential risk factors of BMB from among a set of demographic and medical variables, and c) to investigate the implications of BMB in the clinical course and manifestations of the disease.

Data for the present study were collected from the database of the Alzheimer's Center Reina Sofia Foundation (ACRSF), a center devoted to translational and holistic research in neurodegenerative dementia. Patients with neurodegenerative dementia from the Autonomous Community of Madrid (ACM; nursing home patients) or from the ACRSF geographical proximity (day care unit patients) were derived to

the ACRSF through the usual channels of the ACM Public System of Health. Upon admission to nursing home or to day care unit, persons with dementia and their family caregivers were invited to sign consent to participate in a research program that included clinical and social assessment, blood determinations, MRI study, and brain donation. The informed consent form for the ACRSF research protocol was previously approved by the ACRSF ethics committee. Clinical assessments and blood extraction were performed every 6 months, whereas MRI was performed annually. All the patients who received the baseline visit (ie, 2-6 weeks after admission), and had also MRI study with systematic evaluation of BMBs performed within the first year upon the date of the baseline visit, were selected for the present investigation.

### Study Variables

Per the ACRSF protocol, medical history was conducted by neurologist through interview with family caregivers and review of all the available medical information (medical records, laboratory tests, and current medications). The following groups of variables were selected from the ACRSF protocol for the present investigation: a ) demographic variables: age, sex, and education; b) dementia-related variables: disease duration, severity of dementia, etiological diagnosis, and number of  $\epsilon 4$  *APOE* alleles; c) vascular risk factors and vascular diseases (either past or present): hypertension, diabetes, dyslipidemia, tobacco use, ischemic cardiopathy, atrial fibrillation, and cerebrovascular episodes; d) medications: antiaggregant or anticoagulant agents (medications were analyzed on the basis of the number of years of treatment and of whether the patient was being treated or not at the time of assessment).

### Magnetic Resonance Imaging Study

Magnetic resonance images were acquired in a GE Healthcare 3T scanner at the Neuroimaging Department of the ACRSF, using an acquisition protocol which included, among other sequences, axial 2-dimensional gradient-echo echo-planar imaging sequence. BMB, defined as very hypointense, intra-axial, round lesions of less than 10-mm diameter. were systematically searched, counted, and located by an experienced neuroradiologist according to a previously elaborated protocol.

## Statistical analysis

The frequency and location of BMB, as well as the demographic, clinical, and genetic variables, were presented using descriptive statistics. Study groups were created according to the number and location of BMB and differences among the study groups were explored by means of unadjusted analysis of variance and chi square test. Multiple comparisons were controlled using the method of false discovery rate.

## 3. Results

At the date of database consultation, 296 subjects had been admitted to the ACRSF nursing home, four patients were eliminated for different reasons and 109 patients did not have a valid BMB assessment. Hence, 183 patients are described and analyzed in the present investigation. Mean age was 81.4 (SD 6.9) and 78.1% of the patients were women. Post-mortem pathological diagnosis was available in 40 patients.

Brain microbleeds were observed in 79 (43.2%) of 183 patients, with a range from 1 to >100 BMBs per patient. The number of BMB per patient fitted an exponential curve, with most patients displaying none or very few BMB, but a small number of patients presenting an unusually high number of BMB. The two extreme groups (ie, patients without BMBs and patients with high number of BMBs) were deemed to be potentially illustrative in the study of BMB risk factors and, for that reason, 3 groups were created *post hoc* and described.

Three groups were created according to the number of BMB: 0 BMB, 1-6 BMB, and  $\geq 7$  BMB. Age and number of BMB were related, but not linearly (the oldest group was the group of 1-6 BMB,  $p < 0.05$ , corrected). Patients who had  $\geq 7$  BMB received more frequently a clinical diagnosis of mixed dementia (i.e., AD associated with cerebrovascular disease), and had less frequently pathological diagnosis of AD ( $p < 0.05$ , corrected).

The most frequent location of BMBs was the cerebral lobes (29%), followed by the BG (23.1). Co-occurrence of BMB in cerebral lobes and BG was also frequent, with prevalence apparently higher than expected by chance (cerebral lobes 29%, BG

23.1%, both 15.5%). That finding suggests the existence of common mechanisms leading to, or even some type of interaction between, amyloid angiopathy and arteriosclerosis.

Lobar BMBs were observed in 30.4% of the patients, BMB in 31.6% and “mixed” (lobar deep) BMB in 35.4%. Pathological diagnosis of AD was less frequent in the group with both lobar and deep BMB, but this result should be regarded cautiously, due to the small sample size of the groups

Duration of disease, onset symptoms, severity of demencia, APOE, medications, and comorbidites were similar across the different BMB groups. Numerous (i.e.,  $\geq 7$ ) BMB at the initial assessment were predictive of more gait deterioration at 1-year follow-up assessment ( $p < 0.05$ , corrected). There were small differences in the evolution of delusions according to BMB number, but the results were not consistent, nor resisted multiple comparison correction. No differences in the cognitive or functional outcomes across the different BMB groups. BMB were strongly associated with white matter lesions ( $p < 0.05$ , corrected), but did not influence mortality.

#### 4. Conclusions

A high prevalence of BMB (43.2%) was observed, probably due to the very old age of the sample and the powerful MRI technique. BMB were strongly associated with white matter ischemic lesions. In addition, poorer motor evolution was documented in the group of patients displaying hig number (i.e.,  $\geq 7$ ) of BMB . However, BMB number or location were not associated with onset symptoms, disease duration, or APOE, nor with cognitive, functional, or neuropsychiatric outcomes. These results do not permit to support the idea of crucial role of BMB in the pathogenesis of AD, but open a new way of research on the motor implications of BMB in the clinical manifestations of old people with advanced dementia.

# ***1 Introducción***

## 1.1 Definición y primeras descripciones

Las microhemorragias cerebrales (MHC) son depósitos macrofágicos de hemosiderina que aparecen magnificados como imágenes negras, redondas u ovoideas, menores de 10 mm, en determinadas secuencias de adquisición de imagen mediante resonancia magnética (RM).

Las primeras descripciones de las MHC aparecen en la década de los 90, propiciadas por el desarrollo de las técnicas de adquisición de la RM. En 1996 un grupo de investigadores (Offenbacher H, Fazekas F et al.) (1) publica un artículo, en el que se revisan las imágenes de RM de pacientes que habían tenido una hemorragia cerebral (HC) primaria, indicando que las HC, con frecuencia, coexistían y, supuestamente, estaban precedidas de lesiones isquémicas clínicamente silentes y de antiguos hematomas cerebrales o de pequeñas hemorragias (microhemorragias), todo lo cual evidenciaba, a juicio de los investigadores, una microangiopatía difusa que aumentaría el riesgo de padecer HC. Estos mismos autores indican que las microhemorragias se corresponden con depósitos de hemosiderina, siendo estos depósitos indicadores de un aumento de fragilidad vascular. En ese mismo año, Chan et al. (2) describen la presencia de múltiples imágenes hipointensas en los ganglios basales y en el tálamo en la RM de pacientes hipertensos y Geenberg et al. (3) publican un artículo en el que se demuestra que la angiopatía amiloide cerebral se asocia a imágenes de múltiples hemorragias petequiales en la RM de pacientes que habían presentado una hemorragia lobar. Todos los términos utilizados (hemorragias cerebrales pequeñas, microhemorragias, imágenes hipointensas, hemorragias petequiales) hacían referencia a la misma entidad, que terminó siendo denominada con el término de microhemorragias, utilizado por primera vez por Offenbacher y colaboradores, en el artículo ya comentado.

Posteriores investigaciones demostraron que las MHC podían ser encontradas también en individuos sanos (es decir, no sólo en individuos que habían presentado una HC), lo cual despertó más aún el interés por la investigación del posible valor predictivo de las MHC en relación con la patología vascular en general y con la HC en particular (4). En los años siguientes las MHC fueron consideradas procesos silentes, pero el uso cada vez más extendido de la RM, junto con el empleo de las

modernas secuencias que detectan el efecto paramagnético de la hemosiderina, han puesto de manifiesto la gran prevalencia de estas imágenes y han aumentando el interés por su estudio. De hecho, pocos fenómenos neurorradiológicos han despertado tanta atención y especulación en los últimos años como las MHC. ¿Son las MHC meros “testigos inocentes” de la patología vascular cerebral o, por el contrario, conllevan implicaciones en cuanto al diagnóstico, la sintomatología, el pronóstico y el tratamiento de los pacientes?

## **1.2 Neuropatología**

En 1999 se realiza el primer estudio histopatológico de las MHC (Fazekas et al.) (5). Para ello se estudiaron los cerebros de 11 pacientes que habían fallecido tras una HC espontánea, con un rango de edad entre 45 y 90 años, objetivándose que las pequeñas áreas de pérdida de señal observadas en la RM correspondían a extravasación de sangre en relación con hemorragias de diferentes orígenes: cortico-subcortical, ganglios basales, tálamo, tronco cerebral o cerebelo. En el citado estudio se indicaba además que, desde el punto de vista neuropatológico, las MHC representaban colecciones de depósitos de hemosiderina perivasculares como consecuencia de focos de hemorragias antiguas. Se observó que, en algunos casos, la cantidad de hemosiderina podía no ser lo suficientemente grande como para que estos depósitos fueran evidentes en las imágenes de la RM.

Un reciente estudio distingue los términos de micro y minihemorragias tras la observación de 45 cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), 8 cerebros de pacientes con demencia con cuerpos de Lewy, 12 cerebros de pacientes con demencia frontotemporal y 10 cerebros de personas que no habían tenido demencia. La edad media al fallecimiento fue de 78 años. (De Reuck et al.2011)(6). Las microhemorragias se definieron como pequeñas lesiones de 1 ó 2 mm de diámetro visibles en el examen macroscópico que, al microscopio, estaban constituidas por células de la serie roja que se situaban alrededor de los capilares cuando las microhemorragias eran recientes. En cambio, cuando las microhemorragias no eran recientes, el aspecto microscópico era el de un grupo de sideroblastos y macrófagos rodeados por astrocitos reactivos. A diferencia de las microhemorragias, las minihemorragias no eran visibles macroscópicamente y, en el

examen microscópico, se encontraban principalmente alrededor de pequeños vasos corticosubcorticales. Las minihemorragias eran más frecuentes en los cerebros con EA, pero también podían observarse en los cerebros de las personas que no habían tenido demencia. Futuros estudios histopatológicos, junto con la aparición de nuevas secuencias de RM con mayor sensibilidad en la detección de las sustancias paramagnéticas y en la discriminación de los distintos tejidos y tipos celulares permitirán avanzar en el conocimiento de los posibles tipos de microhemorragias y de sus sustratos biológicos.

## **1.3 Epidemiología**

Los estudios epidemiológicos han descrito la prevalencia y la localización de las MHC y han analizado sus factores de riesgo, lo cual ha permitido definir posibles mecanismos fisiopatológicos. Se exponen a continuación los principales estudios epidemiológicos que han evaluado de forma sistemática las MHC.

### **1.3.1 Estudios en la población general**

#### **1.3.1.1 Prevalencia**

La prevalencia de las MHC en la población general fue puesta de manifiesto hace más de una década tras la publicación de un estudio japonés (*Japanese Study*) (Tsushima et al. 2003) (7) y del estudio de Framingham (Jeerakathil 2004 et al.) (8). Más recientemente, otros autores han confirmado la importante prevalencia de las MHC en la población general. En la Tabla 1 se resumen las características de los estudios que han evaluado la prevalencia de las MHC en la población general. Los principales hallazgos de los estudios de mayor tamaño muestral se reseñan a continuación:

1. Estudio AGES-Reykjavik (9). Se diseñó para investigar el envejecimiento en una gran cohorte de base poblacional, entre 2002-2004. De los 2300 participantes, 1962 tenían RM con las secuencias necesaria para detectar MHC. El 58.2 % de los participantes eran mujeres.
2. Estudio Rotterdam (10). Investigó los cambios cerebrales relacionados con la edad en la RM, en 4898 participantes. Tras ser excluidos pacientes con demencia o contraindicación para la RM, se investigaron 3079 personas, de los que el 54.4% eran mujeres. La edad se asoció con mayor prevalencia global de MHC, así con mayor número de MHC múltiples. En el rango de edad de 45-50 se encontró una prevalencia global de MHC de 6.5% y de MHC múltiples de 0.7%, mientras que en los mayores de 80 años la prevalencia global encontrada fue de 35.7% y de MHC múltiples de 22.4%.

Tabla1. Prevalencia de las MHC en la población general.

	PARTICIPANTES		RM PARÁMETROS		MICROHEMORRAGIAS
	NÚMERO	EDAD	SECUENCIA	Tesla	PREVALENCIA (%)
<b>Japanese Study</b> Tsushima 2003	2019	56,6 ±15,9	2D T2*-GRE	1.0 T	9,8%
<b>Framingham Study</b> Jeerakathil 2004	472	64,4 ±12,4	2D T2*-GRE	1.0 T	4,7%
<b>AGES-Reykjavik</b> Sveinbjornsdottir 2008	1962	76 ± 6	2D T2*-GRE- EPI	1.5 T	11,1% (IC 95% 9,8-12,6)
<b>Rotterdam</b> Poels 2010	3979	60,3 ± 8,7	3D T2*-GRE	1.5 T	15,3% MICROHEMORRAGIAS MÚLTIPLES: 5,4%

2D=2 dimensiones 3D=3 dimensiones. GRE= gradient-recalled echo. EPI=echo-planar imaging

### 1.3.1.2 Localización y factores de riesgo

1. En el estudio *Framingham* (8) se seleccionó una cohorte para estudiar la asociación entre MHC y factores de riesgo vascular (FRV). Los principales resultados del estudio fueron las siguientes:

- Las MHC se localizaron fundamentalmente en las regiones cortico/subcorticales y en los ganglios basales o el tálamo.
- Se encontró una asociación positiva entre MHC y tensión arterial, pero tras ser ajustada según edad y sexo, esta relación no fue significativa. Los autores del estudio indican que esta falta de significación estadística podría estar relacionada con la baja proporción de MHC situadas en los ganglios basales (GB) y el tálamo.
- La frecuente localización cortico/subcortical de las microhemorragias, podría relacionarse con la aparición de angiopatía amiloide cerebral (AAC) asociada a la edad, aunque no se encontraron asociaciones significativas con ApoE ε4.
- Tampoco se encontró relación con la diabetes o con los niveles de colesterol. Los autores concluyen que aunque existe relación entre factores de riesgo vascular y MHC, ésta no es tan fuerte como la asociación entre microhemorragias y edad.

2. Los resultados del estudio AGES-Reykjavik (2002-2004) (9) se resumen a continuación:

- Las localizaciones más frecuentes de las MHC fueron los lóbulos cerebrales Un tercio se situaron en los lóbulos posteriores (parietal y occipital). El cerebelo fue la segunda localización más frecuente, seguido de los GB.
- El tamaño de las MHC se asoció positivamente con la HTA ( $p=0,01$ ) pero no con otros FRV. La HTA podría dar lugar a MHC más grandes

3. Los principales resultados del estudio Rotterdam (10) fueron los siguientes:

- Las microhemorragias “estrictamente lobares” (es decir, sin presencia de MHC profundas o infratentoriales) fueron las más frecuentes (68%), mientras que las infratentoriales y profundas presentaron una frecuencia del 32%.
- Las microhemorragias lobares se asociaron con el alelo  $\epsilon 4$  del gen de la apolipoproteína E (APOE) y esta asociación fue especialmente fuerte en las personas con microhemorragias múltiples estrictamente lobares (OR 2,06; IC 95% 1,34-3,17).
- Cuando se analizan las microhemorragias profundas o infratentoriales la asociación con el alelo  $\epsilon 4$  desaparece (OR 0,72; IC 95%, 0,35-1,48).
- Los infartos lacunares se asociaron con la presencia de microhemorragias profundas o infratentoriales, pero no con microhemorragias lobares
- La HTA sistólica y el tabaquismo se relacionaron con la presencia de MHC profundas o infratentoriales, en cambio la HTA diastólica se relacionó con MHC lobares.

Tabla 2. Localización y factores de riesgo de las MHC en la población general

	LOCALIZACIÓN	FACTORES DE RIESGO
<b>Framingham Study</b> <i>Jeerakathil 2004</i>	*Cortico/subcorticales(73%), *Ganglios basales o tálamo (23%)	Asociación no significativa entre MHC e HTA. No asociación entre MHC y diabetes o colesterol
<b>AGES-Reykjavik</b> <b>(2002/2004)</b> Sveinbjornsdottir 2008	*Lóbulos cerebrales 70%: - Parieto-occipital 33%. - Frontal 24% *Cerebelo 15,7% *Ganglios basales 10,4%	El tamaño de las microhemorragias se asocia con HTA
<b>Rotterdam</b> Poels 2010	*Estrictamente lobares 67,8% *Profundas o infratentoriales 32%	-Las MHC lobares se asociaron con la ApoE $\epsilon 4$ , esta asociación era más fuerte en MHC múltiples. -Los infartos lacunares se asociaron con MHC profundas o infratentoriales -HTA sistólica y tabaquismo se relacionaron con MHC profundas o infratentoriales y la HTA diastólica con MHC lobares.

MHC: Microhemorragia cerebral. APOE=apolipoproteína E

Tras lo expuesto se puede concluir que los estudios epidemiológicos realizados en población general muestran unas prevalencias de MHC que varían entre el 4.7% (estudio Framingham) y el 15.3% (estudio Rotterdam), variabilidad que se explica por la gran heterogeneidad en las características demográficas y médicas de las distintas muestras y por las diferencias en la metodología de adquisición y procesamiento de las imágenes de la RM. Las MHC se han visto sólidamente asociadas al envejecimiento, detectándose mayor prevalencia global de MHC y de MHC múltiples en individuos de mayor edad, estudio Rotterdam. Este estudio, realizó un análisis diferenciado de las MHC (lobares vs profundas o infratentoriales), indicando la existencia de dos mecanismos fisiopatológicos diferentes en función de la localización de las éstas: las MHC lobares se asociaron con la ApoE  $\epsilon$ 4, fundamentalmente las MHC múltiples y las MHC profundas o infratentoriales se asociaron con los infartos lacunares, la HTA sistólica y el tabaquismo. Lo anterior sugeriría que la localización de las microhemorragias en los lóbulos cerebrales se relacionaría con la AAC, mientras que la localización en los ganglios basales o el tálamo reflejarían una enfermedad hipertensiva.

### **1.3.2 Estudios en pacientes con enfermedad o riesgo vascular**

Los estudios que han sido realizados en pacientes con enfermedad cerebrovascular (ECV) han mostrado una prevalencia de MHC muy variable (10.4-80%) (Tabla 3), claramente superior a la obtenida en la población general (Tabla 1). La frecuencia de MHC suele ser más elevada en los pacientes con HC que en los pacientes con enfermedad cerebrovascular (ECV) isquémica (30.7%) (Song et al., 2014) con independencia de que la HC sea lobar (80%) (Greenberg et al., 1996) o subcortical (56.7%) (Tanaka et al., 1999), aunque la mayor prevalencia de MHC se alcanzó en un grupo de pacientes con enfermedad de Binswanger (EB) (77%) (Hanyu et al., 2003a). Cuando coexisten, las MHC y la HC tienden a localizarse en las mismas regiones (Greenberg et al., 1996), pero no es raro observar MHC profundas en pacientes con HC lobar (Offenbacher et al., 1996).

Tabla 3. Estudios de MHC realizados en pacientes con enfermedad o riesgo vascular

Población/Estudio Referencia	N	Edad media (DE o rango)	Mujeres (%)	Parámetros RM	MHC (%)	MHC lobares (%)	MHC profundas (%)	Observaciones
Pacientes con HC lobar del <i>Massachusetts General Hospital</i> (EEUU) <i>Greenberg 1996</i> (3)	15	75.9 (65-90)	46.7	1.5 T, T2*GE	80.0	73.3	20.0	
Pacientes con primer ACV debido a HC reclutados de forma consecutiva en un hospital de Graz (Austria) <i>Offenbacher 1996</i> (1)	120	60.0 (22-84)	43.3	1.5 T, T2* SE (en 38 pacientes, además, GRE)	22.5	6.7%	15.8	No se encontró relación entre la frecuencia de MHC y la localización de la HC
Pacientes con HC subcortical o infratentorial (88% HTA) de un hospital de Fukuoka (Japón) <i>Tanaka 1999</i> (11)	30	62.2 (9.8)	36.7	1.0 T, T2* GRE-EPI	56.7	NE	NE	
Pacientes con EB (n=30) o con múltiples infartos lacunares (n=51) de un hospital de Tokio (Japón) <i>Hanyu 2003</i> (12)	81	77.1 (8.0) 75.2 (7.4)	43.3 43.1	1.0 T, T2* GE	60.5	NE	NE	Las MHC fueron más frecuentes en la EB (76.7% vs. 51.0%) y se asociaron al número de infartos isquémicos, gravedad de la leucoaraiosis y uso de antiagregantes
Personas sin demencia con enfermedad de pequeño vaso de una cohorte de Nijmegen (Holanda) <i>van Norden 2011</i> (13)	500	65.6 (8.8)	43.2	1.5 T, T2* GE	10.4	9.0	2.6	Las MHC se asociaron a mayor edad, leucoaraiosis e infartos lacunares
Pacientes con ACV isquémico no cardioembólico reclutados de forma consecutiva en un hospital de Seúl (Corea del Sur) <i>Song 2014</i> (14)	1137	65.0 (12.0)	37.7	3.0 T, T2* GRE	30.7	NE	NE	Las MHC se asociaron a la edad; las MHC estrictamente lobares se asociaron a la edad y las MHC profundas o infratentoriales se asociaron a HTA, ACV, tabaquismo y rigidez arterial
Pacientes con AIT o ictus isquémico "menor" con tratamiento antiagregante o anticoagulante de un hospital de Utrecht (Holanda) <i>Brundel 2014</i> (15)	328	65.0 (12.0)	58.2	0.5-1.5 T, T2* GE	11.6	4.6*	5.2**	Las MHC se asociaron a la edad, HTA, TA sistólica, atrofia cerebral, infartos lacunares y leucoaraiosis,

\*Pacientes con MHC sólo lobares; \*\*pacientes con MHC sólo profundas. ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; EB: enfermedad de Binswanger; EPI: *echo-planar imaging*; GE: *gradient echo*; GRE: *gradient-recalled echo*; HC: hemorragia cerebral (sintomática o macroscópica); HTA: hipertensión arterial; MHC: microhemorragias cerebrales; N: tamaño de la muestra; NE: no especificado; RM: resonancia magnética; SE: spin-echo; T: tesla; TA: tensión arterial.

### 1.3.3 Microhemorragias en deterioro cognitivo

La existencia de un sustrato patológico específico y común entre la enfermedad de Alzheimer (EA) y las MHC lobares (patología amiloide), ha llevado a investigar una posible asociación entre MHC y deterioro cognitivo. Dos importantes grupos de investigadores han estudiado este tema:

1. *Cordonnier, van der Flier et al, 2006 (16)*, examinaron a 772 pacientes que acudieron a la Unidad de memoria en el Centro de Alzheimer de la Universidad de Amsterdam entre enero de 2002 y abril de 2005. Analizaron la prevalencia, la influencia del diagnóstico y la localización de las MHC.

- Prevalencia de las microhemorragias.

De los 772 pacientes, 127 (16.5%) tenían microhemorragias. La edad en el momento de la RM fue de 66 años $\pm$ 11 años. La media del MMSE fue de 25 $\pm$ 5. Examinando a todos los pacientes que participaron en el estudio la prevalencia de MHC se relacionó claramente con la edad. Los pacientes mayores de 75 años (204) tuvieron una prevalencia de (MHC) del 30% en comparación con el 12% encontrado, entre los menores de 75 años (568). De los pacientes con microhemorragias (127), el 54% tenían solo una, el 14 % tenían dos, el 16% tenían entre 3 y 5 y el 16% tenían más de cinco microhemorragias. El número de microhemorragias osciló entre 1- 200.

- Influencia del diagnóstico.

En el grupo de pacientes sanos la prevalencia de microhemorragias fue del 10%, mientras que la prevalencia de microhemorragias en el grupo con alteración cognitiva leve (ACL) fue el doble (20 %). De los 223 diagnosticados de enfermedad de Alzheimer 41 presentaban microhemorragias, esto indica una prevalencia del 18.4% (14-24 IC del 95%). La prevalencia más alta (65%) se observó en el grupo con demencia vascular.

- Localización

La localización más frecuente fue cortico/subcortical seguida de los ganglios basales (GB). El 19% de los pacientes presentaban microhemorragias en dos localizaciones y el 6% en tres localizaciones. No se encontró relación entre la localización y el diagnóstico.

2. *Estudio Sunnybrook* (Pettersen et al 2008) (17) 105 pacientes participaron en el estudio de demencia de Sunnybrook. 80 pacientes tenían el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer y 25 fueron controles. El estudio se realizó entre 2002 y 2006. También se analizó la prevalencia, la localización y la asociación entre MHC y leucoaraiosis.

- Prevalencia

La prevalencia de MHC en los controles fue del 12% y del 28.8% respectivamente en pacientes con EA, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,11$ ).

La asociación entre EA y MHC fue más fuerte en los mayores de 75 años (78,3% >75 años vs 52,6% <75 años,  $P < 0.05$ ). Las microhemorragias fueron con frecuencia múltiples, especialmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Se observaron tres ó más MHC en el 35 % de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (un paciente tenía 36 MHCs), pero no se encontró esta proporción de microhemorragias múltiples en ninguno de los controles.

- Localización

Las microhemorragias fueron predominantemente lobares en el 92 % de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, en los lóbulos occipitales se encontraban el 57 % de éstas microhemorragias. Entre los controles, el lóbulo occipital también fue la ubicación más frecuente de las microhemorragias.

- MHC y leucoaraiosis.

La presencia de MHC se asoció con leucoaraiosis más severa: pacientes con EA y MHC tenían una puntuación, usando la escala ARWMC (age-related white matter change) (18), de 7.8 con una DE [4.6], frente al 4.6 [4.5],  $p < 0.4$  (de los pacientes sin MHC). El número de MHC también se relacionó con la puntuación ARWMC ( $r = 0.39$ ,  $p = 0.01$ )

Tabla 4. Prevalencia y localización de las MHC en deterioro cognitivo o EA

	RM parámetros		Prevalencia	Localización
	Secuencia	Tesla		
Cordonnier, 2006	T2*-GRE	1.0 T	16.5% EA 18.4%	Cortico-Subcortical 52% Ganglios Basales 14% Infratentorial 9%
<b>Estudio Sunnybrook</b> Pettersen, 2008	T2*-GRE	1.5 T	Controles 12% EA 28.8 %	EA: Lobares 92% (Occipitales 57%) Controles: Lóbulo occipital el más frecuente.

. EA Enfermedad de Alzheimer. DV Demencia Vascul. MHM Microhemorragias múltiples

Se puede, por tanto, indicar que la prevalencia de MHC en pacientes con deterioro cognitivo presenta un rango intermedio entre la observada en sujetos de la población general y en pacientes con ECV. Esta prevalencia claramente varía en función de la causa de la demencia: el 18% se detectó en pacientes con EA y el 65% en pacientes con demencia vascular (Cordonnier, 2006). La asociación entre EA y MHC fue más frecuente en los mayores de 75 años (Pettersen, 2008), así como también las MHC múltiples fueron más frecuentes en EA (35%) respecto a individuos sanos (Pettersen, 200). La presencia de microhemorragias en pacientes con EA se asoció con leucoaraiosis más severa (Pettersen, 2008). Las MHC encontradas en pacientes con EA fueron fundamentalmente lobares: 52% (Cordonnier, 2006)/92% (Pettersen, 2008), localizándose hasta en un 57% en lóbulos occipitales (Pettersen, 2008), como ocurre en la AAC.

## 1.4 Fisiopatología

Tras analizar la epidemiología de las MHC, su prevalencia, los factores de riesgo y su localización, vamos a exponer los conocimientos que se han ido adquiriendo en relación con la fisiopatología general de las MHC, para detenernos después en los vínculos con la EA.

### 1.4.1 Fisiopatología general

Como se ha comentado anteriormente las MHC representan depósitos macrofágicos perivasculares de hemosiderina. En 1999 Fazekas (5) al estudiar los cerebros de pacientes que habían fallecido tras una hemorragia cerebral, detectó que los vasos asociados a las microhemorragias presentaban dos patrones distintos desde el punto de vista histopatológico:

- *Lipohialinosis* (angiopatía hipertensiva, arteriolosclerosis o lipofibrohialinosis). Este tipo de lesión vascular está relacionada con los factores de riesgo vascular, en especial con la hipertensión arterial (HTA) y suele afectar a las pequeñas arterias perforantes de los núcleos grises subcorticales y de la sustancia blanca profunda (19), probablemente debido a que esos vasos soportan una mayor presión arterial. La lipohialinosis es una afectación focal y segmentaria de la pared de los vasos, en la cual se duplica la membrana basal, se rompe la barrera hematoencefálica y se deposita material fibrinoide proteináceo bajo la capa íntima. En lesiones más avanzadas existe además un engrosamiento de la pared del vaso con fibroblastos, depósito de colágeno (que reemplaza a las células musculares y da lugar al aspecto hialino o transparente de la pared del vaso) y reducción progresiva de la luz. Puede haber también aumento de los lípidos intramurales. La lipohialinosis da lugar a MHC localizadas en los ganglios basales, el tálamo y el tronco.
- *Angiopatia amiloide cerebral* (AAC). Se asocia fundamentalmente a la edad, pero también a la enfermedad de Alzheimer y a formas familiares de herencia autosómica dominante. Se caracteriza por el depósito de  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A) en las paredes de las arterias pequeñas de la corteza cerebral y de la unión entre la sustancia gris y la sustancia blanca (20). La AAC da lugar a MHC lobares (córtico-subcorticales) (19).

Las MHC serían, por tanto, el resultado de pequeñas extravasaciones hemáticas por la ruptura de la pared de pequeñas arterias, arteriolas o capilares, debida a lipohialinosis o a AAC.

A menudo coexiste la lipohialinosis y la angiopatía amiloide cerebral sobre todo en las personas mayores (21), encontrándose MHC con un patrón de distribución mixto lobar y profundo (22). Algunos autores consideran las microhemorragias cerebrales como un marcador de enfermedad de pequeño vaso, diferente de otros marcadores de la RM como los infartos lacunares y la leucoaraiosis y que proporciona una evidencia directa de daño microvascular, pudiendo ser específico de la microangiopatía subyacente (19) y (23).

Lo comentado anteriormente permite clasificar las microhemorragias desde un punto de vista fundamentalmente topográfico. Recientemente Fisher, en el editorial de la revista *Neurology* (2014) (24), propone una novedosa clasificación de las microhemorragias. En este editorial se repasan los distintos mecanismos que se han ido postulando para explicar el origen de las microhemorragias, clasificándolas del siguiente modo:

- *Microhemorragias primarias*. Originalmente Greenberg et al 2009 (23) describió que las rupturas de pequeñas arterias o arteriolas producían las microhemorragias silentes y éstas predisponían a la hemorragia cerebral clínicamente evidente. Mucho tiempo después, Fisher en 2013 (25) sugiere que la interrupción de la barrera capilar cerebral, podría ser la causa de las microhemorragias cerebrales, reflejando este proceso un fracaso, ligado a la edad, de los mecanismos protectores endógenos contra la hemorragia (hemostasia específica cerebral)

- *Microhemorragias secundarias.* Hasta ahora se han relacionado las microhemorragias con procesos hemorrágicos, sin embargo las microhemorragias cerebrales también pueden ser indicativas de un proceso principalmente isquémico. Los infartos cerebrales con frecuencia tienen un componente petequial, por lo que no ha sorprendido demostrar la aparición de microhemorragias inmediatamente después de un Ictus isquémico (26). Los análisis anatomopatológicos han demostrado que una proporción importante de microhemorragias cerebrales están asociadas con microinfartos, (27) lo que indicaría un microinfarto hemorrágico. Parece probable que algunos microinfartos hemorrágicos sean de un tamaño suficiente como para ser visibles en la RM como microhemorragias, pero esto sigue estando por demostrar. Las microhemorragias resultantes de los infartos hemorrágicos y quizá microinfartos pueden categorizarse como microhemorragias secundarias en contraste con las microhemorragias primarias que representarían la sangre roja procedente de la extravasación debida a la interrupción de la integridad vascular (24).
- *Pseudomicrohemorragias.* Estudios experimentales han sugerido que diversos procesos parecen contribuir al desarrollo de microhemorragias, por ejemplo, la liberación, inducida por isquemia, de las reservas de hierro de los oligodendrocitos puede producir imágenes en la resonancia similares a las microhemorragias cerebrales, incluso en ausencia de éstas (28). Otra observación importante indica que microembolias intracraneales pueden ser fagocitadas por las células endoteliales vasculares y pasar al espacio perivascular, un proceso denominado angiofagia (29) Aunque todavía no se ha relacionado con el desarrollo de microhemorragias parece probable que algunos tromboémbolos con alto contenido de glóbulos rojos pueden, cuando son fagocitados y trasladados al espacio extravascular, producir imágenes en la RM de microhemorragias cerebrales. Esto sugeriría que algunas microhemorragias cerebrales podrían denominarse pseudomicrohemorragias ya que no serían ni primarias ni secundarias (24)

Lo referido anteriormente ha llevado a Fisher a definir las microhemorragias cerebrales como una enfermedad cerebrovascular mixta que simultáneamente es isquémica y hemorrágica.

---

Tabla 5. Clasificación de microhemorragias cerebrales según Fisher (24)

---

**Microhemorragias primarias.**

Ruptura de arterias o arteriolas  
Interrupción de la barrera capilar cerebral

**Microhemorragias secundarias.**

Infarto hemorrágico.  
Microinfarto hemorrágico

**Pseudomicrohemorragias.**

Liberación, inducida por isquemia, de las reservas de hierro de los oligodendrocitos  
Fagocitosis de trombos rojos y paso al espacio perivascular (angiofagia)

---

#### 1.4.2 Vínculos con la EA

Recientemente se ha indicado que las microhemorragias cerebrales podrían proporcionar una herramienta de gran utilidad para comprender las relaciones entre enfermedad de pequeño vaso y ciertas patologías neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, fundamentalmente en pacientes ancianos.

Según indica Cordonnier y van der Flier, en su artículo publicado en 2011 (30), las microhemorragias cerebrales podrían representar el eslabón perdido entre la hipótesis vascular y la hipótesis amiloide, pudiendo éstas contribuir a explicar la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

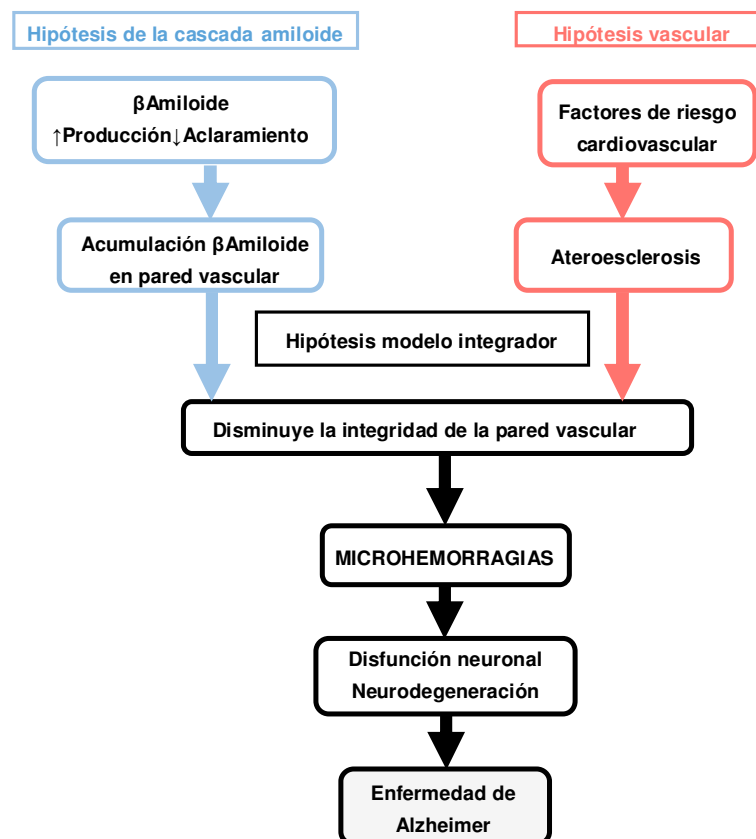
- *Hipótesis amiloide.* La teoría más aceptada sobre la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer es la hipótesis de la cascada amiloide (*Hardy y Selkoe , 2002* )(31). En resumen, la hipótesis amiloide establece que la enfermedad de Alzheimer (EA) está causada por el depósito del péptido  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A) en el tejido cerebral. El inicio de la enfermedad está relacionado con la escisión anormal de la proteína precursora del amiloide, de lo que resulta un desequilibrio entre la producción y el aclaramiento del  $\beta$ -amiloide y como consecuencia éste se acumula en el cerebro en forma de placas. El resto del proceso de la enfermedad, incluyendo la formación de ovillos neurofibrilares que contienen proteína tau, es el resultado de ese desequilibrio entre la producción y el aclaramiento del  $\beta$ -amiloide.

Esta hipótesis no proporciona respuestas a dos problemas:

- El primer problema está relacionado con la falta de correlación entre el depósito del  $\beta$ -amiloide y la gravedad de la demencia.
- En segundo lugar la hipótesis amiloide no explica claramente el papel de la proteína tau en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer
- *Hipótesis vascular*. Durante la última década, la hipótesis vascular ha comenzado a convertirse en una hipótesis alternativa (32) Esta hipótesis indica que distintos procesos vasculares parecen contribuir al desarrollo de la EA.
- *Modelo sinérgico/integrador*. Las microhemorragias, siendo por un lado expresión de daño vascular y por otro lado estando estrechamente relacionadas con el depósito de amiloide, puede llevar a pensar que tanto el amiloide, como la patología cerebrovascular podrían actuar sinérgicamente para producir la enfermedad de Alzheimer (30)

Efectivamente las microhemorragias cerebrales pueden ser vistas como el producto común derivado de dos vías separadas (amiloide y vascular), de forma que éstas podrían actuar como un catalizador hacia la neurodegeneración que dará lugar a la EA (30).

DIAGRAMA 1. Modelo propuesto por Cordonnier y van der Flier para explicar el papel de las microhemorragias en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer (30)



## **1.5 Detección de las MHC**

### **1.5.1 Principios básicos**

Como se ha comentado previamente, los datos histopatológicos disponibles sugieren que las microhemorragias se componen de pequeñas colecciones de productos de descomposición de la sangre, en particular, hemosiderina contenida dentro de los macrófagos perivasculares como resultado de la lenta degradación de los eritrocitos. Los depósitos de hemosiderina son muy paramagnéticos, al presentar una importante magnetización interna que genera falta de homogeneidad en el campo magnético que rodea a estos depósitos y se traduce en caída de señal en la RM. Este efecto es conocido como susceptibilidad magnética. Las secuencias de la RM T2\*-weighted gradient-recalled echo (T2\*-GRE), son particularmente sensibles al efecto de susceptibilidad magnética facilitando la detección de las MHC (33).

### **1.5.2 Parámetros de adquisición**

Las microhemorragias son detectadas como hipointensidades en las imágenes obtenidas en (T2\*GRE) o SWI. En 2008 Vernooij et al. (34), indica que se detectan más MHC utilizando secuencias 3D T2\*-weighted, en vez de 2D T2\*-weighted (34), volviendo a poner nuevamente en evidencia que la detección de las MHC depende de los parámetros de la RM. Algunos de los parámetros de RM utilizados son los siguientes:

- **Field strength (intensidad de campo) (Tesla).**

El aumento de la intensidad del campo magnético a 3 Tesla o superiores, mejora la detección de las MHC (35). Por lo tanto, se aumenta el número de MHC al aumentar la intensidad de campo. Un estudio realizado por Conijn et al en 2011 comparó la detección de microhemorragias con imágenes 3D T2\*- weighted 1.5 Tesla respecto a 3D dual-echo T2\*- weighted 7 Tesla, observando que con 7 T se identificaban, de forma fiable, mayor número de MHC (36). Sin embargo, aún no se ha determinado si esta diferencia es significativa (33).

- **Echo time (ms)**

El tiempo echo indica el tiempo en milisegundos entre la aplicación de los 90° de pulso de excitación y el pico de la señal eco provocada. El tiempo eco depende en gran medida de la intensidad de campo.

- Otros parámetros empleados son el **tiempo de repetición** (TR) ms; **flip angle** (FA) (ángulo de inclinación); **field of view** (FOV) (campo de visión) mm; **slice thickness** (mm) (espesor del corte)...

De menor a mayor sensibilidad, las MHC se observan al aplicar las secuencias T2- weighted spin-echo, T2\*-weighted gradient-recalled echo (T2\*-GRE), T2\*GRE- echo-planar imaging (T2\*GRE-EPI) y secuencia de susceptibilidad (SWI)

### **RM T2\*GRE- echo-planar imaging (T2\*GRE-EPI)**

Al emplear esta secuencia de RM podemos obtener una imagen completa con un solo pulso de excitación de radiofrecuencia, consiguiendo imágenes ultrarrápidas comparadas con las imágenes obtenidas con T2\*-GRE (37).

### **SWI**

Las secuencias SWI (susceptibility-weighted imaging) emplean alta resolución 3D gradient-recalled echo, con un tiempo echo largo, siendo más sensibles para la detección de MHC que las secuencias convencionales T2\*- gradient-recalled echo (38). Otra ventaja de la SWI es que puede ayudar a diferenciar entre MHC e imágenes que las imitan como las calcificaciones, ya que éstas aparecen como imágenes hipointensas en T2 \*-GRE y en SWI hiperintensas al tener una intensidad de señal opuesta a las microhemorragias (39).

Aunque parece confirmarse que la SWI (susceptibility-weighted imaging) es más sensible en la detección de las MHC y que puede jugar un papel prometedor al detectar las microhemorragias en fases más tempranas, debe investigarse la relevancia clínica de esta detección temprana (40).

### **1.5.3 Criterios para la identificación**

Los criterios para la detección de las MHC han variado con el paso del tiempo, quedando establecidos por Greenberg en 2009. (23)

**Tabla 6 Criterios para la identificación de las MHC**

---

Las microhemorragias cerebrales, deben ser de *color negro o hipointensas en (T2\*-GRE)*.  
Deben ser *redondas u ovoides* (excluyendo las estructuras tubulares o lineales).  
Deben presentar "*efecto Blooming*" en (T2\*-GRE).  
Deben *carecer de hiperintensidad en T1 o T2*.  
*Al menos la mitad de la microhemorragia, debe estar rodeada de parénquima cerebral.*  
Deben presentar características diferentes a depósitos de hierro, calcio, hueso o vasos sanguíneos.  
La historia clínica debe excluir daño axonal traumático.

---

Una definición precisa del tamaño de la microhemorragias parece no influir en su detección aunque su tamaño suele estar estandarizado entre 5 y 10 mm en T2\*-GRE (19).

La clasificación de las microhemorragias tanto su número, como su distribución anatómica (lobar vs profunda) son requisitos esenciales. Muchas unidades de investigación han utilizados métodos de clasificación propios, sin definir claramente los criterios ni los límites anatómicos. Dos escalas de clasificación de microhemorragias han sido validadas en cohortes de pacientes hospitalizados por Ictus:

- Microbleed Anatomic Rating Scale (MARS) (Gregoire et al 2009)(41)
- Brain Observer Micro-Bleed Scala (BOMBS) (Cordonnier et al 2009)(42)

En cada una de estas escalas, hay dos pasos:

1. Identificar si una lesión puede ser una MHC (utilizando los criterios estandarizados)
2. Registrar la distribución de la MHC en el cerebro de acuerdo con un esquema anatómico.

Estas escalas dan la opción de incluir las microhemorragias como definitiva/cierta, así como posible/incierta. Es recomendable que en los estudios de investigación sólo se recojan las definitivas/ciertas. Las escalas de clasificación de las MHC proporcionan una metodología uniforme y permiten una cuantificación y categorización fácil y fiable de las microhemorragias. Por lo tanto, una normalización de las escalas podría mejorar la fiabilidad inter e intra-observador a la hora de clasificar las MHC (19).

#### 1.5.4 Nuevos métodos de detección

Aunque las escalas visuales de clasificación pueden mejorar la identificación de las MHC, estas escalas consumen mucho tiempo y la concordancia intra e interobservador sigue siendo imperfecta. Por lo tanto, se están investigando métodos más sofisticados automatizados. Los métodos de clasificación automatizados ideales deben ser capaces de detectar las MHC de forma fiable, a través de imágenes estándar, deberían ser más fáciles de utilizar y deberían precisar menos tiempo que los métodos manuales (19) e, idealmente, deberían realizar una cuantificación automática no sólo del número, sino también de la ubicación, tamaño, forma y volumen de las MHC. El desarrollo de estos métodos sigue constituyendo un gran reto debido a la cantidad de imágenes que imitan a las MHC, a la amplia distribución de las MHC en el cerebro y al complejo proceso de postprocesamiento (19). En los últimos años han aparecido distintos métodos semi-automatizados:

- Microbleed Detection using Automated Segmentation. MIDAS (Seghier et al., 2011) (43). Puede ser útil para la detección de microhemorragias lobares múltiples, mostrando gran concordancia con las escalas visuales validadas.
- Otra técnica semi-automatizada para identificar y cuantificar las MHC utilizando SWI ha sido propuesta por Barnes et al en 2011 (44). Esta técnica es capaz de alcanzar una sensibilidad del 81,7% en comparación con las escalas visuales o el consenso de expertos. En sujetos con múltiples MHC esta técnica puede ser una buena alternativa, al ser claramente más rápida que los métodos manuales y mantener una alta sensibilidad.

Otros métodos semi-automatizados con seguridad surgirán en los próximos años.

## **1.6 Expresión clínica de las microhemorragias**

Tras observar la alta prevalencia de las microhemorragias cerebrales se ha especulado mucho sobre las repercusiones clínicas de éstas, fundamentalmente, respecto a la función cognitiva. En menor medida se han estudiado las repercusiones funcionales y recientemente se ha prestado un especial interés a la relación entre microhemorragias y mortalidad.

### **1.6.1 Función cognitiva**

Algunos de los hipotéticos mecanismos, por los cuales las microhemorragias pueden afectar a la función cognitiva son:

- En el 2004 Werring et al. (45) publica un artículo en el que afirma que las MHC afectan claramente a la función cognitiva y que esta alteración se produciría por desconexión de los circuitos corticosubcorticales. Esta desconexión sería el resultado del daño tisular que se produciría en el tejido que rodea a las MHC. Sin embargo no queda claro cómo éstas, es decir el depósito perivascular de hemosiderina, puede producir esta degeneración en los circuitos corticosubcorticales.
- Mucho tiempo después, en el 2013 Cianchetti et al. (46) publica los resultados de su trabajo con roedores. Sus investigaciones sugieren que las MHC producen una alteración transitoria en la función neuronal y en los astrocitos próximos. Esto indicaría que las MHC producirían cambios funcionales en las neuronas cercanas.

Tal vez no se produzca un efecto directo de las microhemorragias sobre la función cognitiva, tal vez la alteración cognitiva que podrían producir éstas, se deba a un efecto indirecto por ejemplo, el estrechamiento de las arteriolas que pudiera causar hipoperfusión y daños micro-isquémicos (47)

Aún hoy, el impacto de las MHC sobre la función cognitiva sigue sin estar claro. Quizá las MHC pueden ser simplemente un marcador de gravedad de enfermedad de pequeño vaso y no tener una repercusión directa sobre la función cognitiva(19). Distintos grupos de investigadores han estudiado la relación entre microhemorragias y deterioro cognitivo.

## **Pacientes sin deterioro cognitivo**

- Qiu et al. en 2010 publica los datos del estudio *AGES-Reykjavik (2002-2006)* (48). Participaron 3.906 personas. Se detectaron MHC en el 11.5% de los sujetos, siendo el 39.1% MHC múltiples ( $\geq 2$ ). Las personas con MHC múltiples obtuvieron puntuaciones más bajas en los test de velocidad de procesamiento y de función ejecutiva. Esta asociación fue más importante en los pacientes con MHC localizadas en regiones profundas o áreas infratentoriales. Los pacientes con microhemorragias múltiples también tuvieron mayor riesgo de desarrollar demencia vascular, odds ratio (OR) 2.32, (IC 95% 1.02-5.25).  
Todo esto indicaría que el daño microvascular de las MHC, tiene como consecuencia un empeoramiento cognitivo en los sujetos mayores que viven en la comunidad.
- En el estudio *ROTTERDAM* (Poels et al., 2012) (49) participaron 3979 personas sin demencia. En el 15.3% de los sujetos se detectó al menos una MHC en la RM. De los cuales el 11.7% tenían al menos 5 microhemorragias, el 67.8% presentaron MHC de localización estrictamente lobar. Un mayor número de microhemorragias se asoció con una menor puntuación en el Mini-Mental State Examination (MMSE) y peor rendimiento en las pruebas de velocidad de procesamiento de la información y de velocidad motora. La conclusión del estudio fue que la presencia de múltiples microhemorragias ( $\geq 5$ ) se asocia con peor desempeño en todos los dominios cognitivos excepto la memoria, fundamentalmente en los participantes con MHC estrictamente lobares, incluso después de los ajustes por factores de riesgo vascular y de enfermedad de pequeño vaso.

Estos resultados sugieren una papel independiente de la vasculopatía asociada a las MHC en el deterioro cognitivo. La discrepancia, en cuanto a la localización de las MHC en el estudio Rotterdam/32.2% profundas y en el estudio (AGES-Reykjavik)/42.9% profundas, podría deberse a que en este último, la edad de los participantes es mayor (60.3 vs 76 años respectivamente) pudiendo presentar mayor número de factores de riesgo cardio y cerebrovasculares.

## **Pacientes con enfermedad vascular o factores de riesgo vascular**

- En el estudio (*RUN-DMC*) (The Radboud University Nijmegen Diffusion Tensor and Magnetic Resonance Cohort) (Anouk, van Norden et al 2011) (13) se investigó a 500 personas sin demencia, con enfermedad vascular de pequeño vaso. Se encontraron MHC en el 10,4% de los participantes. El 15,4% tenían más de 5 microhemorragias. El 59,6% de los individuos tenían MHC estrictamente lobares y el 13,5% tenían MHC profundas o infratentoriales. Los pacientes con MHC frontales, temporales y profundas presentaban peor rendimiento cognitivo. Los sujetos con MHC eran significativamente más ancianos, con más hiperintensidad de la sustancia blanca y más infartos lacunares ( $p < 0,001$ ).  
El estudio concluye indicando que la presencia y el número de MHC se relacionaron con la función cognitiva global, la velocidad psicomotriz y la atención.
- En el estudio *PROSPER* (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) (van Es. 2011) (50) se investigó la presencia y localización de las MHC y su asociación con la función cognitiva y la situación funcional en 439 pacientes con alto riesgo vascular. La prevalencia de microhemorragias fue del 24,1%, de ellos el 49% presentaban microhemorragias múltiples. El 66% de las microhemorragias tenían una distribución corticosubcortical (22% en lóbulo frontal, 29,5 % en lóbulo parietal, 22,5% en lóbulo temporal y 26% en lóbulo occipital). El 17,7% se encontraban en ganglios basales y el 16,3% eran infratentoriales, presentando estos peor función cognitiva.
- En el 2014 Yamashiro (51) publica un estudio en el que examina a 148 pacientes ancianos sin demencia con enfermedad cerebral de pequeño vaso, observando una alta prevalencia de MHC (32,4%). Detecta que la presencia de MHC se asocia a un empeoramiento de las funciones cognitivas ejecutivas y globales en estos ancianos, fundamentalmente las MHC subcorticales y lobares (pero no las infratentoriales), por lo que concluye que las MHC parecen reflejar una microangiopatía hipertensiva que localizada en áreas específicas puede desempeñar un papel importante en la función cognitiva.

Los hallazgos más importantes encontrados en esta población, con enfermedad vascular, fueron la alta prevalencia de microhemorragias encontradas (32% Yamashiro et al.) y el peor funcionamiento cognitivo, fundamentalmente, en pacientes con mayor número de MHC (estudio RUN-DMC). El lóbulo frontal, los ganglios basales y el tálamo participan en los circuitos fronto-subcorticales involucradas en la función ejecutiva y esta puede ser la causa del empeoramiento cognitivo encontrado en pacientes con MHC en esas localizaciones (estudio (*RUN-DMC*), Yamashiro). La discordancia con el estudio PROSPER, en cuanto a la localización de las MHC que causan mayor deterioro (infratentoriales en este último), puede estar relacionada con el mayor riesgo vascular de la población seleccionada en el estudio.

### **Pacientes con enfermedad de Alzheimer**

El posible papel sintomático de las MHC en la EA también ha sido estudiado.

- El estudio *SUNNYBROOK* (Pettersen, 2008)(17) citado anteriormente, examinó la relación entre microhemorragias y rendimiento neuropsicológico en 80 pacientes con enfermedad de Alzheimer. Los autores no fueron capaces de encontrar ningún tipo de asociación entre las MHC y el rendimiento neuropsicológico.

Posteriormente, un nuevo estudio llega a conclusiones similares.

- *van der Vlies et al.* (52) en 2012 publican un estudio de 221 pacientes con demencia tipo Alzheimer. La puntuación MMSE basal fue de  $22 \pm 4$ . El objetivo del estudio fue investigar la relación entre MHC y el empeoramiento cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer. El MMSE disminuyó 2 puntos por año por término medio. No se encontró asociación entre la presencia de MHC, la localización de éstas y el MMSE basal o cambios en el mismo. No se modificaron los resultados al ser ajustados según atrofia, hiperintensidad de sustancia blanca, infartos lacunares y factores de riesgo cardiovascular, ni tampoco al estratificar las microhemorragias según ubicación, APOE  $\epsilon 4$ , o edad de inicio de síntomas ( $\leq 65$  años vs  $> 65$  años). El citado estudio también concluye que las MHC no influyen en la evolución de la EA

- *Heringa et al.* (53) en 2014 indica en su estudio que múltiples MHC se relacionan con alteraciones estructurales de las redes neuronales en pacientes con enfermedad de Alzheimer precoz, pero el impacto directo sobre el funcionamiento cognitivo parece ser limitado. Heringa llega a esta conclusión tras examinar a 67 pacientes con alteración cognitiva leve (ACL) (n = 29) o EA precoz (n = 38) someterles a pruebas cognitivas y a una RM (3Tesla). Utilizó difusión de imágenes y gráficos de análisis teórico para reconstruir las redes cerebrales y cuantificar la eficacia de la red en cada paciente. Comparó las medidas de las redes neuronales entre los pacientes con más de una microhemorragia y sin microhemorragias y entre los pacientes con más de 3 microhemorragias y menos de 3 microhemorragias. Las medidas de las redes cerebrales no fueron diferentes entre los pacientes con una microhemorragia (n=26) y los pacientes sin microhemorragias (n=41). Sin embargo, los pacientes con más de 3 microhemorragias (n=11) mostraron interrupciones significativas de la sustancia blanca, con longitudes más largas y menos eficiencia global de ésta respecto a los pacientes sin MHC, independientemente de otros marcadores de enfermedad de pequeño vaso y de atrofia.
- Hasta ahora los estudios comentados incluían pacientes que presentaban un número pequeño de microhemorragias, por lo que podría no ser medido el efecto clínico de éstas. Para solventar este problema, se realizó un estudio con un enfoque diferente. Se seleccionaron 21 pacientes con enfermedad de Alzheimer y gran carga de microhemorragias ( $\geq 8$ ) y se compararon con 42 enfermos con demencia tipo Alzheimer sin microhemorragias. El estudio concluye que pacientes con EA y múltiples microhemorragias cerebrales presentan mayor deterioro cognitivo y éste no puede ser explicado por la duración de la enfermedad o el grado de atrofia. (*Goos et al.* , 2009 )(54)

Como se ha visto, los diferentes estudios muestran resultados dispares en relación con la contribución de las MHC al deterioro cognitivo. Estas conclusiones claramente están condicionadas por la población seleccionada: edad, factores de riesgo cardiovascular, presencia o no de enfermedad de Alzheimer... A pesar de esta diversidad en las conclusiones parece perfilarse un subgrupo de pacientes, en concreto los más ancianos que presentan microhemorragias múltiples, en los que la relación entre microhemorragias y deterioro cognitivo parece estar más clara. A continuación se exponen en la Tabla 7 los datos más importantes de los estudios comentados.

Tabla 7. Relación entre MHC y función cognitiva en diferentes poblaciones

Estudio	Edad Nº	RM parámetros		Localización	Conclusiones
		*Tesla	Prevalencia		
*Secuencia					
<b>ADULTOS SANOS</b>					
Qui 2010 <b>AGES- Reykjavik</b> (2002-2006)	76 n=3906	* 1.5 T *T2*-GRE-EPI	11,5 % MHM ≥2:4.5%	*Estrictamente lobares 57.1% *Profundas o infratent 42.9%	MHM: puntuaciones más bajas en los test de velocidad de procesamiento y función ejecutiva (infratentoriales)
Poels 2012 <b>ROTTERDAM</b>	60,3 n=3979	*1.5 T *3D T2*-GRE	15,3 % MHM ≥5: 11.7%	*Estrictamente lobares 67.8% *Profundas o infratent 32.2%	MHM menor MMSE, peor rendimiento en velocidad de procesamiento y velocidad motora. (lobares)
<b>PACIENTES CON PATOLOGÍA VASCULAR.</b>					
Anouk 2011 <b>RUN-DMC</b>	65,6 n=50	*1.5 *3DT1GRE/ T2*-GRE	10.4 % MHM ≥5: 15.4%	*Lobares 59,6% *Profundas o infratent 13,5%	-La presencia y el nº de MHC se relacionó con la función cognitiva global, la velocidad psicomotriz y la atención - Las MHC F/T y profundas presentaban peor rendimiento cognitivo -Los sujetos con MHC fueron más ancianos, con más hipertensión de la sustancia blanca y más infartos lacunares
Van Es 2011 <b>PROSPER</b>	77 n=439	*1.5 T *T2*-GRE	24.1 % MHM:49%	Corticocortical 66% (F 22% P 29,5%, T 22,5% O 26%) *GB 17,7% *Infratentoriales 16,3%	-Alta prevalencia de MHM -Peor funcionamiento cognitivo en MH infratentorial.
Yamashiro 2014	72.4 n=148	*1.5 T *T2*-GRE	32.4%	*Estrictamente lobares 12.5% *Profundas o infratentoriales 87.5%	-Las MHC subcorticales y lobares (pero no las infratentoriales) se asociaron a un peor rendimiento cognitivo, con independencia de las lesiones isquémicas
<b>PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</b>					
Pettersen 2008 <b>Sunnybrook</b> 2002-2006	71.6 n=80	*1.5 T *T2*-GRE	29 %	Lobar 92 % (Occipitales 57%)	No asociación entre MHC y rendimiento cognitivo
van der Vlies 2012 2000-2008	68 ± 9 n=22	*1 ó 1.5 T *T1/T2*-GRE	No asociación entre presencia, microhemorragias, localización y MMSE		
Heringa 2014	77.9±7.5 n=67	* 3 T *T2*-weighted/ 3D T1/EPI	38.8 %	* Lobar 71% * Profundas 14% * Infratentorial 16%	-MHM ≥ 3 alteración redes neuronales con impacto limitado sobre el deterioro cognitivo
Goos 2009	73 ± 7 n=21	*1 ó 1.5 T *T2*-GRE/ 3D T1 GRE	*Lobar 94% (T 32%, P24%, O 19%, F 19%)	-MHM ≥ 8 mayor deterioro cognitivo -Pacientes con MHM tenían más hipertensión de sustancia blanca.	

MHC: Microhemorragias cerebrales. MHM: Microhemorragias múltiples F: Frontal. P: Parietal. T: Temporal. O: Occipital

## **Progresión del deterioro cognitivo en pacientes con MHC**

Los factores que contribuyen a la evolución de la ACL a la demencia siguen siendo desconocidos. Se ha especulado mucho con la idea de que las MHC podrían precipitar el desarrollo de una demencia en pacientes con alteración cognitiva. Kirsch (55) en 2009 diseña un estudio longitudinal para valorar este tema. Utilizó una nueva secuencia de RM, sensible al hierro (susceptibility weighted imaging-SWI) que permitía cuantificar simultáneamente los niveles de hierro cerebral y las microhemorragias. Se establecieron dos cohortes de participantes, una con individuos ancianos con ACL (n = 73) y otra con individuos cognitivamente normales (n = 33). Ambas cohortes fueron evaluadas durante 50 meses. Se midieron los valores de fase SWI (niveles de hierro) en 14 regiones del cerebro y se contaron el número de MHC. Los valores mostraron un incremento de hierro durante la duración del estudio en 27 participantes que progresaron a demencia en comparación con los normales ( $p=0,035$ ) y con los de ACL estable ( $p=0,01$ ). También se objetivó que las microhemorragias de los pacientes que progresaron a demencia tenían una distribución parieto-occipital encontrándose en el hemisférico derecho.

El estudio indica que la presencia de microhemorragias en pacientes con alteración cognitivo leve predice un deterioro cognitivo posterior.

Estudios sucesivos podrán aclarar si el incremento en el número de microhemorragias o su ubicación pueden ayudar a predecir el desarrollo de un futuro deterioro cognitivo o una demencia en pacientes sanos o con alteración cognitiva leve.

## 1.6.2 Situación funcional

A pesar de la importancia que la situación funcional tiene en todos los individuos, especialmente en los ancianos, siendo en estos un indicador pronóstico de primer orden. Existen pocos estudios que recojan la asociación entre MHC y situación funcional. Se comentan a continuación dos de ellos, realizados en distintas poblaciones:

### 1. Pacientes sanos.

El PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk” (PROSPER) (50) comentado con anterioridad, encontró una asociación entre microhemorragias infratentoriales y puntuaciones más bajas en las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD). El tronco cerebral y el cerebelo participan ampliamente en el funcionamiento motor y el daño de estas estructuras es probable que interfiera en el desarrollo de las AIVD, traduciéndose en puntuaciones más bajas en los test que las evalúan. Aunque en el citado estudio se encontró una asociación entre microhemorragias infratentoriales y peor situación funcional, no se aclaran los mecanismos que subyacen a esta asociación.

### 2. Pacientes tras un accidente cerebrovascular (ACV)

Las microhemorragias infratentoriales parecen predecir un mal resultado funcional en pacientes que han presentado un ACV isquémico. Kim T-W et al. (56) en 2014 publica un estudio con 225 pacientes que habían presentado un ictus isquémico y analiza su situación funcional a los 6 meses. Los resultados del estudio fueron que las microhemorragias cerebrales infratentoriales se asociaron significativamente con peores resultados funcionales no sólo en la fase aguda del ACV, sino también en la fase crónica.

Tabla 8. MHC y situación funcional

<b>POBLACIÓN</b>	<b>LOCALIZACION MHC</b>	<b>CONCLUSIONES</b>
Pacientes sanos *PROSPER, 2011	Infratentoriales	Menor capacidad para la realización de las AIVD
Pacientes tras un ACVA isquémico *Kim T-W,2014	Infratentoriales	Peores resultados funcionales en la fase aguda y crónica tras ACV isquémico

MHC. Microhemorragias cerebrales. AIVD. Actividades Instrumentales de la Vida Diaria.

### 1.6.3 Mortalidad

Tan importante como conocer las repercusiones de las MHC en la situación cognitiva o funcional de los pacientes, es conocer si las microhemorragias condicionan una mayor mortalidad.

- En 2009 *Henneman* et al. (57) investiga la asociación entre las microhemorragias y mortalidad, prestando especial atención al número de MHC y a la atrofia cerebral. En este estudio se incluyeron 1.138 pacientes que acudieron al Centro de Alzheimer de la Universidad de Amsterdam. Se establecieron distintas categorías diagnósticas: quejas subjetivas (n=220), alteración cognitiva leve (n=160), enfermedad de Alzheimer (n=357), demencia vascular (n=46), otros tipos de demencia (n=136) y otros diagnósticos (n=219). Se realizaron RM que evaluaron la atrofia del lóbulo temporal medial (rango, 0-4), la atrofia cortical global (rango, 0-3) y la hiperintensidad en la sustancia blanca (HSB) (rango, 0-3). Se registraron el número de MHC y la presencia de infartos. Se utilizaron modelos de regresión de Cox para calcular el riesgo de mortalidad. La duración de seguimiento fue de 2,6 ( $\pm 1,9$ ) años.

Todos los marcadores de resonancia magnética, excepto los infartos, predecían mortalidad. Después del ajuste por edad y sexo, las MHC presentaban el mayor impacto en la mortalidad, mientras que la hiperintensidad de la sustancia blanca (HSB) tuvo un efecto modesto.

Para ambos marcadores (HSB, MHCs), los efectos predictivos dependían principalmente del grupo con mayor severidad:

- HSB grave[no HSB=referencia]:hazard ratio[HR] 1,7(IC 95%, 1,0-2,8; P= 0,06)
- MHCs[ $\geq 3$ ] [no MHCs=referencia]: HR, 2,4(IC 95%,1.4 a 4.3, P <0.05)
- Para MHCs 1 ó 2, HR fue de 0,8 (IC 95%, 0,4-1,6; P = 0,60).

Los resultados indican que la presencia de múltiples microhemorragias fue el mayor predictor de mortalidad, en concreto se describe un riesgo 2.4 veces mayor que los individuos sin MHC, mientras que la presencia de algunas microhemorragias no está asociada con mayor mortalidad.

El riesgo en pacientes con atrofia severa y al menos 3 microhemorragias era 6 veces mayor que el encontrado en pacientes sin atrofia cortical y sin microhemorragias (HR 5,8, IC 95%, 1,5 a 22,9; P < 0,05). Los pacientes que

expresan ambos tipos de patología (microhemorragias y atrofia cerebral) en la RM se encuentran en un riesgo más alto de morir que los pacientes presentan cualquiera de ellas aisladamente.

El estudio plantea la hipótesis que las microhemorragias y la atrofia cortical podrían coexistir, siendo ambas expresión de angiopatía amiloide cerebral.

La relación entre localización de las microhemorragias cerebrales y mortalidad cardiovascular o cerebrovascular ha sido investigada en el estudio PROSPER

- En el “*PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*” (*PROSPER*), se diseñó un subestudio para analizar el valor pronóstico de las microhemorragias cerebrales en relación con mortalidad cardio y cerebrovascular en una población anciana con importantes factores de riesgo vascular (Irmhild Altmann-Schneider et al 2011)(58). En total, se incluyeron en el estudio 435 participantes con una edad media de 75 años. La duración del seguimiento fue de 7,0 ( $\pm$  2,1) años. En este período, 153 pacientes fallecieron (34,9%), 57 de los fallecidos murieron por causas cerebro o cardiovasculares, 14 tuvieron un accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico y 43 murieron por causas cardiovasculares.

La hipertensión se asoció significativamente con el diagnóstico de microhemorragia cerebral con independencia de otros factores de riesgo cardiovascular ( $P= 0,005$ ).

- Los sujetos con microhemorragias no lobares tenían un riesgo 2 veces superior de muerte cardiovascular en comparación con los sujetos sin microhemorragias después de ajustar por edad, sexo, uso de estatinas y los factores de riesgo cardiovascular (HR, 2,67; IC del 95%, 1,23 a 5,81;  $P = 0,01$ ). Esta asociación se mantuvo sin cambios después del ajuste según nivel de atrofia cerebral y del hipocampo, infartos corticales y lacunares.
- Los sujetos con microhemorragias relacionadas con probable angiopatía amiloide cerebral (AAC) fueron expuestos a un riesgo más de 7 veces mayor de muerte por ICTUS en comparación con los sujetos sin microhemorragias después del ajuste por edad, sexo, uso de estatinas y factores de riesgo cardiovascular (HR, 7,20, IC del 95%, 1,44 a 36,10;  $P=0,02$ ). No asociándose con mayor mortalidad general o cardiovascular.

Las conclusiones más importantes de este estudio, basado en la población anciana con múltiples factores de riesgo cardiovascular, son que las microhemorragias no lobares se encuentran asociadas significativamente e independientemente con mortalidad cardiovascular y que las microhemorragias tipo AAC se asocian significativamente con mortalidad por ICTUS. Este estudio también indica que el diagnóstico de más de 3 microhemorragias se asocia con un incremento de la mortalidad global.

- Resultados similares se han obtenido en el *Estudio Rotterdam (Akoudad et al 2013)* (59). En dicho estudio participaron 3979 individuos, después de un seguimiento de 5,2 ( $\pm$  1,1) años, 172 (4,3%) personas habían muerto. Se aplicaron modelos proporcionales de Cox, ajustados por edad, sexo y factores de riesgo vascular para cuantificar la asociación entre microhemorragias y mortalidad. La presencia de microhemorragias profundas o infratentoriales se asoció con una mayor mortalidad, fundamentalmente relacionada con patología cardiovascular (HR 4,08, IC 1,78-9,39). El riesgo de muerte aumentaba al aumentar el número de microhemorragias.

Los autores indican que las microhemorragias cerebrales pueden ser un nuevo marcador de enfermedad vascular severa, que se asociaría con una mayor mortalidad.

- Un estudio observacional retrospectivo recientemente realizado por *Song TJ et al. 2014* (60) obtiene resultados similares. En el estudio participaron 504 pacientes con ictus isquémico y fibrilación auricular no valvular (FANV). Se realizó un seguimiento durante 2.5 años. Las MHC se encontraron en el 30,7% de los pacientes (155/504). Durante el seguimiento 176 pacientes fallecieron (34,9%): 81 por un accidente cerebrovascular isquémico, 12 por un accidente cerebrovascular hemorrágico y 32 por cardiopatía isquémica. Los pacientes con MHC presentaron una mortalidad más alta que aquellos sin MHC (41,9% vs 31,8%,  $p=0,028$ ). Después de ajustar por edad, sexo y otras variables significativas, la presencia de MHC ( $\geq 5$ ) fue un predictor independiente de mortalidad por todas las causas (HR: 1,99) y de mortalidad por accidente cerebrovascular isquémico (HR: 3.39). Los pacientes con MHC estrictamente lobares tenían un riesgo aumentado de mortalidad por HC (HR 5.91).

Las microhemorragias, fundamentalmente las múltiples, parecen ser un fuerte predictor de mortalidad, asociándose las MHC profundas o infratentoriales a mortalidad cardiovascular y las MHC tipo AAC con mortalidad cerebrovascular en pacientes ancianos con múltiples factores de riesgo cardiovascular.

Tabla 9 Relación entre MHC y mortalidad

	<b>RM parámetros Tesla Secuencia</b>	<b>Núm.</b>	<b>Conclusiones</b>
<b>Henneman 2009</b> (Centro de Alzheimer de la Universidad de Amsterdam)	1.0 T/1.5 T 3D T1-GRE	1138	Microhemorragias múltiples, al menos tres, fue el más fuerte predictor de la mortalidad. La mayor mortalidad se detecta cuando se asocian MHC $\geq$ 3 y atrofia severa.
<b>Altmann-Schneider 2011</b> (PROSPER)	1.5 T 2D T2*-GRE	435	MH tipo AAC se asocian con mayor riesgo de muerte por ICTUS (HR, 7,20) MH no lobar tenían riesgo 2 veces mayor de muerte cardiovascular (HR, 2,67) Más de 3 microhemorragias se asocian con incremento de la mortalidad global.
<b>Akoudad 2013</b> (Estudio Rotterdam)	1.5 T 3D T2*-GRE	3979	Microhemorragias profundas o infratentorial se asocian con mayor mortalidad cardiovascular (HR 4,08) El riesgo aumenta al aumenta el nº de microhemorragias.
<b>Song 2014</b>	T T2*-GRE	504	MH $\geq$ 5 mayor predictor de mortalidad por todas las causas y fundamentalmente por ACV isquémico. MH lobares riesgo aumentado de mortalidad por HC

**MH** Microhemorragias **MH tipo AAC** Microhemorragias relacionadas con angiopatía amiloide cerebral. **HR.** Hazard ratio

## 1.7 Implicaciones en el pronóstico y el tratamiento

Charidimou, Werring, Greenberg, entre otros autores, indican que las microhemorragias cerebrales pueden ser un marcador precoz de enfermedad de pequeño vaso (19),(23), generando así preocupación en cuanto a la seguridad de los tratamientos antiagregantes, anticoagulantes y terapias de inmunización en los pacientes en los que se detectan MHC. Recientemente se ha investigado también el posible papel pronóstico de las microhemorragias en relación a la recurrencia del ictus. Se revisan a continuación los principales estudios publicados en relación con estas cuestiones.

### 1.7.1 Tratamientos habituales

#### 1.7.1.1 Fármacos antiagregantes y anticoagulantes

##### Pacientes sanos

En el *estudio Rotterdam*, se seleccionó una subpoblación de 1062 individuos sanos para estudiar la relación entre el uso de tratamiento anticoagulante y/o antiagregante plaquetario y la presencia de MHC, fundamentalmente lóbulos (Vernooij et al 2009) (61). Los resultados obtenidos en el citado estudio fueron:

- Las MHC fueron más prevalentes entre los individuos que recibían tratamiento con antiagregantes plaquetarios (OR 1,7; IC del 95%:1,2- 2,4).
- Las MHC estrictamente lóbulos fueron más frecuentes en los pacientes en tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) (OR 2,7; IC del 95%1,45-5.04).
- No se encontró asociación significativa entre el uso de anticoagulantes y la presencia de MHC (OR 1,5, IC 95%: 0,8-2,7).

Los propios autores indican que debido el diseño transversal del estudio no es posible extraer una relación causal ya que las microhemorragias pudieron haber estado presentes incluso antes del uso de los fármacos antiagregantes. Por otra parte las MHC como expresión de enfermedad de pequeño vaso están relacionadas con la enfermedad cerebro y cardiovascular, en las cuales se prescribe frecuentemente tratamiento antiagregante, lo que conlleva un importante factor de confusión.

Los efectos beneficiosos del tratamiento antitrombótico en la enfermedad cerebro y cardiovascular han sido claramente definidos. Sin embargo quizá existan un subgrupo de individuos, por ejemplo aquellos con importantes signos de angiopatía amiloide cerebral, en los que la relación riesgo-beneficio pueda ser diferente (61). El citado estudio concluye indicando que se necesitan nuevos estudios longitudinales, para definir claramente los riesgos de estos fármacos.

### **Microhemorragias y hemorragia cerebral o ICTUS isquémico/AIT**

La mayor inquietud, en relación con las implicaciones clínicas de las microhemorragias, se centra en la posibilidad de que el uso de anticoagulantes en pacientes con MHC pudiera desencadenar una hemorragia cerebral. Dada la gran trascendencia del tema, Lovelock et al en 2010 publicó una revisión sistemática de los estudios realizados (62). Se analizaron 1460 pacientes que habían presentado una hemorragia intracraneal y 3817 que habían presentado un Ictus isquémico/AIT.

- Se detectó un aumento de microhemorragias en la cohorte de pacientes que presentaron una hemorragia cerebral tratados con anticoagulantes frente a los que no habían sido tratados ni con antiagregantes ni con anticoagulantes (OR, 2.7; CI 95%, 1.6-4.4; P<0.001).
- No se detectó un aumento de microhemorragias en los pacientes con un Ictus isquémico/TIA tratados con anticoagulantes frente a los que no habían sido tratados con antiagregantes ni anticoagulantes (OR 1.3; CI 95%, 0.9-1.7; P=0.01)

En el estudio realizado por Song TJ et al. 2014 (60), citado anteriormente y realizado en 504 pacientes con ictus isquémico que presentaban fibrilación auricular no valvular (FANV), la presencia de MHC se asoció con un alto riesgo de HC (HR: 5,91) cuando las microhemorragias se encontraban en regiones cortico-subcortical, pero no en regiones infratentoriales.

Fisher en 2013 (63) sugiere que la RM pudiera ser necesaria antes de iniciar la anticoagulación en pacientes mayores de 60 años con fibrilación auricular con objeto de detectar la presencia de MHC fundamentalmente lobares, siendo prudente la prescripción de los nuevos anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular y MHC lobares o múltiples  $\geq 5$ . Se recomienda la realización de RM de control y la retirada de los anticoagulantes si se apreciase un aumento en el número de MHC.

#### **1.7.1.2 Tratamiento trombolítico**

Las microhemorragias cerebrales también pueden ser un factor de riesgo en el tratamiento trombolítico tras un ictus isquémico. Dos metaanálisis publicados indican que puede existir un mayor riesgo de HC tras la trombolisis en paciente con MHC (64) (65). A pesar de estos estudios (pequeños tamaños muestrales, falta de homogeneidad de los parámetros de la RM y diferentes definiciones de HC)(33), los datos aportados en estos metanálisis nos llevan a pensar que la angiopatía amiloide cerebral pudiera estar relacionada con la HC tras la trombolisis (33).

Podemos concluir que las microhemorragias cerebrales son más frecuentes en pacientes de edad avanzada, siendo estos los que con más frecuencia presentan enfermedades médicas que requieren antiagregación, anticoagulación o trombolisis si sufren un ictus isquémico. Es por tanto, imprescindible la realización de estudios prospectivos que clarifiquen las dudas en relación a estos fármacos y guíen al clínico en la toma de decisiones.

## 1.7.2 Tratamientos experimentales

### Microhemorragias y terapia de inmunización

Hace una más de una década tras la interrupción del ensayo realizado en pacientes con Alzheimer por Elan Pharmaceutical con la vacuna AN-1792, se sugirió la idea de que la vacunación, activaba una respuesta inflamatoria no sólo contra las placas  $\beta$ -amiloides cerebrales sino también contra el amiloide vascular, lo que daría lugar a anomalías en el flujo sanguíneo cerebral responsable del deterioro clínico de los pacientes del estudio. Estas observaciones sugerían que la AAC avanzada podría complicar la inmunoterapia en algunos pacientes, particularmente, si el tratamiento inducía gran respuesta de células T y microgliales (*Greenberg et al.2003*)(66)

La inmunoterapia en la enfermedad de Alzheimer es un área en constante investigación, con gran número de ensayos clínicos en fase de realización. Varios de estos estudios han objetivado alteraciones en la neuroimagen relacionadas con el amiloide. Estas alteraciones asociadas a la inmunoterapia se observaron por primera vez en la fase 1 del estudio de bapineuzumab, (anticuerpo monoclonal humanizado contra el  $\beta$ -amiloide).

Posteriormente, en la fase 2 del estudio, se detectaron anormalidades en la resonancia con secuencia T2 weighted/fluid attenuation inversion recovery (FLAIR), estas imágenes fueron definidas como "edema vasogénico" (62). En los ensayos posteriores, se identificaron imágenes similares quedando claro que había un espectro de alteraciones de neuroimagen asociado con el amiloide modificado.

Recientemente un grupo de expertos sugirió el término de ARIA (Amyloid-Related Imaging Abnormalities), que incluye (68)

1. Hiperintensidades en secuencias FLAIR programadas para detectar el "edema vasogénico" en regiones leptomeníngeas o del parénquima (ARIA-E, ARIA edema/effusions).
2. Hipointensidades de señal en T2 \*GRE o SWI que representa depósitos de hemosiderina, incluyendo tanto las MHC como la siderosis superficial cortical (ARIA-H, ARIA-hemosiderina).

En 2012 se publicó un estudio retrospectivo realizado a los pacientes en tratamiento bapineuzumab (69). Los resultados del estudio sugieren que ARIA representa un gran espectro de hallazgos de imagen con correlatos clínicos variables, incluyendo un número considerable de casos que permanecieron asintomáticos a pesar del tratamiento continuado. También se comprobó la frecuente concurrencia de ARIA-E y ARIA-H sugiriendo un patrón fisiopatológico común relacionado con un aumento transitorio de la permeabilidad vascular. El aumento de ARIA en portadores ApoE ε4 apoya la relación con el amiloide vascular.

Todo esto ha llevado a que el grupo de trabajo para la investigación del Alzheimer recomiende que la RM T2 \*-GRE debe ser incluida en el protocolo de pacientes candidatos a recibir terapias de amiloide modificado y los pacientes con cuatro o más microhemorragias cerebrales deben ser excluidos (68). Por su parte, Cordonnier sugiere que dado que las MHC corticosubcorticales están más relacionadas con la angiopatía amiloide cerebral, que las de lugares profundos o infratentoriales, quizá se debería ser más restrictivo con los pacientes que presentan múltiples microhemorragias cortico-subcortical que con los que las presentan profundas o infratentoriales (30)

### **1.7.3 Microhemorragias como marcador pronóstico**

Las microhemorragias pueden ser un marcador pronóstico de recurrencia de una hemorragia cerebral o de un ictus isquémico. Esto ha sido observado por distintos investigadores:

- En el estudio realizado por Lovelock et al. (57), se seleccionaron 768 pacientes, de los cuales 90 habían sufrido una HC, 123 había presentado un AIT y 555 habían sufrido un ictus isquémico, 482 pacientes recibieron tratamiento antiagregante y 164 anticoagulante tras el episodio (HC, AIT, ictus isquémico). Se realizó el seguimiento durante 27.7 meses. Entre todos los pacientes que recibieron tratamiento antiagregante o anticoagulante la probabilidad de presentar una HC, si presentaban al menos una microhemorragia, frente a los que no la presentaban fue 12.1 (IC del 95%, 3,4 -32,5;  $P < 0,001$ ;) y entre los usuarios sólo de anticoagulantes fue 3,0 (IC del 95%, 0,5 a 17,5;  $P=0,23$ ), aunque este último análisis se limitó a 5 casos.

- Biffi en 2010 (70) realizó un estudio en 104 pacientes con HC lobar. La recurrencia de HC lobar se asoció con HC lobar previa (HR 7.7, IC 95%) y mayor número de MHC, HR 2.93 con MHC 2-4, IC 95% 1.3-4.0 y HR 4.12 con MHC≥5, IC 95% 1.6-9.3. Aunque en el análisis univariante el AAS no se asoció con la recurrencia de la HC, los antiagregantes pueden aumentar el riesgo de estas recurrencias.
- Un reciente estudio prospectivo con duración media de 2.2 años, en una cohorte europea de 487 pacientes hospitalizados por un AIT o un ictus isquémico, indica que en los pacientes con microhemorragias (estrictamente lobares o mixtas, pero no profundas) el riesgo de recurrencia es fundamentalmente de episodios isquémicos en lugar de hemorrágicos ( P=0.018) (71).

Por tanto, la detección de MHC en pacientes con episodios cerebrovasculares conlleva un mayor riesgo de recurrencia de nuevos episodios cerebrovasculares, tanto isquémicos como hemorrágicos. Sin embargo, son necesarios más estudios, especialmente estudios prospectivos para aclarar si la localización de las microhemorragias, el tipo de episodio cerebrovascular previo y otros factores de riesgo pueden modificar el pronóstico. Además, son necesarios ensayos clínicos aleatorizados para dilucidar en qué medida los tratamientos anticoagulantes y antiagregantes pueden modificar el pronóstico de los pacientes con MHC

## **Finalidad de la tesis doctoral**

La finalidad de la presente tesis doctoral es estudiar el origen y las posibles repercusiones clínicas de las MHC en los ancianos con demencia avanzada, prestando especial atención al número y localización de las MHC y a los aspectos clínicos cognitivos, funcionales, neuropsiquiátricos y motores. El creciente interés despertado por las MHC, tanto en la patología vascular cerebral como en la EA, junto con la escasez de estudios en pacientes con demencia avanzada, nos ha animado al diseño y a la ejecución de esta tesis doctoral. Esperamos poder contribuir así al conocimiento de la fisiopatología de las MHC y de los mecanismos que condicionan la expresión clínica de las demencias. El objetivo último es desarrollar medidas preventivas o tratamientos que puedan mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes

## ***2 Hipótesis***

Hipótesis general: Las MHC no son meros “testigos inocentes” de la patología vascular sino que conllevan importantes implicaciones en cuanto a la fisiopatología, sintomatología, pronóstico y tratamiento de los pacientes ancianos con demencia.

## **Hipótesis**

- Las MHC se relacionan positivamente con la edad, con el tratamiento antiagregante o anticoagulante y con la mortalidad.
- Las MHC se asocian a un peor rendimiento cognitivo y a una peor situación funcional, motora y neuropsiquiátrica.
- Las MHC subcorticales y de tronco se asocian a los FRV (en especial a la HTA).
- Las MHC subcorticales se asocian a una mayor carga de lesiones isquémicas subcorticales
- Las MHC lobares se asocian a una mayor frecuencia de infartos corticales, especialmente infartos isquémicos
- Las MHC lobares se asocian al haplotipo  $\epsilon 4$  del gen *APOE* y al diagnóstico clínico y anatomopatológico de EA.
- Los pacientes que presentan aumento del número de MHC presentan un mayor empeoramiento clínico (cognitivo, funcional, motor y neuropsiquiátrico) que los pacientes que no presentan nuevas MHC.

## ***3 Objetivos***

## **Objetivo general**

Describir la prevalencia, localización, factores de riesgo y las implicaciones clínicas de las MHC en una muestra de ancianos institucionalizados con demencia.

## **Objetivos concretos**

- Determinar la prevalencia y la localización de las MHC en la muestra
- Establecer las posibles asociaciones entre la presencia, número y localización de las MHC y las variables demográficas y médicas generales (comorbilidad y fármacos).
- Establecer las posibles asociaciones entre la presencia, número y localización de las MHC y las variables clínicas relacionadas con la demencia (síntomas iniciales, tiempo de evolución, situación cognitiva, funcional, motora, afectiva y conductual)
- Analizar si existe relación entre las MHC y las lesiones isquémicas o la atrofia (observadas mediante RM).
- Analizar la posible relación entre las MHC y el haplotipo  $\epsilon 4$  del gen *APOE*.
- Valorar la posible progresión de las MHC y su repercusión en las distintas áreas clínicas.
- Estudiar la asociación entre MHC y el diagnóstico anatomopatológico

## ***4 Material y métodos***

## CENTRO DE ALZHEIMER FUNDACIÓN REINA SOFÍA - FUNDACIÓN CIEN (CAFRS)

Los pacientes para la presente investigación provenían del Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía - Fundación CIEN (CAFRS). La misión del CAFRS es la promoción de la investigación colaborativa en torno a la EA y otras demencias neurodegenerativas, cubriendo todos los aspectos (biológicos, psicológicos y sociales) relacionados con la persona y la enfermedad. El CAFRS se encuentra situado en el Ensanche de Vallecas (área metropolitana de Madrid) y consta de una única estructura arquitectónica que alberga distintas dependencias donde se prestan cuidados a personas con EA y se desarrolla paralelamente la investigación. Su diseño y construcción se iniciaron en 2004 y fue inaugurado en Marzo de 2007 (72).

El CAFRS está diseñado y organizado para llevar a cabo de forma paralela e interactiva dos diferentes proyectos: el asistencial y el investigador:

- La labor asistencial se realiza en la residencia y el centro de día. La residencia está dividida en 9 módulos (en función de la gravedad de la demencia) y cuenta con 156 camas. El centro de día presta atención ambulatoria a 40 personas.
- La unidad de investigación está compuesto por cuatro departamentos: el Departamento Clínico y Social (Unidad Multidisciplinar de Apoyo), el Departamento de Neuroimagen, el Laboratorio y el Departamento de Neuropatología, que incluye el Banco de Tejidos.

La Fundación Reina Sofía delegó la gestión asistencial del CAFRS en la Comunidad de Madrid, mientras que la investigación depende del Instituto de Salud Carlos III, adscrito al Ministerio de Economía y Competitividad. Esta división administrativa no ha sido obstáculo para el desarrollo de una rica interacción y colaboración entre los profesionales dedicados a la investigación y la asistencia, fruto de la cual ha sido ya posible, a pesar de la juventud del CAFRS, la realización de importantes contribuciones al conocimiento de la fisiopatología de las demencias y a su tratamiento (73), (74), (75),(76), (77) junto con la realización y colaboración en otros muchos proyectos de investigación como el que aquí se presenta.

Los pacientes del CAFRS habían sido previamente diagnosticados de demencia neurodegenerativa y fueron admitidos, tanto en la residencia como en el

centro de día, a través de los canales públicos regulares de la Comunidad de Madrid. A su ingreso, se informa a la familia y al paciente de la línea de investigación llevada a cabo en el centro y se invita al representante legal del paciente o al familiar allegado a firmar el consentimiento para participar en la misma. El consentimiento incluye el acuerdo específico de participar en los distintos programas de investigación: clínico, bioquímico, resonancia magnética y/o neuropatológico (donación de cerebro), pudiendo ser firmados separadamente. El consentimiento para el programa clínico es obligatorio para participar en el resto de los programas. El formulario de consentimiento informado fue aprobado por el Comité de Ética del CAFRS.

El equipo multidisciplinar del CAFRS, en base a su experiencia y tras una completa revisión bibliográfica, elaboró un protocolo clínico que incluye distintas variables sociales, funcionales, neuropsicológicas, geriátricas, neurológicas y psiquiátricas, con objeto de recoger todos los aspectos potencialmente relevantes para la calidad de vida de los pacientes y por tanto, susceptibles de investigación.

La primera recogida de datos de investigación se realiza tras la firma del consentimiento y tras un período de adaptación a la residencia o centro de día, habitualmente de 2-6 semanas. Los neurólogos revisan la historia clínica (antecedentes médicos, fármacos, síntomas relacionados con la demencia, pruebas complementarias disponibles) realizan una entrevista a la familia y un examen físico, neurológico y del estado mental del paciente y, con toda la información disponible (incluidos los resultados de la RM del propio CAFRS cuando ésta se realizó), establecen el diagnóstico clínico etiológico de la demencia. Se recogen también al ingreso, por parte del equipo multidisciplinar, variables sociales, psicológicas, psiquiátricas, funcionales y motoras. La mayoría de las variables clínicas, junto con las muestras de laboratorio (sangre) y el estudio de neuroimagen (RM), se recogen o realizan de nuevo, de forma periódica, cada seis meses (78). Todas las valoraciones se realizan de forma estructurada, utilizando para las variables clínicas y demográficas el soporte de papel, con la posibilidad de añadir comentarios u observaciones cualitativas. Los datos cuantitativos son introducidos por una secretaria en una rejilla SPSS, conforme se van generando. La secretaria y los profesionales que generan los datos tienen una interacción continua que permite corregir posibles errores en la generación e introducción de los datos.

En este estudio observacional y prospectivo se analizaron todos los pacientes que ingresaron en el CAFRS desde su inauguración en 2007 hasta junio de 2014, cuyos familiares o representantes otorgaron el consentimiento para participar en el proyecto de investigación del centro y para los que se disponía de al menos una RM craneal utilizable para la evaluación de las MHC.

## DETECCIÓN Y EVALUACIÓN DE LAS MHC

La resonancia magnética utilizada para el estudio fue un escáner 3T Signa HDxt (GEHC, Waukesha, USA) del Departamento de Neuroimagen del CAFRS. El escáner está equipado con un cabezal de ocho canales en fase capaz de producir una fuerza de gradiente de 50 mT/m. El estudio de RM incluyó el cerebro, cerebelo y troco del encéfalo, con un protocolo de adquisición que incluyó las siguientes secuencias de pulso:

1. Reconstrucción oblicua en tres dimensiones (3D) de una secuencia del tipo *fast-spoiled gradient recall echo* (matriz 288X288, *field of view* [FOV] 24X24 cm, grosor de corte 1 mm, tiempo de repetición [TR] 7.1 ms, tiempo de eco [TE] 3.1 ms, 1 excitación)
2. Secuencia de adquisición axial en dos dimensiones (2D) del tipo *gradient-echo echo-planar* (matriz 224X192, FOV 24X24, grosor de corte 2.4 mm, TR 2225 ms, TE 11.5 m, 2 excitaciones)
3. Secuencia de adquisición axial 2D del tipo *fluid-attenuated inversion recovery* (matriz 256X192, FOV 24X 24 cm, grosor de corte 3.4 mm, TR 9000 ms, TE 124 ms, TI 2500 ms);
4. Secuencia coronal 2D, ponderada en T2 del tipo *fast-spin echo* (matriz 384X224, FOV 22 X22 cm, grosor de corte 3.4 mm, TR 5340 ms, TE 85 ms).

Un neurorradiólogo experimentado recogió de forma sistemática el número y la localización de las MHC, mediante la cumplimentación de un protocolo que había sido previamente diseñado. Las MHC se definieron como lesiones circulares de menos de 10 mm de diámetro, hipointensas e intraaxiales. Se estudiaron de forma específica las siguientes localizaciones:

- Lóbulos cerebrales (frontal, temporal, parietal, occipital) con localización derecha (D), izquierda (I) o bilateral (B).
- Sustancia blanca periventricular y profunda (D, I, B)
- Ganglios basales (D, I, B)
- Cerebelo (D, I, B)
- Tronco (D, I, B)

Además de la recogida del número y localización de las MHC, el protocolo de recogida de datos de neuroimagen incluyó las siguientes variables:

#### 1. INFARTOS.

- Infartos corticales isquémicos (número).
- Infartos corticales hemorrágicos (número)
- Localización de los infartos corticales:
  - Frontal (D, I, B)
  - Temporales (D, I, B)
  - Parietal (D, I, B)
  - Occipital (D, I, B)
  - Infartos en cerebelo (D, I, B).
  - Infartos en tronco (D, I, B)

#### 2. ATROFIA GLOBAL y del HIPOCAMPO.

Se evaluó mediante una escala de 0-4 (79) :

- 0= No atrofia
- 1= Atrofia ligera
- 2= Atrofia moderada
- 3= Atrofia intensa
- 4= Atrofia muy intensa.

### 3. ATROFIA CORTICAL FOCAL

Se evaluó de forma cualitativa, como presente o ausente, distinguiéndose los distintos lóbulos cerebrales (frontal, temporal, parietal, occipital) y la lateralización (D, I).

### 4. LESIONES de SUSTANCIA BLANCA.

Se distinguieron distintas localizaciones, según se describe a continuación:

- Lesiones de sustancia blanca periventricular y profunda. Se utilizó una escala de cuatro grados(18):
  - 0= Ausencia de lesiones
  - 1= Lesiones focales
  - 2= Comienzo de lesiones confluentes
  - 3= Afectación difusa de una región y/o afectación de fibras en U
- Lesiones en ganglios basales, tálamo y tronco. Se utilizó la misma clasificación de cuatro grados, especificando además en este caso si las lesiones eran derechas, izquierdas o bilaterales.

## VARIABLES CLÍNICAS

Para esta investigación se seleccionaron las variables clínicas del protocolo de investigación del CAFRS que estaban relacionadas con las hipótesis de la investigación (edad, tratamiento antiagregante o anticoagulante, enfermedades y factores de riesgo vascular, variables cognitivas, funcionales, motoras y neuropsiquiátricas, mortalidad). De forma exploratoria se incluyeron también otras variables que han sido asociadas a las MHC con menor grado de solidez (sexo, antecedente de trauma craneal, etc.) o que, de forma más remota, pudieran estar relacionadas con las MHC (educación, otras variables sociales, antecedentes psiquiátricos, fármacos psicotrópicos, tiempo de evolución de los síntomas cognitivos, síntomas iniciales, etc.). Las variables demográficas y médicas escogidas se describen a continuación:

### 1. Variables demográficas:

- Edad y sexo.
- Cuidador principal: cónyuge o pareja, hijos/as, otro familiar, personas contratadas, personas de los servicios sociales.
- Ingresos del hogar, agrupando los ingresos según los siguientes rangos: <300 €/mes, 301-600 €/mes, 601-900 €/mes, 901-1200 €/mes, >1200 €/mes.
- Nivel educativo, recogiendo las siguientes categorías: analfabeto, educación primaria incompleta, educación primaria con o sin bachillerato elemental, bachillerato superior con o sin estudios superiores.

### 2. Variables clínicas:

- Factores de riesgo vascular: HTA, DM, dislipemia, tabaquismo.
- Enfermedades vasculares (presentes o pasadas): cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, enfermedad cerebrovascular (incluyendo también los accidentes isquémicos transitorios).
- Ingesta excesiva de alcohol.
- Antecedentes neurológicos: epilepsia, pérdidas de conciencia, TCE con pérdidas de conciencia.
- Antecedentes psiquiátricos: depresión mayor, trastorno bipolar, trastorno depresivo menor ó distimia, trastorno psicótico y síndrome de ansiedad.

### 3. Fármacos

- Antihipertensivos, antidiabéticos o insulina, hipolipemiantes.
- Antiagregantes o anticoagulantes recogiendo el número de años de tratamiento, el porcentaje de pacientes con tratamiento presente o pasado y con tratamiento actual.
- Neurolépticos típicos.
- Neurolépticos atípicos.
- Antidepresivos, ansiolíticos, hipnóticos.
- Inhibidores de la colinesterasa (ICE): donepecilo, rivastigmina, galantamina. Se incluyó una variable que recogía el uso de cualquier ICE presente o pasado, actual y el tiempo de tratamiento.

#### 4. Escalas funcionales, cognitivas, motoras, conductuales.

- Variables funcionales:

- Se evaluó la autonomía para la realización de las actividades básicas de la vida diaria, mediante el Índice de AVD de Katz (80) (0-6). Esta escala, valora 6 funciones (baño, vestido, uso del WC, movilidad, continencia, alimentación). El valor 0 indica dependencia total y el valor 6 total autonomía.

Otras escalas funcionales y de deterioro global:

- *Functional Assessment Staging* (FAST)(81). El FAST completa el GDS, permitiendo evaluar mejor la demencia severa, para ello el GDS 6 se subdivide en 5 subfases y el GDS 7 en 6 subfases. El FAST permite diferencias 16 etapas evolutivas en la demencia:
  1. Individuo normal, ausencia de déficits cognitivos objetivos o subjetivos.
  2. Déficit subjetivo.
  3. Demencia incipiente, déficit en tareas ocupacionales y sociales complejas
  4. Demencia ligera, dificultad para controlar sus finanzas o planificar comidas
  5. Demencia moderada, precisa ayuda para seleccionar su ropa
  6. Demencia moderada grave: Precisa ayuda para vestirse (6a)
  7. Demencia moderada grave: Precisa ayuda para bañarse (6b)
  8. Demencia moderada grave: Precisa ayuda manejarse en el WC (6c)
  9. Demencia moderada grave: Incontinencia urinaria (6d)
  10. Demencia moderada grave: Incontinencia fecal (6e)
  11. Demencia grave: Lenguaje con escasa palabras inteligibles (7a)
  12. Demencia grave: Lenguaje con una sola palabra inteligible (7b)
  13. Demencia grave: Pérdida de la capacidad de deambular (7c)
  14. Demencia grave: Pérdida de la capacidad de estar sentado (7d)
  15. Demencia grave: Pérdida de la capacidad de sonreír (7e)
  16. Demencia grave: Dificultad para mantener erguida la cabeza (7f)

- *Clinical Demetia Rating Scale*, puntuación global (CDR) (82). Valorando la memoria, la orientación, el juicio y la resolución de problemas, los asuntos comunitarios, asuntos relacionados con el hogar y los pasatiempos y el cuidado personal. La evaluación de la demencia varía de 0-3 (considerando el 0 como normal y el 3 como la situación de mayor severidad)
- *Clinical Dementia Rating Scale* “suma de casillas” (CDR-s) (0-18)(83). Esta escala es un indicador muy útil que permite confirmar o excluir el diagnóstico de demencia en pacientes con déficits cognitivos leves y proporciona más información que el CDR global. La puntuación 0 indicaría normalidad y la puntuación 18 severidad de la demencia.
- Las escalas cognitivas utilizadas fueron.
  - Mini-Examen Cognitivo (MEC). Este test es una adaptación al castellano del mini-mental de Folstein y tener validez similar a éste (84). El MEC explora la orientación temporal, espacial, la fijación, atención, memoria, nominación, repetición, comprensión, lectura, escritura y dibujo. Se utilizó la versión de con rango de puntuación de 0 a 30 (de mayor a menor deterioro cognitivo).
  - *Severe Mini-Mental State Examination* (SMMSE) (85), fue seleccionado por permitir valorar pacientes con demencias más evolucionadas. Este test analiza si el paciente es capaz de decir su nombre, su fecha de nacimiento, repetir 3 palabras, si es capaz de obedecer órdenes sencillas, nombrar objetos, escribir su nombre, dibujar un círculo, un cuadrado, nombrar animales y deletrear una palabra. Sus puntuaciones varían de 0 (mayor deterioro) a 30 (menor deterioro)
  - Test del reloj. Se añadió a la valoración cognitiva el test del reloj (86). El paciente debe dibujar un reloj redondo cuyas manecillas marquen las once y diez, se valora la esfera, la presencia y localización de las manecillas y la presencia y secuencia de los números. Se puntúa de 0 (menos completo) a 10 (más completo).
  - Prueba de fluidez verbal (nombrar animales en un minuto) a pesar de su sencillez y brevedad, es un test muy sensible al deterioro cognitivo (87).

- Escalas motoras: Se utilizaron las siguientes escalas:
  - *Rating Scale for Gait Evaluation in Cognitive Deterioration* (RSGE-CD) (88).  
 Son muy importantes las alteraciones de la marcha, relacionándose recientemente con la morbimortalidad. Este es el motivo por el que se ha utilizado esta escala de la marcha, el RSGE-CD (versión 1.0-2000) validado en el propio centro (CAFRS), para evaluar de forma conjunta distintos aspectos de los trastornos de la marcha en pacientes con deterioro cognitivo. Los 16 ítems de esta escala recogidos en el protocolo médico fueron: capacidad para caminar en exteriores o interiores, autonomía de la marcha, capacidad para levantarse de la silla y de la cama, para subir y bajar escaleras, para caminar, las caídas, la rigidez en MMII, la capacidad para levantarse de una silla (enderezamiento), el inicio de la marcha, las congelaciones, la longitud del paso, el braceo, los giros, el equilibrio dinámico durante la marcha, la postura y el equilibrio tras un empujón. Las puntuaciones totales de la escala varían de 0-46 (correspondiendo el 0 a la normalidad y el 46 a la mayor afectación o incapacidad).
  - *Get Up and Go* (“Levántese y ande) (89), fue utilizado para estudiar la velocidad de la marcha (segundos). El paciente debe estar sentado en una silla con respaldo y con la espalda apoyada, se le pide que se levante, camine 3 m, se gire y se siente nuevamente. Dado que un porcentaje elevado de pacientes no podía deambular, se utilizó una escala derivada, con seis categorías:
    0. Normal: actividades exigentes realizables
    1. Normal: actividades exigentes no realizables
    2. Anormal; sin limitaciones para las AVD básicas
    3. Anormal: con escasas limitaciones para las AVD básicas
    4. Anormal: con bastantes limitaciones para las AVD básicas
    5. Anormal: invalidez para las AVD básicas
  - *POMA (Performance Oriented Mobility Assessment)*(equilibrio) (Tinetti) (90):  
 Evalúa el equilibrio sentado, levantado, los intentos necesarios para levantarse, el equilibrio en bipedestación inmediata y posterior tras levantarse , el equilibrio tras empujón, el equilibrio con los ojos cerrados, al

girar 360° y al sentarse. Su puntuación total varía de 0-16 (el 0 corresponde a la situación más inestable y el 16 a la situación más estable).

- POMA (*Performance Oriented Mobility Assessment*)(marcha) (Tinetti) (90): Valora tanto el inicio de la marcha, la longitud, la altura del paso, la simetría, la fluidez del paso, la trayectoria, la posición del tronco y la postura al caminar. Las puntuaciones de esta escala varían de 0-12, correspondiendo la mayor puntuación a la mejor situación respecto a la marcha.
- *Scopa Motor*. (91). Se valora las congelaciones y la deglución mediante información de sus cuidadores y el temblor de reposo, el postural, los movimientos alternantes rápidos de manos, la rigidez, la lentitud al levantarse de la silla, la inestabilidad postural, la marcha y el lenguaje mediante evaluación clínica. Las puntuaciones de la escala varían de 0-30 (correspondiendo el valor 0 a la normalidad y el 30 a la situación alterada).
- Escalas conductuales:
  - *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) (92). Evalúa las siguientes variables: ideas delirantes, alucinaciones, agitación/agresividad, depresión/disforia, ansiedad, euforia/júbilo, apatía/indiferencia, desinhibición, irritabilidad/inestabilidad, conducta motriz anómala, sueño y apetito y desórdenes alimentarios. Se valora cada variable según la frecuencia de menor a mayor (0-4) y según la gravedad también de menor a mayor (1-3). Las puntuaciones del test varían de 0-144 (de menor frecuencia y gravedad de los síntomas a mayor frecuencia y gravedad).

##### 5. Variables relacionadas con la demencia.

En el protocolo fueron incluidos distintos aspectos importantes en relación con la demencia:

- Antecedentes familiares de demencia en el padre y/o la madre del paciente.
- Años de evolución de la enfermedad.
- Edad de comienzo.
- Modo de inicio: progresivo, brusco.
- Factores desencadenantes: hospitalización, enfermedades, situaciones estresantes.
- Síntomas al inicio de la enfermedad:

- Área cognitiva: Atención, orientación espacial, memoria reciente, memoria remota, reconocimiento, parafasias, disminución de la fluidez, alteración de la comprensión, lenguaje desorganizado, funciones ejecutivas, praxias, anosognosias.
- Área física: Caídas (más de una), pérdida de conciencia, temblor, alteración de la marcha.
- Área psiquiátrica: Ansiedad, tristeza, apatía, irritabilidad, labilidad, risa y llanto inmotivados, quejas somáticas, hipertimia, desinhibición, aumento de la libido, insomnio, somnolencia, hiperfagia, pérdida de apetito, hiperactividad motora, agresividad física, agresividad verbal, oposicionismo, acumulación de objetos, dejadez en el autocuidado, egocentrismo, lenguaje repetitivo, suspicacia, delirio paranoide, identificaciones erróneas, alucinaciones.
- Etiología de la demencia: Fue determinada por los neurólogos del centro, en una reunión de consenso de acuerdo a los criterios de diagnóstico estándar (93), (94). Para la presente investigación, las etiologías se agruparon del siguiente modo:
  - Enfermedad de Alzheimer probable.
  - Enfermedad de Alzheimer posible
  - Enfermedad de Alzheimer más vascular.
  - Demencia por cuerpos de Lewy (posible y/o probable)
  - Parkinson asociado a demencia.
- *Global Deterioration Scale* (GDS)(95). Esta escala de valoración global de la demencia establece los siguientes estadios:
  - GDS 1 Ausencia de alteración cognitiva, (MEC-35 de Lobo 30-35).
  - GDS 2 Disminución cognitiva muy leve (MEC-35 de Lobo entre 25-30)
  - GDS 3 Déficit cognitivo leve (MEC-35 entre 20-27)
  - GDS 4 Déficit cognitivo moderado (MEC-35 entre 16-23)
  - GDS 5 Déficit cognitivo moderadamente grave (MEC-35 entre 10-19)
  - GDS 6 Déficit cognitivo grave (MEC-35 entre 0-12)
  - GDS 7 Déficit cognitivo muy grave (MEC-35 0) imposible de realizar.

## VARIABLES ANATOMOPATOLÓGICAS Y APOE

Como ya se ha comentado, el protocolo de investigación del CAFRS incluye la extracción periódica de sangre y la posibilidad de donar el cerebro tras el fallecimiento del paciente. La extracción de la sangre y del cerebro se lleva a cabo en el propio CAFRS, que dispone de Laboratorio y de Banco de Tejidos. El haplotipo APOE (rs429358 y rs7412) se determina mediante el método de PCR en tiempo real (96). En los casos de donación, tras la extracción y evaluación macroscópica, el hemisferio izquierdo se fija en formol y se extraen 25 bloques que abarcan distintas regiones de todos los lóbulos cerebrales, regiones subcorticales y tronco (el hemisferio derecho se almacena íntegro a -80 °C). El diagnóstico anatomopatológico se basa en una inspección detallada y completa de secciones en parafina con tinción de hematoxilina-eosina realizadas en todos los bloques, junto con la aplicación de inmunotinción con anticuerpos para beta-amiloide, tau AT100, alfa-sinucleína, ubiquitina y TDP-43) en determinadas regiones. Los diagnósticos anatomopatológicos de EA y enfermedad con cuerpos de Lewy se establecen aplicando los criterios de consenso. Para la EA, se utilizan los criterios del National Institute of Aging - Alzheimer's Association, que incluyen la evaluación del estadio de amiloide, del estadio tau de Braak y Braak y de la frecuencia de placas neuríticas según el protocolo CERAD (97). La patología con cuerpos de Lewy se evalúa de acuerdo al estadio de alfa-sinucleína de Braak (98) y la patología vascular se evalúa según el procedimiento de Deramecourt (escala de 0 a 20). Para el diagnóstico anatomopatológico de demencia vascular se escogió un punto de corte de 8/9 (99)

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La frecuencia y la localización de las MHC, así como las características demográficas, clínicas, genéticas y anatomopatológicas, se presentaron utilizando estadísticos descriptivos (frecuencias, medidas de tendencia central, dispersión, rangos). El análisis incluyó, como análisis preliminar, la comparación de las variables de estudio en tres grupos: 1) los pacientes del CAFRS que habían participado en el protocolo de investigación pero en los que no se disponía de RM (pacientes excluidos del estudio), 2) los pacientes sólo tenían una RM (pacientes del análisis transversal) y 3) los pacientes que tenían más de una RM (pacientes incluidos en el análisis longitudinal). Esta primera comparación se llevó a cabo con el objeto de

evaluar en qué medida los datos longitudinales obtenidos podían ser extrapolables a los de toda la muestra y de la población general de ancianos con demencia avanzada institucionalizados.

Ya dentro del objetivo específico de la investigación, se crearon grupos de estudio "*post-hoc*" en función del número de MHC y se compararon las variables de estudio. Después se compararon las variables de estudio en función de la localización lobar, profunda o mixta (es decir, lobar y profunda) de las MHC.

En tercer lugar se comparó la evolución clínica (cognitiva, funcional, motora y neuropsiquiátrica) en función de del número y localización de las MHC, utilizando para ello los mismos grupos que en los dos puntos anteriores (es decir, los grupos creados según el número y localización de las MCH al ingreso) y la variación en las escalas clínicas al cabo de un año. Por último, se comparó la evolución clínica en dos nuevos grupos: el de pacientes que no presentaron nuevas MHC en una nueva RM craneal y el de pacientes que sí las presentaron. Para este análisis se utilizaron la RM craneal del ingreso y la última RM disponible, junto con los datos clínicos concomitantes.

Se aplicó el análisis de la variancia (ANOVA) y pruebas no paramétricas debido a que se trataba de variables categóricas, existían grupos pequeños en las comparaciones, o no se cumplían los criterios de normalidad. Se utilizó el Chi-cuadrado para las comparaciones de las variables categóricas, aplicando la corrección de Fisher en el caso de que al menos una de las casillas tuviera un valor esperado menor de cinco. Para las comparaciones *post-hoc* del ANOVA se utilizó el test de Scheffé y para el análisis de medidas repetidas se utilizó el test de Wilcoxon. El coeficiente de correlación de Spearman se utilizó para exploraciones adicionales cuando se consideró oportuno. No se realizó corrección para múltiples análisis preliminar, debido a que se trataba de un análisis exploratorio, sin hipótesis previas (100). Para los análisis específicos de la investigación se aplicó la corrección de la tasa de falso descubrimiento de Benjamini y Hochberg (101). Se trata de un método de corrección menos riguroso que los métodos habituales, que se justifica por el hecho de que, en muchos estudios, la mayoría de las variables tienden a variar de una forma armónica o agrupada (en nuestro caso, p.e., las lesiones isquémicas y las MHC, los factores de riesgo vascular, las variables cognitivas, funcionales y

neuropsiquiátricas, etc.). Este método obtiene un valor de p modificado, aplicando la siguiente fórmula:  $p \text{ modificada} = p (m+1) / 2m$  donde p es el valor convencional del error de tipo I y m es el número de comparaciones realizadas. En la presente investigación se compararon 72 variables tres veces (según el número, la localización y la progresión de las MHC) y 27 variables en otras tres ocasiones (análisis longitudinales), por lo que el número total de comparaciones fue de 297. Si aplicamos por tanto la fórmula para un error de tipo I de 0.05, se obtiene un p modificada de 0.025.

Se utilizó el Statistical Package for Social Sciences version 15.0 para el análisis estadístico (SPSS Inc., Chicago, IL).

# ***5 Resultados***

## 5.1 Flujo de pacientes

Desde la puesta en marcha del CAFRS en junio de 2007 hasta junio de 2014, fecha de la finalización de la inclusión de pacientes para la presente investigación, 296 pacientes habían sido incluidos en el protocolo general de investigación, tras la firma del consentimiento. Esta cifra supone, aproximadamente, dos tercios del total de pacientes admitidos en el CAFRS (como ya se ha comentado, la firma del consentimiento para el programa de investigación no es preceptiva en el CAFRS, sino voluntaria) (102). Cinco de estos pacientes tenían RM pero no era valorable para MHC debido a que no se disponía de una secuencia T2\* GE-EPI o ésta no era de suficiente calidad para evaluar de forma fiable las MHC, por los movimientos o la falta de colaboración del paciente durante la adquisición. A efectos de descripción y análisis, estos pacientes fueron incluidos en el grupo de pacientes sin RM. Un paciente que presentaba 16 MHC sólo tenía RM válida para evaluación de MHC en tres de las ocho regiones establecidas *a priori* (lóbulos frontal, temporal y occipital), pero se decidió incluirlo en la descripción y análisis. Por tanto, fueron incluidos 183 pacientes en el análisis transversal, de los cuales 74 pacientes tenían una sola RM, mientras que 109 pacientes tenían más de una RM y pudieron por tanto ser estudiados desde una perspectiva longitudinal. Durante el período de recogida de datos fallecieron 64 pacientes, realizándose diagnóstico anatomopatológico post-mortem en 40 de ellos.

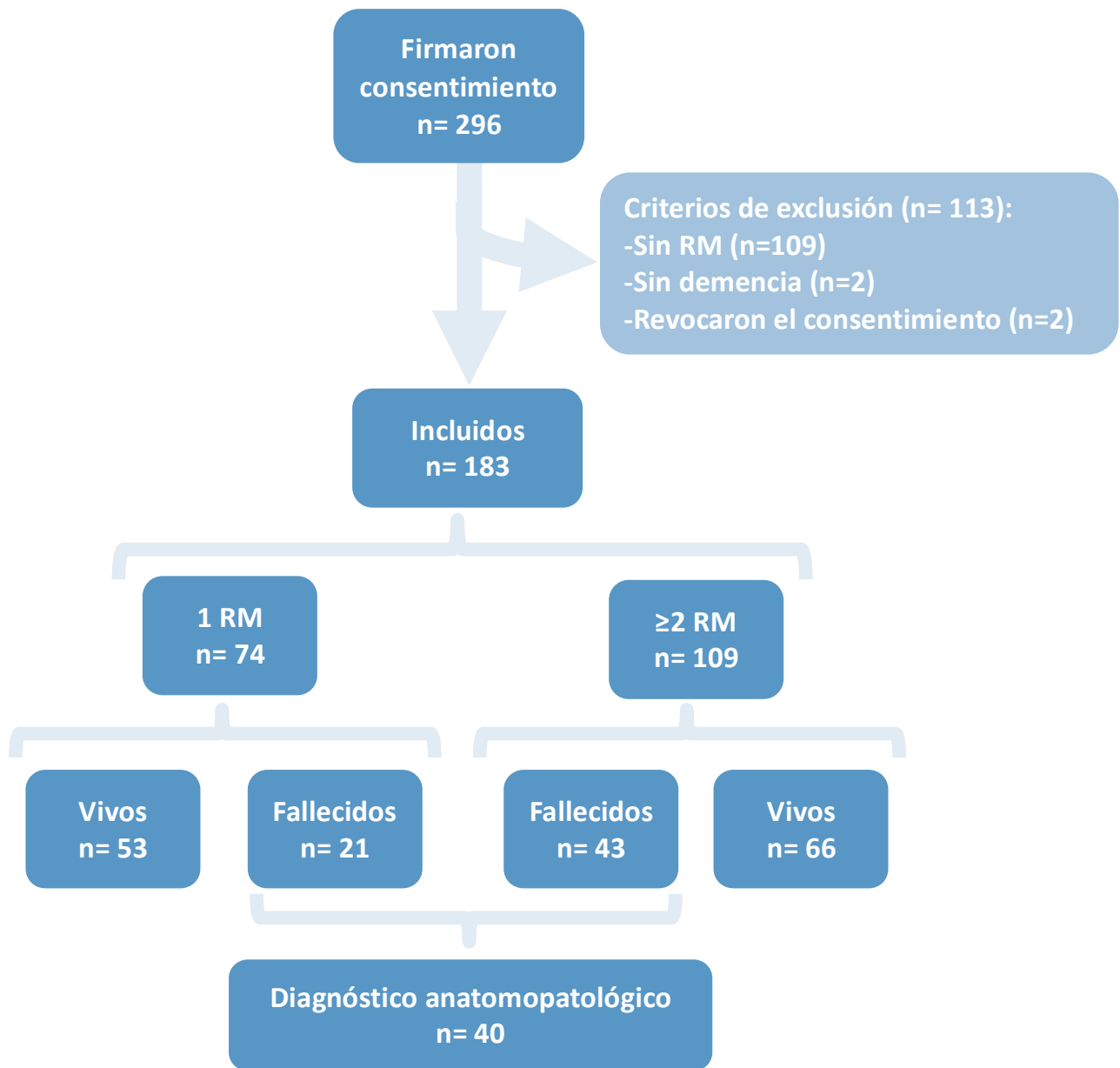


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes.

## 5.2 Calidad de los datos

Se dispuso de más del 90% de los datos en todas las variables relacionadas con la RM craneal. De hecho, tan sólo hubo datos perdidos para la valoración de las MHC en alguna de las regiones de estudio en un paciente (0.5%), para la valoración de las lesiones de la sustancia blanca en el tálamo en dos pacientes (1.1%) y para la valoración de las lesiones de la sustancia blanca en el tronco en 14 pacientes (7.7%).

En cuanto a las variables clínicas, hubo datos perdidos en más del 10% de los pacientes en el test del reloj (datos perdidos en 75 pacientes, 41.0%), la escala POMA (datos perdidos en 105 pacientes, 57.4%), el test Up & Go en su puntuación cualitativa (datos perdidos en 60 pacientes, 32.8%) y el test Up & Go en la puntuación del tiempo empleado (datos perdidos en 101 pacientes, 55.2%).

Por último, no se dispuso del 90% de los datos en la determinación del alelo  $\epsilon 4$  del gen *APOE* (datos perdidos en 31 pacientes, 16.9%). Para el resto de las variables de estudio, la frecuencia de datos perdidos fue menor del 10% (no se muestran esos datos).

Se observó un efecto de suelo en el test del reloj (48.1% de los pacientes con puntuación cero), en el test de fluidez verbal (34.3% de los pacientes con puntuación cero) y en el Índice de AVD (20.9% de los pacientes con puntuación cero). Para el resto de las variables del estudio la frecuencia de pacientes en la peor situación clínica fue inferior al 15% (no se muestran esos datos).

### 5.3 Análisis preliminar: comparación de las variables según el número de RM

Como ya se ha comentado, no se pudo realizar una RM válida para la evaluación de las MHC a 109 de 292 pacientes. Por otra parte, dentro del grupo de pacientes con RM, 74 de 183 sólo disponían de una RM, por lo que no pudieron ser incluidos en el análisis longitudinal. Dado que en ambos casos (pacientes sin RM y pacientes con sólo una RM) se trataba de proporciones elevadas del total de la muestra (37.3% y 40.4%), el primer análisis consistió en comprobar si existían diferencias significativas entre los individuos a los que se les pudo realizar una, más de una, o ninguna RM. La finalidad de este análisis fue valorar hasta qué punto nuestros resultados transversales y longitudinales podrían ser extrapolables a la población de personas con demencia institucionalizadas.

#### VARIABLES DEMOGRÁFICAS

En cuanto a las variables demográficas no se detectaron diferencias significativas entre los pacientes sin resonancia magnética y con una o más de una, según se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10. Variables demográficas distribuidas en 3 grupos según el número de RM

	No RM (n=109)	1 RM (n= 74)	≥2 RM (n=109)	p
Edad	81.1 (6.9)	80.9 (7.0)	81.7 (6.9)	0.706
Sexo (% mujeres)	76.1%	70.3%	83.5%	0.102
Cuidador principal (%)				0.453
Cónyuge/pareja	28.0	35.8	21.1	
Hijos/as	6.1	50.7	59.6	
Otros familiares	8.5	4.5	5.5	
Personas contratadas	6.1	7.5	12.8	
Personas de los servicios sociales	1.2	1.5	0.9	
Ingresos del hogar (%)				0.278
<300 €/mes	0.0	0.0	2.8	
301-600 €/mes	39.8	37.9	41.3	
601-900 €/mes	27.7	30.3	36.7	
901-1200 €/mes	16.9	15.2	11.0	
>1200 €/mes	15.7	16.7	8.3	
Educación (%)				0.889
Analfabeto	7.8	9.7	9.2	
Educación Primaria incompleta	21.6	16.7	16.5	
Educación Primaria+/- Bachiller elemental	5.7	68.1	71.6	
Bachiller superior +/- Universitario	4.9	5.6	2.8	

## VARIABLES CLÍNICAS

Los factores de riesgo vascular (FRV) han sido relacionados frecuentemente con la aparición de MHC. En el estudio se registraron los antecedentes personales de HTA, diabetes, dislipemia, cardiopatía isquémica, ACV y tabaquismo, así como los antecedentes neurológicos y psiquiátricos, dentro de los cuales se prestó especial atención al traumatismo craneoencefálico (TCE), la epilepsia, la depresión, el trastorno bipolar y el consumo de alcohol, ya fuera en exceso o de forma moderada. Con respecto a los FRV, tan sólo se objetivó una menor frecuencia de dislipemia significación estadística (no corregida) en el grupo de pacientes con mayor número de RM. Pudiendo concluirse por tanto, que los grupos son bastante homogéneos.

Tabla 11. Variable clínicas: enfermedades distribuidas en 3 grupos según el número de RM

	No RM (n=109)	1 RM (n=74)	≥2 RM (n=109)	p
FRV				
HTA	63.8	58.3	58.9	0.691
Diabetes	26.7	26.4	26.2	0.997
Dislipemia	53.3	47.2	35.5	0.031
Tabaquismo	10.6	15.3	15.3	0.251
Fibrilación auricular	11.4	9.7	6.5	0.459
Cardiopatía isquémica	11.4	5.6	5.6	0.206
ACV	13.3	12.5	9.3	0.640
Alcohol en exceso	2.9	4.2	2.8	0.855
Alcohol moderado	4.8	6.9	10.3	0.303
Antecedentes neurológicos				
Retraso mental/anomalía del desarrollo	0.0	1.4	0.0	0.228
Epilepsia	1.9	5.6	1.9	0.267
Pérdida de conciencia no epilépticas	4.8	8.3	8.4	0.516
TCE con pérdida de conciencia	3.8	4.2	5.6	0.807
Antecedentes psiquiátricos				
Depresión mayor	14.3	13.9	10.3	0.639
Trastorno bipolar	0.0	1.4	0.9	0.520
Trastorno depresivo menor/distimia	13.3	15.3	17.8	0.672
Trastorno psicótico	2.9	4.2	1.9	0.660
Síndrome de ansiedad	7.6	2.8	3.7	0.265

Las cifras indican % de pacientes con la condición o enfermedad, ya sea en el presente o en el pasado (con excepción del consumo excesivo de alcohol, que sólo ocurrió en el pasado). FRV Factores de riesgo vascular

## FÁRMACOS

En la base de datos se recogieron el consumo de antihipertensivos, antidiabéticos, hipolipemiantes, antiagregantes o anticoagulantes orales (ACO), neurolépticos, antidepresivos, ansiolíticos, hipnóticos, ICE y memantina. Se detectaron diferencias significativas únicamente respecto al uso de antihipertensivos significación estadística (no corregida), (siendo menor el consumo en los pacientes que sólo tenían una RM) y al consumo actual de neurolépticos típicos (menor frecuencia de prescripción en el grupo con más de una RM).

Tabla 12. Fármacos distribuidos en 3 grupos según número de RM

	No RM (n=109)	1 RM (n=74)	≥2 RM (n=109)	p
Fármacos (%)				
Antihipertensivos	42.9	27.8	46.7	0.033
Antidiabéticos y/o Insulina	19.0	19.4	16.8	0.879
Hipolipemiantes	26.9	16.7	23.4	0.280
Antiagregantes o ACO (trat <sup>o</sup> presente o pasado)	40.0	31.9	26.2	0.099
Antiagregantes o ACO (actual)	32.7	29.2	23.4	0.316
Años de tratamiento	5.3 (8.6)	2.8 (1.6)	5.7 (3.0)	0.422
Neurolépticos típicos (trat <sup>o</sup> presente o pasado)	28.6	25.0	19.6	0.312
Neurolépticos típicos (trat <sup>o</sup> actual)	20.2	15.3	5.6	0.007
Años de tratamiento	2.4 (3.9)	1.6 (2.4)	0.7 (0.5)	0.580
Neurolépticos atípicos (trat <sup>o</sup> presente o pasado)	39.0	36.1	30.8	0.450
Neurolépticos atípicos (trat <sup>o</sup> actual)	27.6	36.1	24.3	0.222
Años de tratamiento	2.5 (2.2)	2.2 (1.1)	2.5 (0.7)	0.861
Antidepresivos (trat <sup>o</sup> presente o pasado)	53.3	55.6	50.5	0.793
Antidepresivos (trat <sup>o</sup> actual)	37.1	52.1	40.6	0.130
Años de tratamiento	4.5 (6.4)	2.6 (1.9)	3.4 (2.6)	0.258
Ansiolíticos (trat <sup>o</sup> presente o pasado)	28.6	34.7	24.5	0.336
Ansiolíticos (trat <sup>o</sup> actual)	21.0	26.4	15.1	0.177
Años de tratamiento	3.8 (5.2)	3.3 (2.1)	2.5 (1.8)	0.861
Hipnóticos (trat <sup>o</sup> presente o pasado)	27.6	15.3	21.5	0.148
Hipnóticos (trat <sup>o</sup> actual)	16.2	12.5	17.9	0.621
Años de tratamiento	5.9 (9.2)	1.4 (0.8)	1.5 (2.1)	0.223
ICE (trat <sup>o</sup> presente o pasado)	69.5	77.8	72.9	0.479
ICE (trat <sup>o</sup> actual)	48.6	54.2	57.9	0.389
Años de tratamiento	4.0 (2.1)	3.4 (2.7)	3.2 (2.0)	0.371
Donepecilo (trat <sup>o</sup> presente o pasado)	37.1	40.3	41.1	0.827
Donepecilo (trat <sup>o</sup> actual)	22.9	19.4	29.9	0.244
Años de tratamiento	3.5 (2.1)	2.8 (2.3)	2.9 (1.9)	0.441
Rivastigmina (trat <sup>o</sup> presente o pasado)	21.0	37.5	29.0	0.054
Rivastigmina (trat <sup>o</sup> actual)	14.3	26.4	22.4	0.118
Años de tratamiento	3.9 (2.3)	3.8 (3.1)	2.9 (2.7)	0.671
Galantamina (trat <sup>o</sup> presente o pasado)	18.1	11.1	9.3	0.143
Galantamina (trat <sup>o</sup> actual)	12.4	8.5	6.5	0.328
Años de tratamiento	3.2 (2.5)	3.9 (3.1)	4.0 (0.0)	0.874
Memantina (trat <sup>o</sup> presente o pasado)	42.9	41.7	44.7	0.908
Memantina (trat <sup>o</sup> actual)	32.7	33.8	39.3	0.575
Años de tratamiento	2.5 (1.7)	2.3 (1.8)	1.7 (1.7)	0.518

ACO Anticoagulantes orales

## ESCALAS FUNCIONALES, COGNITIVAS, MOTORAS Y NEUROPSIQUIÁTRICAS

La situación funcional y cognitiva fue estudiada utilizando distintas escalas. Para la valoración cognitiva se utilizaron el Mini Examen Cognitivo (MEC-30), el Severe Mini-Mental State Examination (SMMSE), el test del reloj y el test de fluidez verbal. La escala funcional utilizada fue el Índice de AVD (Katz), y las motoras fueron la Scale For Assessment of Parkinson's Disease (SCOPA-motor), la Rating Scale for Gait Evaluation in Cognitive Deterioration (RSGE-CD), el Performance Oriented Mobility Assessment (POMA) equilibrio y marcha de Tinetti y el Get Up and Go (tiempo y categorías). También se utilizó el Neuropsychiatric Inventory (NPI) para recoger los trastornos de conducta.

Tras distribuir a los participantes en 3 grupos según el número de RM realizadas se observó que los pacientes con mayor número de RM presentaban mejor situación cognitiva (MEC  $p=0.011$ , SMMSE  $p=0.050$  significación estadística (no corregida), test del reloj  $p=0.052$  significación estadística (no corregida). Sin embargo, la escala que mayor significación estadística adquirió fue el NPI ( $p=0.008$ ), fundamentalmente algunos de sus ítems como la agitación/agresividad ( $p=0.002$ ), la ansiedad ( $p=0.002$ ), la desinhibición ( $p=0.037$ ), o los trastornos del sueño ( $p=0.024$ ). No se encontraron diferencias en las escalas que reflejan la dependencia funcional del paciente, como el Índice de AVD, ni en las escalas motoras, como se puede apreciar en la Tabla 13.

Tabla 13. Escalas clínicas y mortalidad según el número de RM

	No RM (n=109)	1 RM (n=74)	≥2 RM (n=109)	p
<b>Rendimiento cognitivo</b>				
MEC (0-30)	6.3 (6.2)	8.2 (6.6)	9.1 (6.9)	0.011
SMMSE (0-30)	15.0 (10.2)	18.2 (9.8)	18.5 (10.0)	0.050
Test del reloj (0-10)	1.0 (1.5)	1.8 (2.3)	1.7 (2.2)	0.052
Fluidez verbal (≥0)	2.2 (3.1)	2.7 (4.4)	3.1 (3.5)	0.257
<b>Dependencia funcional</b>				
Índice de AVD (0-6)	1.9 (1.8)	2.4 (1.8)	2.1 (1.9)	0.362
<b>Situación motora</b>				
SCOPA-motor (0-30)	10.6 (6.4)	9.6 (6.0)	9.2 (6.7)	0.314
RSGE-CD <sup>1</sup> Escala de la marcha (0-48)	20.2 (11.9)	19.4 (12.7)	20.2 (13.7)	0.915
Caidas (%)	66.1	54.7	52.5	0.220
Get Up & Go (segundos)	24.7 (10.4)	19.1 (11.1)	22.8 (17.5)	0.363
Get Up & Go (0-6)	2.6 (1.4)	2.4 (1.6)	2.6 (1.6)	0.635
POMA <sup>2</sup> (equilibrio) (0-16)	9.1 (4.9)	10.2 (4.7)	9.3 (5.4)	0.639
POMA <sup>2</sup> (marcha) (0-12)	7.6 (3.7)	8.2 (3.0)	7.6 (3.8)	0.765
<b>Síntomas neuropsiquiátricos</b>				
NPI total (0-144)	24.9 (17.0)	20.7 (18.0)	18.2 (12.0)	0.008
NPI ideas delirantes (0-12)	1.0 (2.7)	1.2 (2.7)	0.7 (1.7)	0.344
NPI alucinaciones	0.5 (1.5)	0.7 (1.9)	0.3 (1.1)	0.214
NPI agitación/agresividad	3.1 (3.9)	2.4 (3.5)	1.4 (2.5)	0.002
NPI depresión/disforia	1.3 (2.3)	1.4 (2.7)	1.6 (2.9)	0.550
NPI ansiedad	3.2 (3.8)	1.4 (2.8)	1.8 (2.7)	0.000
NPI euforia/júbilo	0.4 (1.2)	0.1 (0.6)	0.3 (1.3)	0.255
NPI apatía/indiferencia	5.3 (3.6)	5.2 (3.9)	5.1 (4.3)	0.906
NPI desinhibición	0.7 (1.9)	0.9 (2.0)	0.3 (1.3)	0.037
NPI irritabilidad/inestabilidad	2.6 (3.3)	2.0 (3.1)	2.0 (2.8)	0.242
NPI conducta motriz anómala	2.4 (3.5)	2.5 (3.7)	1.8 (3.2)	0.366
NPI sueño	2.8 (3.8)	1.8 (3.1)	1.5 (3.0)	0.024
NPI apetito y desórdenes alimentarios	1.7 (3.2)	1.1 (2.4)	1.3 (2.5)	0.383
Fallecidos (%)	33.0	28.4	39.4	0.285

<sup>1</sup>RSGE-CD: Rating Scale for Gait evaluation in Cognitive Deterioration

<sup>2</sup>POMA: Performance Oriented Mobility Assessment (Tinetti)

## VARIABLES RELACIONADAS CON LA DEMENCIA

Los pacientes con resonancia (183) tenían mayoritariamente el diagnóstico de EA probable (51.6%), seguido de EA con componente vascular (20.9%), el tercer diagnóstico fue EA posible (11%). Otros diagnósticos recogidos fueron: demencia con cuerpos de Lewy (posible o probable) (6%), demencia asociada a Parkinson (2.7%) y otros tipos de demencia (7.7%). La mayoría de los pacientes (el 49.7%) presentaban un GDS 6 (demencia moderadamente grave), el 23.5% GDS 5 (demencia moderada), el 18.6% GDS 7 (demencia grave), el 7.7% GDS 4 (demencia ligera) y el 0.5% GDS 3 (demencia muy ligera).

En este análisis se detectó una mayor gravedad de la demencia en el grupo de paciente sin resonancia, medida por el CDR ( $p=0.034$ ) significación estadística (no corregida), no encontrándose otras diferencias significativas en ninguna de las otras variables, como se puede ver a continuación en la Tabla 14.

Tabla 14. Características de las demencias según número de RM

	No RM (n=109)	1 RM (n=74)	≥2 RM (n=109)	p
Antecedentes familiares de demencia (%)	31.4	47.2	40.2	0.098
Años de evolución de la enfermedad (años)	6.9 (3.5)	6.6 (3.0)	6.8 (3.0)	0.845
Edad de inicio de la enfermedad (años)	74.0 (7.4)	74.4 (7.6)	74.6 (8.0)	0.852
Síntomas al inicio de la enfermedad (%)				
Memoria reciente	77.5	77.5	76.4	0.980
Orientación espacial	30.4	40.8	28.3	0.190
Atención	24.5	28.2	43.0	0.318
Tristeza	18.6	26.8	26.4	0.324
Apatía	11.8	22.5	18.9	0.154
Irritabilidad	11.8	14.1	13.2	0.898
Otros síntomas al inicio de la enfermedad (%)				
Caídas	9.8	11.3	11.3	0.927
Inestabilidad de la marcha	7.8	7.0	5.7	0.819
Hiperactividad motora	2.9	0.0	1.9	0.356
Modo de inicio de la enfermedad (%)				0.739
Progresivo	93.5	95.6	92.6	
Brusco	6.5	4.4	7.4	
Desencadenantes (%)				0.626
No	79.1	86.6	81.4	
Hospitalización	3.3	0.0	1.0	
Enfermedad	5.5	6.0	4.1	
Acontecimiento estresante	12.1	7.5	12.4	
Otro	0.0	0.0	1.0	
CDR (0-3)	2.6 (0.6)	2.4 (0.7)	2.5 (0.6)	0.034
CDRs (0-18)	15.2 (3.1)	14.0 (3.9)	14.5 (3.5)	0.074
GDS (%)				0.812
GDS 3	1.9	1.4	0.0	
GDS 4	4.7	8.1	7.3	
GDS 5	25.2	23.0	23.9	
GDS 6	44.9	51.4	48.6	
GDS 7	23.4	16.2	20.2	
FAST (1-6)	8.7 (2.4)	8.2 (2.6)	8.5 (2.6)	0.452
Etiología de la demencia (%)				0.105
EA probable	45.9	50.7	52.3	
EA posible	22.9	12.3	10.1	
EA+ Vascular	12.8	21.9	20.2	
Demencia Lewy (posible + probable)	10.1	5.5	6.4	
Parkinson asociado a demencia	1.8	0.0	4.6	
Otras	6.4	9.6	6.4	
APOE ε4 (%)*				0.121
ε4-ε4-	42.2	62.5	54.8	
ε4+ε4-	51.6	27.1	38.5	
ε4+ε4+	6.3	10.4	6.7	

\*n=216. APOE: gen de la apolipoproteína E.

## 5.4 Descripción de los hallazgos en la primera RM

Como ya se ha comentado, 183 pacientes disponían de al menos una RM craneal válida (Figura 1). Esta RM se había realizado, en la mayoría de los casos, tras 2-6 semanas de la admisión en el CAFRS. Los datos obtenidos en esta RM, junto con los datos clínicos de la valoración multidisciplinar realizada durante el mismo período de tiempo, son los que se utilizarán en el análisis transversal.

En cada una de las resonancias se estudiaron, además de las MHC, los infartos corticales (isquémicos y hemorrágicos), la atrofia cortical (global y focal), la atrofia del hipocampo y las lesiones de la sustancia blanca (periventricular, profunda, ganglios basales y tálamo).

### MICROHEMORRAGIAS

Las MHC fueron identificadas como lesiones circulares de menos de 10 mm de diámetro, hipointensas e intraaxiales. Se detectaron MHC en el 43.2% (79 de 183 pacientes), la mayoría de ellos, en concreto, el 14.2%, presentaban una única MHC, pero se encontraron pacientes con 100, 90 ó 50 MHC (mediana 0, rango 0-100).

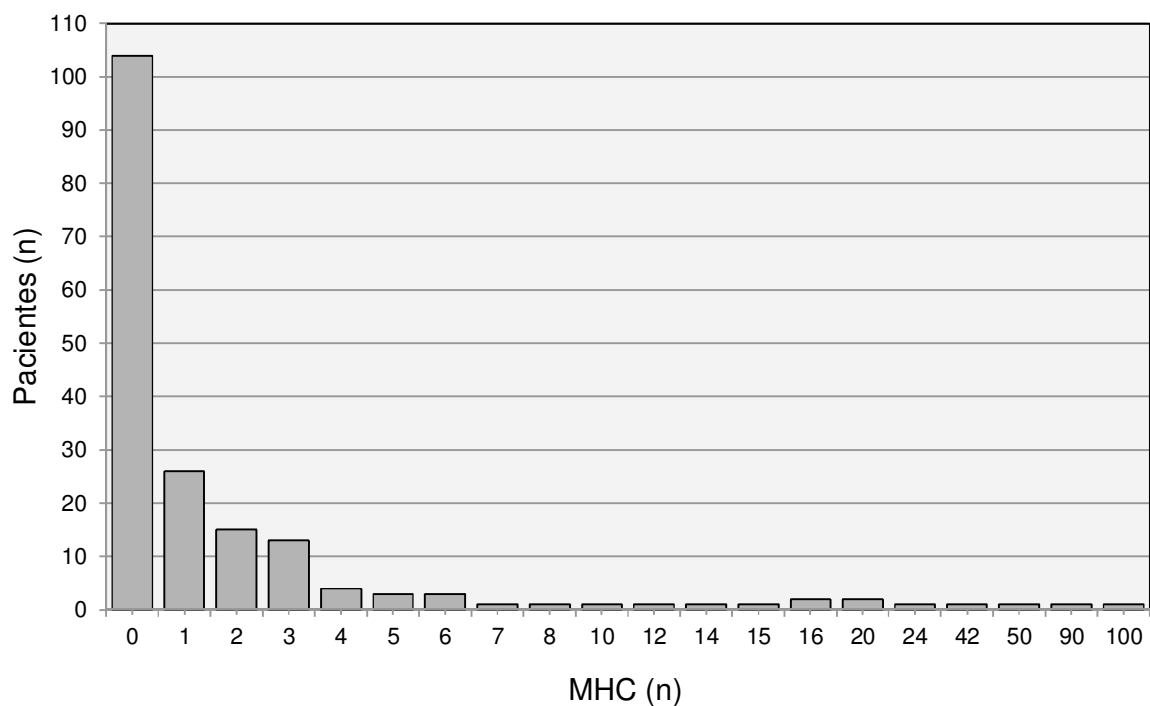


Figura 2. Frecuencia de MHC en el análisis transversal (n=183)

A continuación se muestran las imágenes de RM de una mujer de 68 años con EA y enfermedad cerebrovascular que presentaba MHC en diversas localizaciones

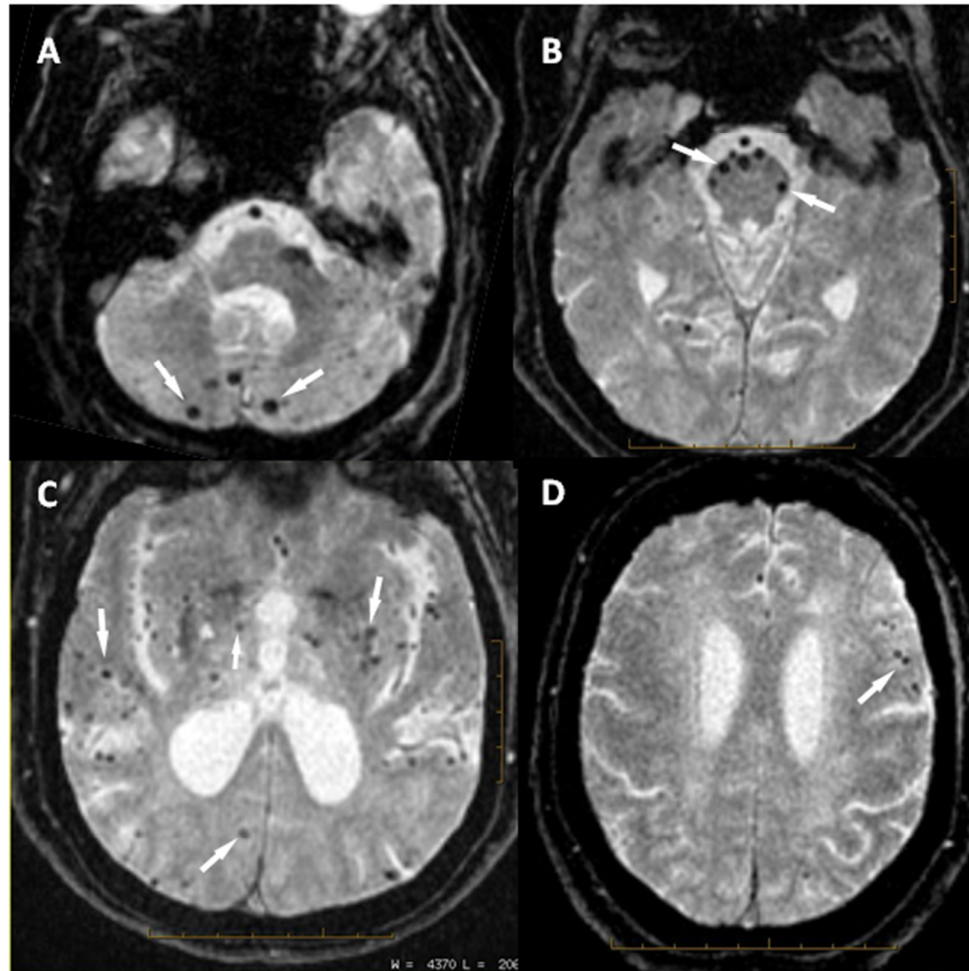


Imagen 1. Secuencias de RM (T2\*GRE-EPI): las MHC pueden verse en el cerebelo (A), tronco (B), lóbulo temporal, occipital y GB (C) y lóbulo frontal (D)

Como el caso de la imagen, algunos pacientes presentaban MHC en distintas localizaciones. De hecho, se observaron MHC en todas las regiones estudiadas: MHC de localización lobular (frontal, temporal, parietal u occipital) (29.0%), MHC en la sustancia blanca periventricular o profunda (SB) (7.1%), MHC en los ganglios basales GB (23.1%), MHC en el cerebelo (CBL) (9.9%) y MHC en el tronco (TR) (7.1%) (Figura 3). Estas cifras superan el total de prevalencia de microhemorragias (43.2%) ya que 53 pacientes (29.0%) presentaron MHC en más de una localización.

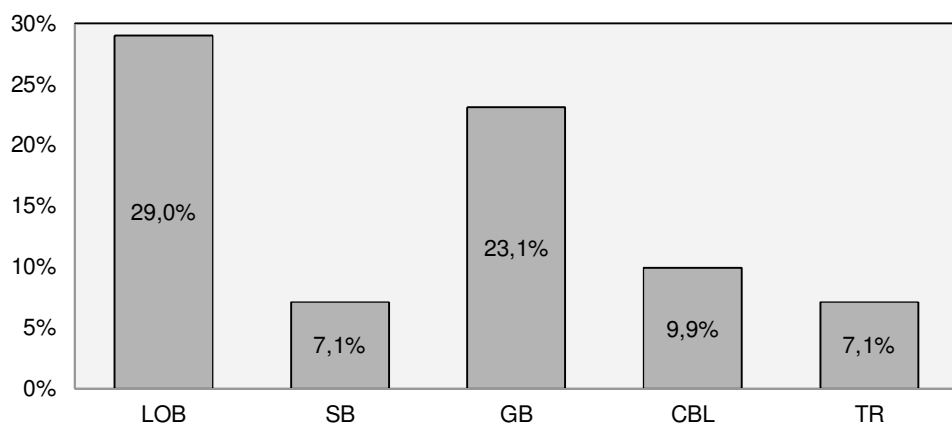


Figura 3. Frecuencia de pacientes con MHC en las distintas regiones estudiadas (n=183).

En lo que respecta a las MHC lobulares, la localización frontal (F) fue la más frecuente (15.8%), seguida de la localización occipital (O) (13.7%), parietal (P) (11.0%) y temporal (T) (10.4%). En todas las regiones corticales las MHC aparecieron con mayor frecuencia en el hemisferio cerebral izquierdo, llegando a alcanzarse la significación estadística en el caso de las MHC parietales (MHC parietales sólo derechas 1.1% [IC95% -0.4-2.6], MHC sólo izquierdas 7.7% [IC95% 3.8-11.6],  $p < 0.05$ ) (Figuras 5-8).

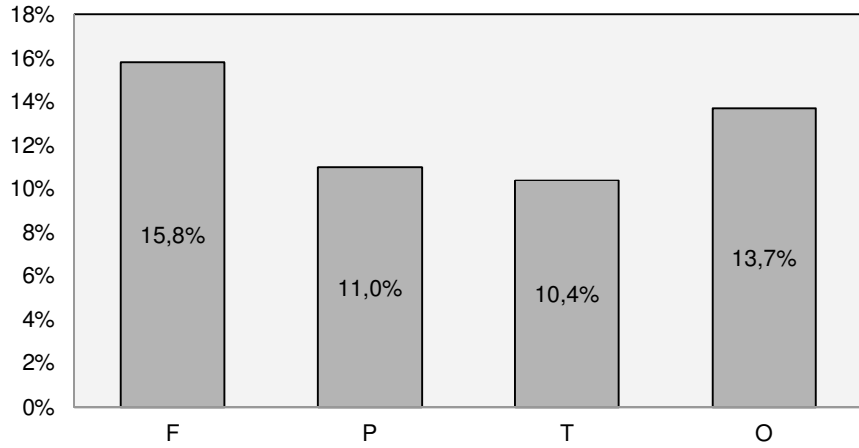
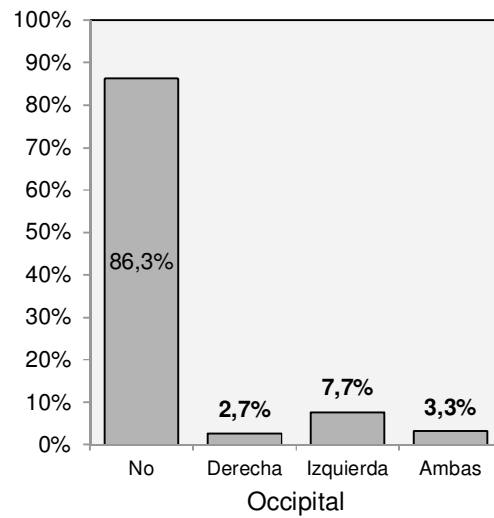
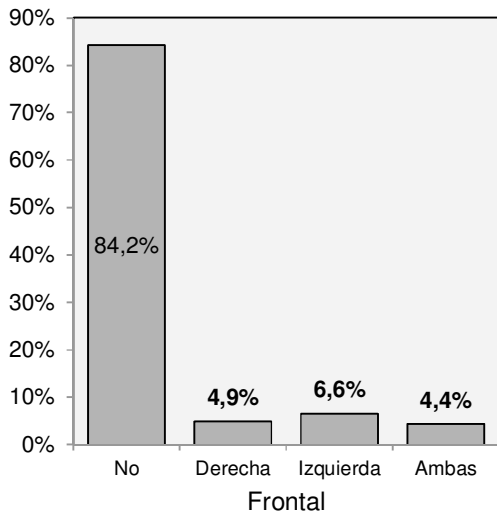
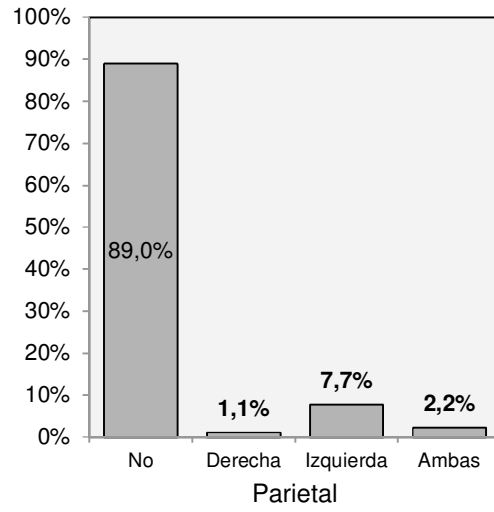
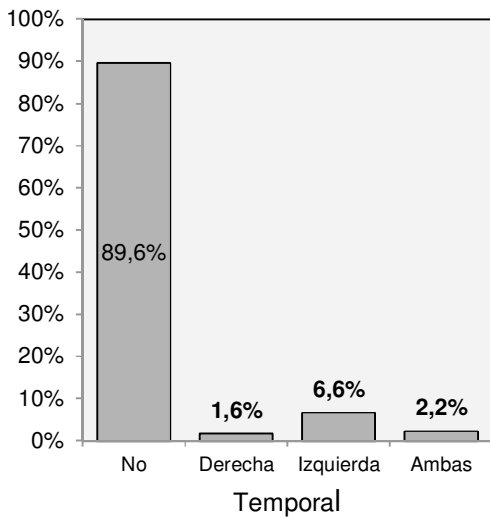
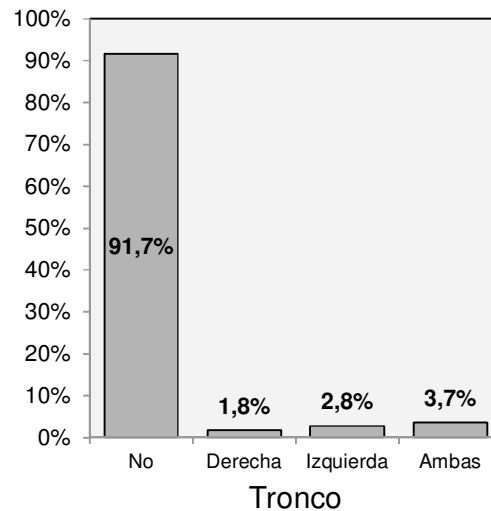
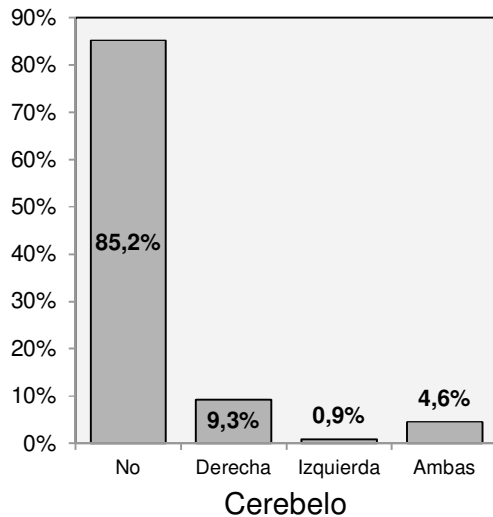
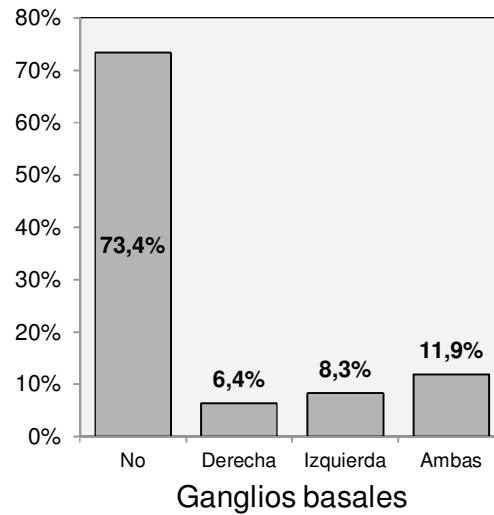
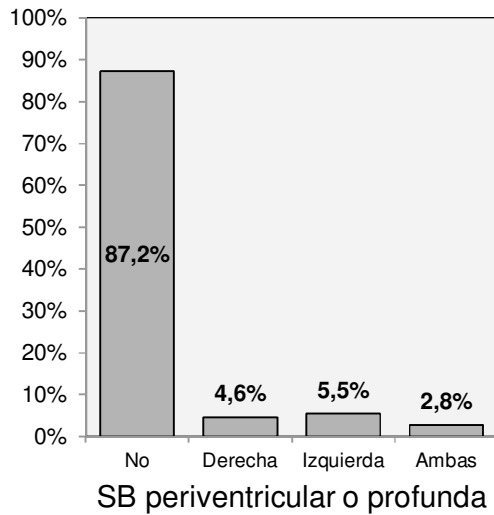


Figura 4. Pacientes con MHC lobulares (n=183)



Figuras 5-8. Pacientes con MHC, atendiendo al lóbulo y al hemisferio cerebral (n=183)

La prevalencia de MHC profundas (SB o GB) e infratentoriales (cerebelo y tronco) se muestra en las figuras 9-12. A diferencia de lo observado en los lóbulos cerebrales, no se encontró una lateralización preferente.



Figuras 9-12. Pacientes con MHC en la sustancia blanca periventricular, GB, cerebelo y tronco, atendiendo a la lateralización (n=183)

Muchos pacientes presentaban MHC en varias localizaciones. Las localizaciones que más se asociaron fueron los lóbulos cerebrales y los GB, seguida de lóbulos cerebrales en combinación con GB, cerebelo y tronco.

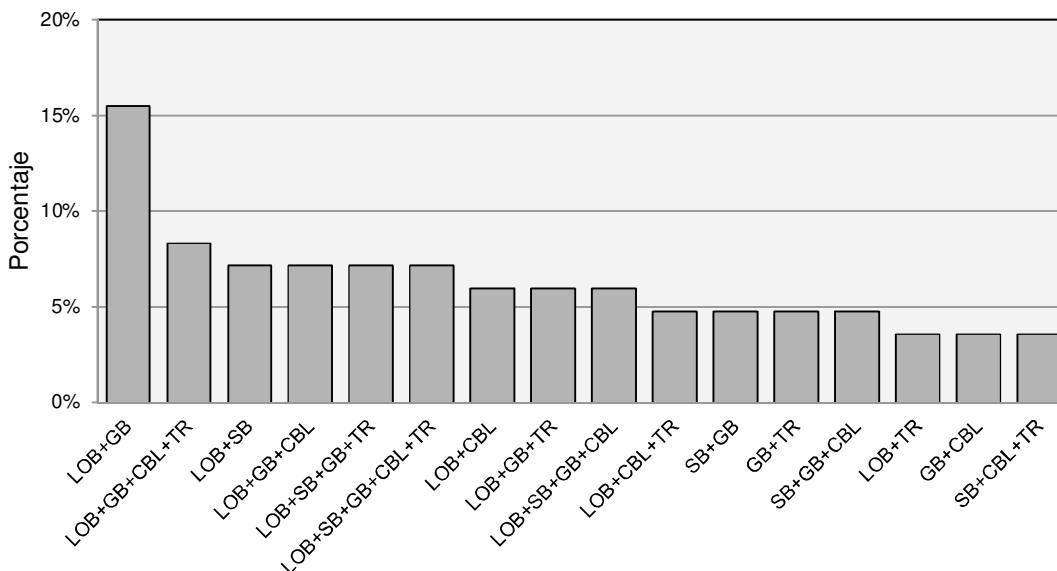


Figura 13. Combinaciones observadas en la localización de las MHC (n=183)

#### MICROHEMORRAGIAS MÚLTIPLES

En 53 de 183 pacientes (29%) se detectaron más de 1 MHC. En concreto 15 pacientes presentaban 2 MHC, 13 pacientes 3 MHC, 4 pacientes 3, 3 pacientes 4 y 5 respectivamente, 2 pacientes 16 y 20 respectivamente y 1 paciente 7, 8, 10, 12, 14, 15, 24, 42, 50, 90 y 100 MHC respectivamente (Figura 2). Con vistas al estudio de los posibles factores de riesgo e implicaciones clínicas de las MHC, se optó por dividir a los pacientes en tres grupos: pacientes sin MHC, pacientes con 1-6 MHC y pacientes con  $\geq 7$  MHC. El punto de corte de 6/7 MHC se eligió sobre la base de estudios previos que demuestran implicaciones clínicas en pacientes con demencia y un número elevado de MHC. (Goos JD et al., 2009) (54)

## MICROHEMORRAGIAS LOBARES Y PROFUNDAS

Se encontraron MHC lobares en 24 de los 183 pacientes con RM (13.1%); MHC profundas se detectaron en 25 de pacientes (13.7%) y MHC lobares y profundas en 28 pacientes (15.3%). La prevalencia de pacientes sin MHC y con MHC lobares, profundas y lobares y profundas en el total de la muestra aparece en la Figura 14

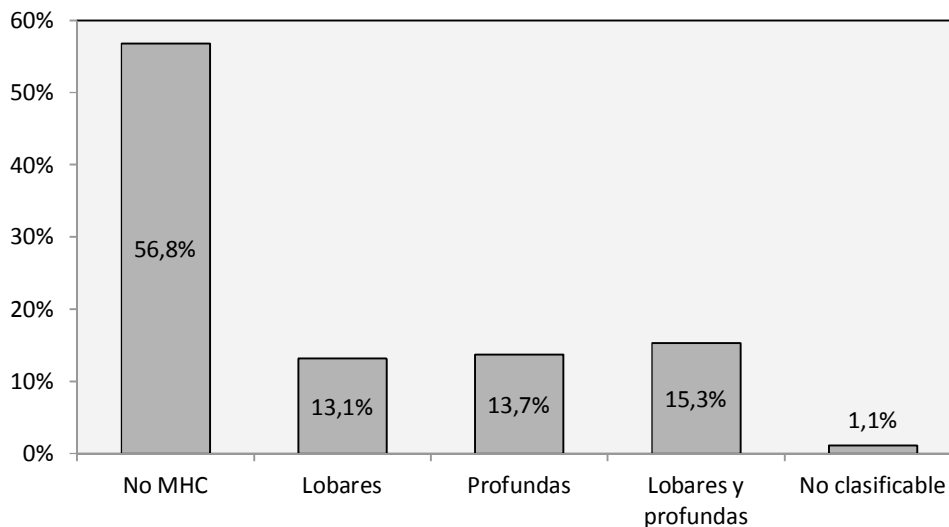


Figura 14. Frecuencia de MHC lobares y profundas

## INFARTOS

El estudio incluyó la evaluación sistemática de los infartos corticales (isquémicos o hemorrágicos) y de los infartos en cerebelo y tronco. Los resultados se exponen a continuación:

- Se detectaron infartos corticales isquémicos en 9 pacientes lo que suponía un 4.9% del total de la muestra, encontrándose 1 infarto en 6 pacientes, 2 infartos en dos pacientes y 4 infartos en un paciente.
- Se detectaron infartos hemorrágicos en 7 pacientes (3.8%, en todos los casos sólo un infarto).

La localización más frecuente de los infartos corticales fue la occipital (7 pacientes), seguida de la temporal (5 pacientes), la parietal (2 pacientes) y la frontal (1 paciente).

Los infartos occipitales se objetivaron en el 3.9% de los pacientes, siendo derechos (1 paciente), izquierdos (2 pacientes) y bilaterales (1 paciente). Los infartos temporales fueron objetivados en 2.7% de los pacientes, siendo derechos (3 pacientes) e izquierdos (2 pacientes). Los infartos parietales aparecieron en el 1.1% de los pacientes, (1 paciente presentaba un infarto izquierdo y otro derecho). Infartos frontales sólo fueron en el 0.5% de los pacientes.

En cerebelo no se encontraron infartos y en tronco sólo se detectaron en el 2.3%, siendo derechos el 1.6 e izquierdos el 0.8%.

### ATROFIA GLOBAL Y DEL HIPOCAMPO

La atrofia global y del hipocampo ha sido relacionada con la EA, fundamentalmente la temporal medial y la del hipocampo. En el presente estudio se detectó:

- Atrofia global intensa en el 47.5% de los casos, moderada en el 29.5%, muy intensa en el 15.3%, ligera en el 5.5%, no detectándose atrofia en el 2.2%.
- Atrofia del hipocampo muy intensa en el 36.1%, intensa en el 34.4%, moderada en el 23%, ligera en el 4.4%, no detectándose atrofia del hipocampo en el 2.2% de los pacientes

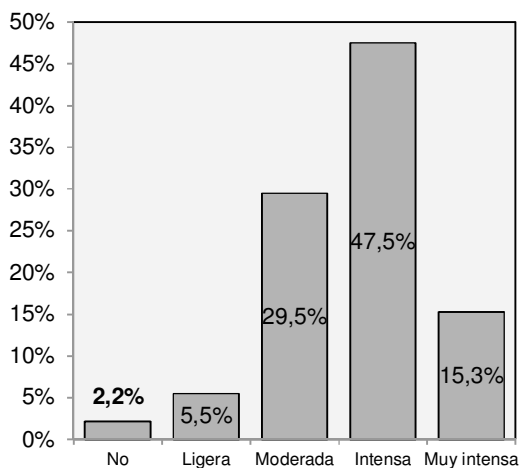


Figura 15. Atrofia cortical observada en la RM (n=183)

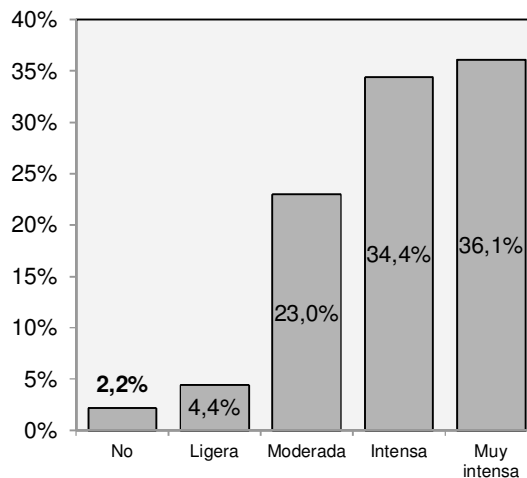


Figura 16. Atrofia hipocámpica observada en la RM (n=183)

La atrofia cortical fue generalizada en la inmensa mayoría de los casos. Tan sólo en 6 pacientes (3.3%) se detectó una atrofia cortical focal. La atrofia cortical

focal temporal fue la más frecuente encontrada en 3 pacientes, presentado 1 paciente atrofia ligera, otro paciente atrofia moderada y otro más atrofia intensa. Atrofia cortical focal frontal (intensa), parietal (ligera), y occipital (ligera) sólo se detectó en un paciente en cada caso.

## LESIONES DE SUSTANCIA BLANCA

Se estudiaron las lesiones de sustancia blanca periventricular y profunda y las lesiones en ganglios basales, tálamo y tronco.

- Con respecto a las lesiones en sustancia blanca periventricular (SBPv). En el 33.3% se objetivó el comienzo de lesiones confluentes, en el 32.7% lesiones focales, en el 18.5% afectación difusa de una región +/- fibras en U y en el 15.3% no se objetivaron lesiones.
- En sustancia blanca profunda (SBPf) aparecieron lesiones focales en el 35%, afectación difusa de una región +/- fibras en U en el 26.8%, comienzo de lesiones confluentes en el 25.1% y no se detectaron lesiones en el 13.1% de los casos.

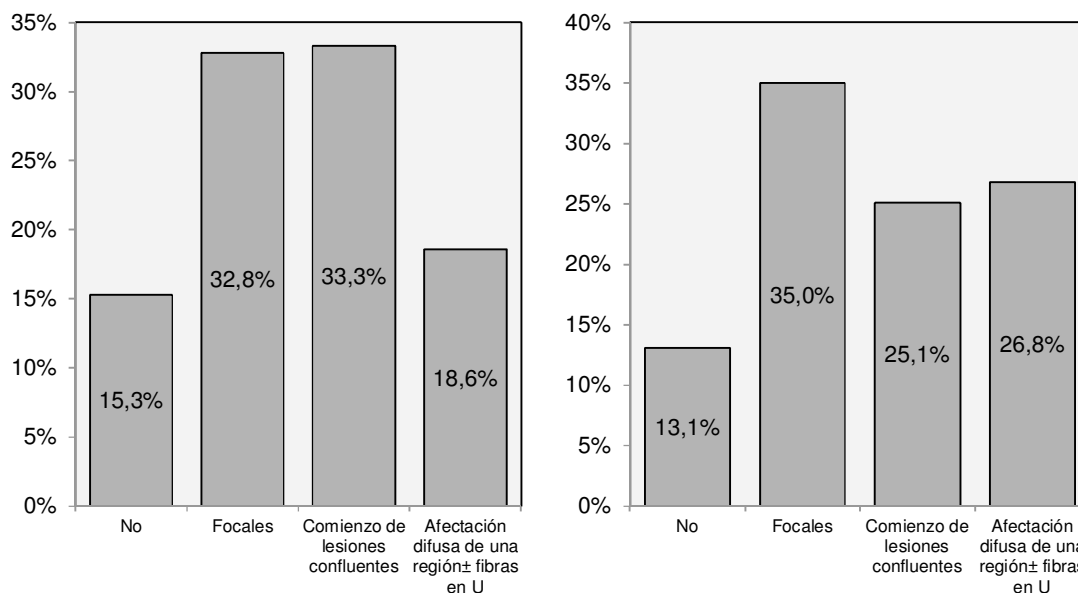


Figura 17. Lesiones en la sustancia blanca periventricular y profunda observadas en la RM (n=183)

## LESIONES EN GANGLIOS BASALES

Las lesiones en ganglios basales, tálamo y tronco fueron mucho menos frecuentes, que las lesiones de la SBPv y de la SBPf. No se observaron lesiones en 103 de 183 pacientes evaluados (56.3%). En 46 pacientes (25.1%) se detectó más de una lesión focal, en 18 (9.8%) la lesión focal era mayor o igual a 5mm y en 16 (8.7%) las lesiones fueron confluentes. En el 28.9% las lesiones fueron bilaterales.

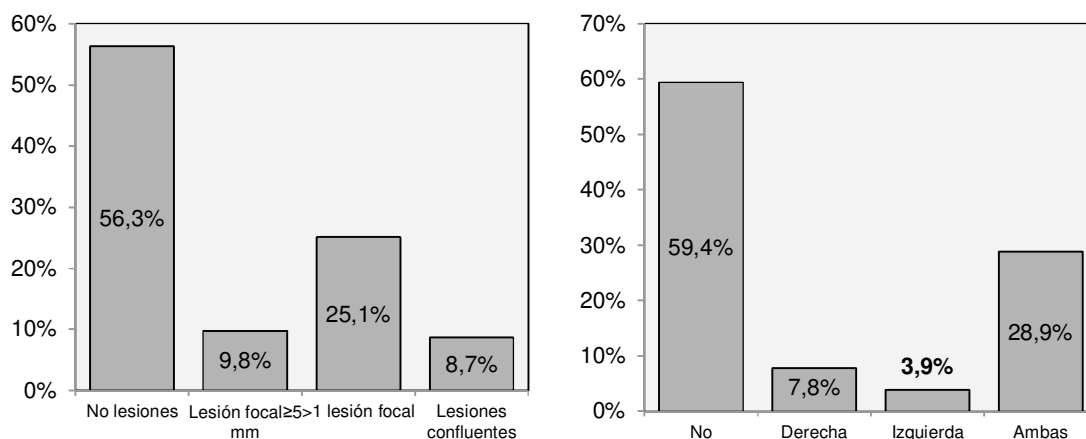


Figura 18. Lesiones en los ganglios basales observadas en la RM (n=183)

## LESIONES EN TÁLAMO

Las lesiones de la sustancia blanca fueron todavía menos frecuentes en el tálamo. No aparecieron lesiones en 129 pacientes de 181 (71.3%), siendo en el 14.9% lesiones focales  $\geq 5$  mm, en el 11% se detectaron más de 1 lesión focal y sólo en el 2.8% las lesiones fueron confluentes. Siendo también en tálamo las lesiones bilaterales las más frecuentes.

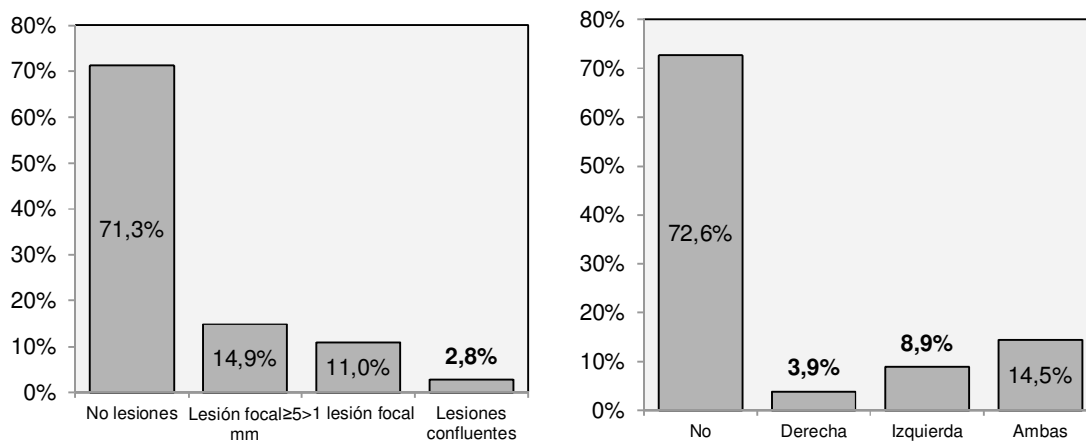


Figura 19. Lesiones en la sustancia blanca observadas en el tálamo (n=181)

## LESIONES EN TRONCO

Se observaron lesiones en 60 pacientes de 169 (35.5). En el 21.3% se identificaron más de una lesión focal, en el 10.7% las lesiones eran confluentes y en el 3.6% las lesiones eran focales  $\geq$  a 5mm. Las más frecuentes, también en este caso eran bilaterales

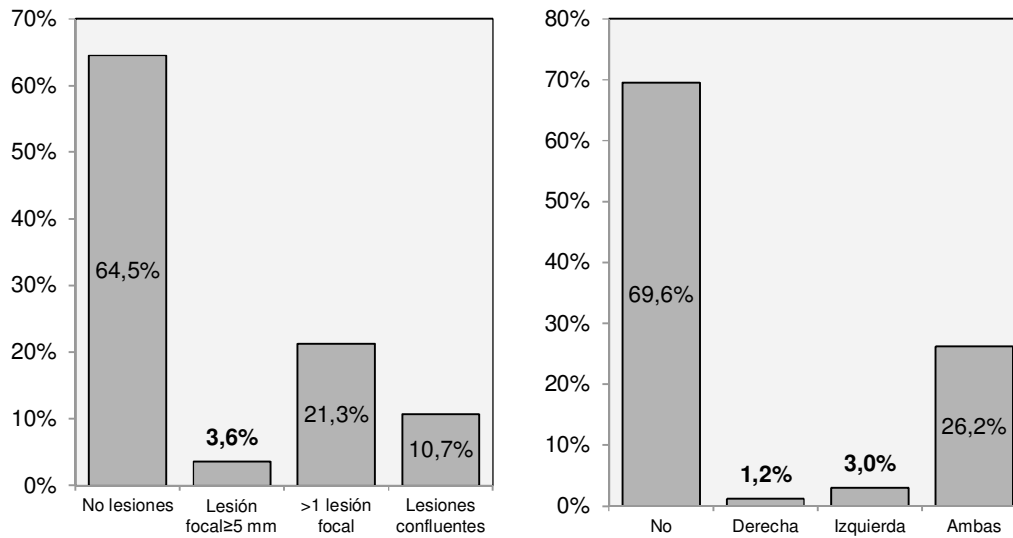


Figura 20. Lesión de la sustancia blanca del tronco (n=169)

## **5.5 Descripción y análisis transversal en función del número de MHC**

A la vista de la importante prevalencia de MHC en la población seleccionada (43.2%) y la gran proporción de pacientes con más de una MHC (29%), se analizó si existía alguna relación entre el número de MHC y las distintas variables de estudio. Para ello se dividió a los pacientes en tres grupos, según el número de MHC (sin MHC, 1-6 MHC y 7 ó más). Como ya se ha comentado, el punto de corte de 6/7 se eligió sobre la base de estudios previos que demuestran una repercusión clínica en los grupos de pacientes con número elevado de MHC. Se crearon por tanto tres grupos de estudio para el análisis transversal de los posibles factores de riesgo e implicaciones clínicas de las MHC: grupo sin MHC (n=104), grupo con 1-6 MHC (n=64) y grupo con  $\geq 7$  MHC (n=15). Se analizaron las variables demográficas, clínicas, funcionales, motoras y las relacionadas con la evolución y severidad de la demencia, intentado encontrar diferencias que asociaran alguna de éstas con el número de MHC. Se presentan a continuación los resultados de las variables con más casuística y aquellas en las que se encontró alguna diferencia significativa

## VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Con respecto a las variables demográficas se observa una asociación no lineal entre la edad y el número de MHC, con mayor número de MHC en las edades intermedias y menor número de MHC en los extremos (Figura 21). En las comparaciones dos a dos *post-hoc* (test de Scheffé), se alcanzó la significación estadística para la diferencia de edad entre el grupo sin MHC (Tabla 15)

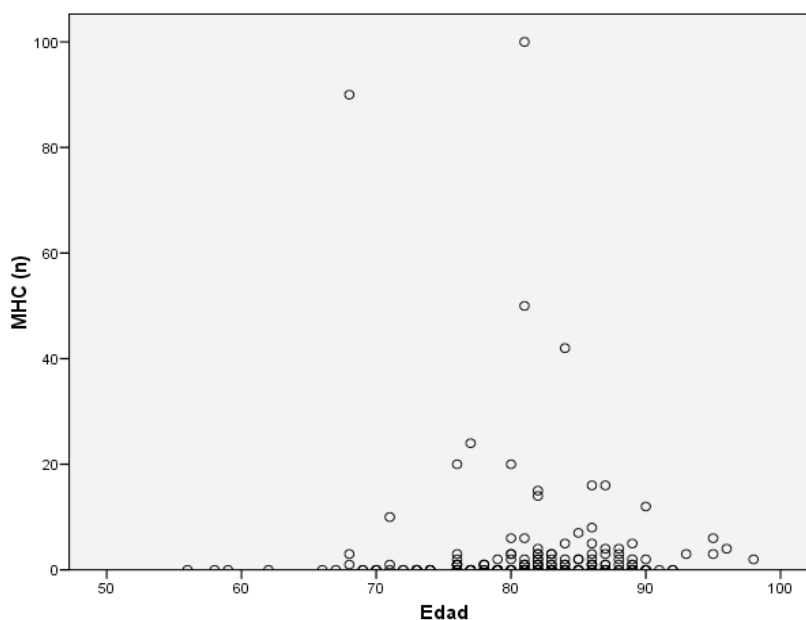


Figura 21. Diagrama de dispersión para la edad y el número de MHC (n=183)

No se encontraron diferencias en los tres grupos de estudio en relación con el sexo, ni tampoco con el nivel educativo.

Tabla 15. Variables demográficas según el número de MHC en la RM inicial

	No MHC (n=104)	1-6 MHC (n=64)	≥7MHC (n=15)	p
Edad	80.1 (7.3) <sup>1</sup>	83.5 (5.9) <sup>1</sup>	81.1 (6.0)	0.009
Sexo (% mujeres)	79.8%	79.7%	60.0%	0.207
Educación (%)				0.286
Analfabeto	6.8	12.7	13.3	
Educación Primaria incompleta	17.5	15.9	13.3	
Ed. Primaria/ Bachiller Elementa	70.9	68.3	73.3	
Ed. Primaria/ Bachiller Elementa	4.9	3.2	0.0	

<sup>1</sup>p<0.05 (test de Scheffé)

## VARIABLES CLÍNICAS

Tras analizar las distintas variables clínicas, se observó una tendencia hacia una mayor frecuencia de FRV (HTA, diabetes, dislipemia, tabaquismo) o de las enfermedades vasculares (cardiopatía isquémica, ACV) en los pacientes con mayor número de MHC, pero sólo en el caso de la dislipemia se alcanzó la significación estadística (no corregida) ( $p=0.045$ ). También se apreció una tendencia hacia un menor consumo de neurolépticos en el grupo con elevado número de MHC, llegándose a alcanzar la significación estadística (no corregida) para los neurolépticos típicos ( $p=0.034$ ). No se encontraron diferencias en cuanto al consumo de fármacos antriagregantes o anticoagulantes, ni en cuanto al de fármacos específicos para la demencia (Tabla 16)

Tabla 16. Enfermedades y fármacos según el número de MHC en la valoración inicial.

	No MHC (104)	1-6 MHC (54)	$\geq 7$ MHC (15)	p
<b>FRV</b>				
HTA	58.8	55.6	71.4	0.551
Diabetes	25.5	25.4	35.7	0.704
Dislipemia	38.2	36.5	71.4	0.045
Tabaquismo	10.8	9.5	14.3	0.869
Fibrilación auricular	6.9	3.2	7.1	0.584
Cardiopatía isquémica	5.9	12.7	0.0	0.150
ACVs	8.8	11.1	21.4	0.352
<b>Antiagregantes o anticoagulantes</b>				
Tratamiento presente o pasado (%)	24.5	33.3	35.7	0.391
Años de tratamiento	5.3 (8.6)	3.1 (1.8)	6.5 (3.7)	0.440
Tratamiento actual (%)	22.5	28.6	35.7	0.464
<b>ICE</b>				
Tratamiento presente o pasado (%)	69.6	79.4	92.9	0.101
Años de tratamiento	4.0 (2.1)	3.3 (2.6)	3.7 (2.3)	0.339
Tratamiento actual (%)	53.9	57.1	71.4	0.460
<b>Neurolépticos típicos</b>				
Tratamiento presente o pasado (%)	19.6	30.2	0.0	0.034
Años de tratamiento	2.4 (3.9)	1.4 (2.2)	N/A	0.353
Tratamiento actual (%)	10.8	9.5	0.0	0.435
<b>Neurolépticos atípicos</b>				
Tratamiento presente o pasado (%)	38.2	30.2	7.1	0.057
Años de tratamiento	2.5 (2.2)	2.2 (1.1)	3.0 (N/A)	0.806
Tratamiento actual (%)	33.3	27.0	7.1	0.117

FRV: Factores de riesgo vascular.

ICEs: Inhibidores de colinesterasa

N/A. No aplicable

## ESCALAS FUNCIONALES, MOTORAS, COGNITIVAS Y NEUROPSIQUIATRICAS

En relación con la situación funcional, motora, cognitiva o neuropsiquiátrica no se detectó ninguna diferencia significativa. Llama la atención el mayor número de fallecidos en el grupo 1-6 MHC respecto a los pacientes sin MHC (42.2%/30.9%), no observándose este mismo hecho en los pacientes con más de 7MHC

Tabla 17. Situación funcional, cognitiva, motora y neuropsiquiátrica según el número de MHC en la valoración inicial

	No MHC (104)	1-6 MHC (64)	≥7MHC (15)	p
<b>Dependencia funcional</b>				
Indice de AVD (0-6)	2.3 (2.0)	2.1 (1.7)	2.2 (2.1)	0.798
FAST (1-16)	8.6 (2.7)	8.2 (2.2)	7.6 (3.0)	0.253
CDR (0-3)	2.5 (0.6)	2.4 (0.6)	2.1 (0.7)	0.053
CDR-s	14.6 (3.5)	14.3 (3.5)	12.1 (4.4)	0.050
<b>Rendimiento cognitivo</b>				
MEC (0-30)	8.1 (6.7)	9.2 (6.7)	11.4 (7.3)	0.214
SMMSE (0-30)	17.6 (10.0)	19.0 (9.7)	21.0 (10.1)	0.470
Test del reloj (0-10)	1.7 (2.4)	1.9 (2.2)	2.1 (1.3)	0.859
Fluidez verbal (≥0)	2.8 (3.6)	2.7 (2.7)	5.1 (7.8)	0.101
<b>Escalas motoras</b>				
SCOPA-motor (0-30)	9.4 (6.7)	8.8 (5.8)	11.4 (7.1)	0.416
RSGE-CD (0-48)	19.6 (13.7)	19.3 (13.0)	27.6 (9.2)	0.208
Caidas (%)	54.4	47.2	77.8	0.222
Get Up & Go (segundos)	20.5 (12.0)	21.8 (20.1)	33.7 (18.4)	0.271
Get Up & Go (0-6)	2.5 (1.7)	2.5 (1.5)	3.3 (1.0)	0.430
POMA <sup>2</sup> (equilibrio) (0-16)	9.9 (5.4)	9.7 (4.7)	6.8 (4.5)	0.437
POMA <sup>2</sup> (marcha) (0-12)	8.0 (3.6)	7.9 (3.5)	5.6 (1.5)	0.351
<b>Síntomas neuropsiquiátricos</b>				
NPI (0-144)	20.1 (14.5)	17.7 (12.5)	19.4 (23.1)	0.600
NPI ideas delirantes (0-12)	0.7 (2.0)	1.3 (2.7)	0.3 (0.6)	0.139
NPI alucinaciones	0.6 (1.8)	0.2 (0.9)	0.5 (1.1)	0.338
NPI agitación/agresividad	1.9 (3.0)	1.6 (2.9)	2.2 (3.9)	0.742
NPI depresión/disforia	1.8 (3.0)	1.0 (1.9)	2.3 (3.8)	0.103
NPI ansiedad	1.8 (2.8)	1.7 (2.7)	0.9 (2.2)	0.474
NPI euforia/júbilo	0.2 (1.0)	0.3 (1.3)	0.0 (0.0)	0.475
NPI apatía/indiferencia	5.2 (4.0)	4.9 (4.4)	5.2 (4.1)	0.848
NPI desinhibición	0.6 (1.7)	0.4 (1.4)	0.7 (2.1)	0.704
NPI irritabilidad/inestabilidad	2.0 (3.0)	2.1 (3.0)	1.6 (2.4)	0.857
NPI conducta motriz anómala	2.4 (3.8)	1.6 (2.5)	2.3 (3.5)	0.319
NPI sueño	1.7 (3.0)	1.6 (3.0)	1.5 (3.4)	0.952
NPI apetito y desórdenes alimentarios	1.2 (2.5)	1.0 (2.3)	2.0 (3.9)	0.431
Fallecidos (%)	30.9	42.2	33.3	0.318

<sup>1</sup> RSGE-CD: A rating scale for gait evaluation in cognitive deterioration

<sup>2</sup> POMA: Performance Oriented Mobility Assessment (Tinetti)

## VARIABLES RELACIONADAS CON LA DEMENCIA

No se encontraron diferencias al comparar los 3 grupos según el número de MHC con los años de evolución de la demencia, tampoco hubo diferencias con respecto a los síntomas de inicio de la enfermedad, la Escala de Deterioro Global, o al haplotipo del gen *APOE* (Tabla 18).

El diagnóstico de EA probable fue más frecuente en los pacientes que tenían pocas MHC, mientras que la demencia mixta (es decir, EA asociada a ECV) fue más frecuente en los pacientes con número elevado de MHC ( $p=0.018$ ). Cuando se analizó el grupo de pacientes que habían fallecido y habían donado su cerebro ( $n=40$ ), se encontró que el diagnóstico anatomopatológico de EA era menos frecuente (25%) en los pacientes que habían tenido un número elevado de MHC ( $p=0.023$ ). Todos los pacientes con  $\geq 7$  MHC recibieron un diagnóstico anatomopatológico de demencia vascular

Tabla 18. Otras variables relacionadas con la demencia según el número de MHC.

	No MHC (104)	1-6 MHC (64)	$\geq 7$ MHC (15)	p
Años de evolución de la enfermedad (años)	6.6 (2.8)	6.9 (3.2)	6.5 (3.4)	0.852
Síntomas más frecuentes al inicio de la enfermedad (%)				
Memoria reciente	74.5	78.7	85.7	0.592
Orientación espacial	35.3	29.5	35.7	0.736
Atención	32.4	31.1	28.6	0.995
Otros síntomas al inicio de la enfermedad (%)				
Caídas	8.8	16.4	7.1	0.295
Alteración de la marcha	5.9	6.6	7.1	0.974
Hiperactividad motora	1.0	1.6	0.0	0.851
GDS( %)				0.135
GDS3	0.0	1.6	0.0	
GDS4	7.7	4.7	20.0	
GDS5	22.1	23.4	33.3	
GDS6	47.1	59.4	26.7	
GDS7	23.1	10.9	20.0	
Etiología de la demencia (%)				0.018
EA probable	55.8	52.4	20.0	
EA posible	13.5	7.9	6.7	
EA+ Vascular	13.5	23.8	60.0	
Demencia Lewy (posible + probable)	6.7	6.3	0.0	
Parkinson asociado a demencia	3.8	1.6	0.0	
Otras	6.7	7.9	13.0	
<i>APOE</i> $\epsilon 4$ (%)				0.762
$\epsilon 4-\epsilon 4-$	55.8	59.3	58.3	
$\epsilon 4+ \epsilon 4-$	37.2	33.3	25.0	
$\epsilon 4+\epsilon 4+$	7.0	7.4	16.7	
Diagnóstico anatomopatológico (%)				
Enfermedad de Alzheimer	80.0	90.9	25.0	0.023
Demencia vascular	52.0	54.5	100.0	0.192
Cuerpos de Lewy	20.0	9.1	25.0	0.699

\*  $n=152$  (*APOE*) y 40 (diagnóstico anatomopatológico)

## VARIABLES DE LA RM

En el grupo con mayor número de MHC se apreció un menor grado de atrofia del hipocampo y menos lesiones en tálamo, pero una mayor afectación de la sustancia blanca profunda y mayor frecuencia de lesiones isquémicas en los ganglios basales y en el tronco cerebral (>1 lesión focal) (Tabla 19). Sin embargo, se observaron infartos corticales isquémicos con mayor frecuencia en los pacientes que tenían un número intermedio de MHC

Tabla 19. Atrofia y lesiones de sustancia blanca en la RM según el número de MHC

	No MHC (104)	1-6 MHC (64)	≥7MHC (15)	p
Atrofia global				0.367
No	1.9	1.6	6.7	
Ligera	3.8	7.8	6.7	
Moderada	28.8	25.0	53.3	
Severa	48.1	51.6	26.7	
Muy severa	17.3	14.1	6.7	
Atrofia hipocampo (%)				0.010
No	1.9	1.6	6.7	
Ligera	2.9	7.8	0.0	
Moderada	23.1	14.1	60.0	
Severa	32.7	42.2	13.3	
Muy severa	39.4	34.4	20.0	
Lesiones en SBPv (%)				0.566
No lesiones	18.3	9.4	20.0	
Lesiones focales	35.6	29.7	26.7	
Lesiones confluentes	30.8	37.5	33.3	
Afectación difusa +/- fibras en U	15.4	23.4	20.0	
Lesiones en SBPf (%)				0.018
No lesiones	16.3	6.3	20.0	
Lesiones focales	40.4	31.3	13.3	
Lesiones confluentes	24.0	29.7	13.3	
Afectación difusa +/- fibras en U	19.2	32.8	53.3	
Lesiones isquémicas en ganglios basales (%)				0.000
No lesiones	71.2	42.2	13.3	
Lesión focal (≥5mm)	7.7	10.9	20.0	
>1 lesión focal	18.3	29.7	53.3	
Lesiones confluentes	2.9	17.2	13.3	
Lesiones isquémicas en tálamo (%)				0.042
No lesiones	76.9	65.1	57.1	
Lesión focal (≥5mm)	14.4	15.9	14.3	
>1 lesión focal	8.7	14.3	14.3	
Lesiones confluentes	0.0	4.8	14.3	
Lesiones isquémicas en tronco (%)				0.000
No lesiones	79.8	46.6	25.0	
Lesión focal (≥5mm)	3.0	5.2	0.0	
>1 lesión focal	12.1	29.3	58.3	
Lesiones confluentes	5.1	19.0	16.7	
Infarto cortical				
Infarto isquémico (%)	1.9	10.9	0.0	0.021
Infarto hemorrágico (%)	1.0	7.8	6.7	0.067
Infarto en cerebelo (%)	0.0	0.0	0.0	NA

Lesiones en SBPv: Sustancia blanca periventricular.

Lesiones en SBPf: Sustancia blanca profunda.

Lesiones en GB: Ganglios basales

NA. No aplicable

## 5.6 Descripción y análisis transversal en función de la localización de las MHC

En diferentes estudios publicados se indica que el sustrato fisiopatológico de las MHC podría ser diferente en función de la localización de éstas, ya sean lobares o profundas.

En el siguiente análisis se dividieron las MHC en función de su localización lobar (n=24), profunda (n=25) o mixtas, es decir, lobar y profunda (n=28) y se incluyó también en la comparación el grupo de pacientes sin MHC (104). Dos pacientes no pudieron ser incluidos en este análisis: se trataba de un paciente que sólo presentaba MHC en el cerebelo y de otro paciente que presentaba MHC lobares, pero en el que la posible presencia de MHC profundas no se pudo evaluar.

### VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

No se encontraron diferencias significativas en las variables demográficas o clínicas entre estos grupos de pacientes distribuidos según la localización de las MHC.

Tabla 20. Variables demográficas y clínicas en función de la localización de las MHC

	No MHC (n=104)	Lobares (n=24)	MHC		p
			Profundas (N=25)	Mixtas (N=28)	
Edad	80.1 (7.3)	82.7 (7.4)	83.4 (4.3)	82.5 (6.1)	0.060
Sexo (% mujeres)	79.8	75.0	72.0	78.6	0.837
Educación (%)					0.616
Analfabeto	6.8	8.7	8.0	17.9	
Educación Primaria incompleta	17.5	13.0	20.0	14.3	
Ed. Primaria+/- Bachiller Elemental	71.0	78.3	64.0	67.9	
Bachiller Superior+/-Universitarios	4.9	0.0	8.0	0.0	
FRV (presentes o pasados %)					
HTA	58.8	66.7	52.0	56.6	0.754
Diabetes	25.5	12.5	36.0	33.3	0.232
Dislipemia	38.2	50.0	32.0	44.4	0.568
Tabaquismo	10.8	12.5	12.0	7.4	0.933
Fibrilación auricular	5.9	8.3	12.0	11.1	0.672
Cardiopatía isquémica	6.9	4.2	4.0	3.7	0.872
ACVs	8.8	4.2	24.0	11.1	0.107
Antiagregantes o anticoagulantes					
Tratamiento presente o pasado (%)	24.5	20.8	44.0	37.0	0.146
Años de tratamiento	5.3 (8.6)	3.2 (1.8)	3.4 (2.0)	4.4 (3.5)	0.842
Tratamiento actual (%)	22.5	20.8	40.0	29.6	0.295
ICE					
Tratamiento presente o pasado (%)	69.6	87.5	72.0	85.2	0.161
Años de tratamiento	4.0 (2.1)	3.4 (2.6)	3.7 (2.7)	3.1 (2.4)	0.480
Tratamiento actual (%)	53.9	54.2	56.0	66.7	0.692
Neurolépticos típicos					
Tratamiento presente o pasado (%)	19.6	37.5	28.0	11.1	0.106
Años de tratamiento	2.4 (3.9)	0.9 (0.5)	0.9 (0.6)	4.5 (5.0)	0.236
Tratamiento actual (%)	10.8	12.5	4.0	7.4	0.692
Neurolépticos atípicos					
Tratamiento presente o pasado (%)	38.2	16.7	40.0	22.2	0.106
Años de tratamiento	2.4 (3.9)	0.9 (0.5)	0.9 (0.6)	4.5 (5.0)	0.236
Tratamiento actual (%)	33.3	16.7	36.0	18.5	0.194

FRV: Factores de riesgo vascular. ICEs: Inhibidores de colinesterasa

## ESCALAS FUNCIONALES, MOTORAS, COGNITIVAS Y NEUROPSIQUIÁTRICAS

En relación con la situación funcional, cognitiva, motora o neuropsiquiátrica tampoco se encontraron diferencias significativas. Se detectó un aumento de fallecidos en el grupo de pacientes con MHC profundas o mixtas respecto a los pacientes sin MHC, lobares o el grupo no clasificable (48% y 46.4% frente a 29.2%, 30.8%)

Tabla 21. Escalas clínicas y mortalidad según la localización de las MHC

	MHC				p
	No MHC (n=104)	Lobares (n=24)	Profundas (N=25)	Mixtas (N=28)	
<b>Dependencia funcional</b>					
Índice de AVD (0-6)	2.3 (2.0)	1.9 (1.8)	1.8 (1.7)	2.5 (1.7)	0.635
FAST (1-16)	8.6 (2.7)	7.8 (2.7)	8.4 (2.1)	8.0 (2.3)	0.458
CDR (0-3)	2.5 (0.6)	2.3 (0.8)	2.5 (0.6)	2.2 (0.6)	0.119
CDR-s	14.6 (3.5)	13.9 (4.2)	14.7 (3.5)	13.3 (3.7)	0.329
<b>Rendimiento cognitivo</b>					
MEC (0-30)	8.1 (6.7)	8.7 (6.2)	8.2 (7.3)	11.3 (6.8)	0.188
SMMSE (0-30)	17.6 (10.0)	18.1 (9.8)	17.0 (10.9)	21.8 (8.6)	0.256
Test del reloj (0-10)	1.7 (2.4)	1.9 (2.2)	1.5 (2.0)	2.4 (2.3)	0.744
Fluidez verbal (≥0)	2.8 (3.6)	2.7 (2.7)	2.5 (3.1)	4.2 (5.7)	0.314
<b>Escalas motoras</b>					
SCOPA-motor (0-30)	9.4 (6.7)	8.7 (6.8)	10.2 (6.4)	9.1 (5.3)	0.872
RSGE-CD (0-48)	19.6 (13.7)	20.2 (14.8)	20.8 (13.3)	20.4 (11.1)	0.978
Caidas (%)	54.4	57.9	52.4	45.5	0.859
Get Up & Go (segundos)	20.5 (12.0)	19.3 (16.6)	27.0 (30.8)	23.0 (9.0)	0.612
Get Up & Go (0-6)	2.5 (1.7)	2.6 (1.3)	2.4 (1.6)	2.9 (1.4)	0.812
POMA <sup>2</sup> (equilibrio) (0-16)	10.0 (5.4)	7.6 (5.4)	10.3 (4.4)	9.7 (4.6)	0.593
POMA <sup>2</sup> (marcha) (0-12)	8.0 (3.6)	7.1 (4.0)	7.7 (3.4)	7.9 (3.1)	0.908
<b>Síntomas neuropsiquiátricos</b>					
NPI (0-144)	20.1 (14.5)	19.1 (12.5)	17.4 (10.5)	18.3 (10.2)	0.845
NPI ideas delirantes (0-12)	0.7 (2.0)	1.3 (2.5)	0.8 (2.1)	1.2 (2.8)	0.563
NPI alucinaciones	0.6 (1.8)	0.4 (0.9)	0.4 (1.2)	0.2 (0.6)	0.555
NPI agitación/agresividad	1.9 (3.0)	2.0 (2.8)	1.7 (3.0)	1.6 (3.6)	0.956
NPI depresión/disforia	1.8 (3.0)	1.2 (2.1)	0.6 (1.7)	1.7 (3.0)	0.267
NPI ansiedad	1.8 (2.8)	1.1 (2.1)	1.2 (2.1)	2.2 (3.3)	0.382
NPI euforia/júbilo	0.2 (1.0)	1.1 (0.6)	0.6 (1.9)	0.1 (0.4)	0.248
NPI apatía/indiferencia	5.2 (4.0)	5.5 (3.8)	5.4 (4.3)	4.4 (4.7)	0.707
NPI desinhibición	0.6 (1.7)	0.7 (1.4)	0.4 (1.8)	0.3 (1.5)	0.796
NPI irritabilidad/inestabilidad	2.0 (3.0)	2.1 (2.5)	2.0 (2.6)	1.8 (3.3)	0.989
NPI conducta motriz anómala	2.4 (3.9)	2.3 (3.0)	1.5 (2.8)	1.4 (2.6)	0.467
NPI sueño	1.7 (3.0)	1.5 (3.2)	1.1 (2.0)	2.2 (3.8)	0.640
NPI apetito y desórdenes alimentarios	1.2 (2.5)	1.9 (2.0)	1.6 (3.0)	1.2 (3.0)	0.798
Fallecidos (%)	30.8	29.2	48.0	46.4	0.203

\*n=108 (test del reloj), 82 (Get Up & Go, segundos), 123 (Get Up & Go) y 78 (POMA).

RSGE-CD: A rating scale for gait evaluation in cognitive deterioration

## VARIABLES RELACIONADAS CON LA DEMENCIA

Al analizar el grupo de pacientes fallecidos y que habían donado su cerebro (n=40), se encontró que el diagnóstico anatomopatológico de EA era más frecuente en los pacientes sin MHC, o MHC lobares o profundas (80%,100% y 100% respectivamente) y menos frecuente en los pacientes con MHC mixtas (33.3%), Solamente uno de los siete cerebros que presentaban un diagnóstico anatomopatológico de demencia con cuerpos de Lewy presentaba MHC (en los GB), pero se trataba de una caso que presentaba, además de cuerpos de Lewy, patología tipo Alzheimer y vascular. El único cerebro que recibió el diagnóstico de cuerpos de Lewy como único diagnóstico anatomopatológico no presentaba MHC en la RM.

Tabla 22. Otras variables relacionadas con la demencia según la localización de las MHC.

	MHC				p
	No MHC (n=104)	Lobares (n=24)	Profundas (N=25)	Mixtas (N=28)	
Años de enfermedad	6.6 (2.8)	6.8 (3.6)	6.7 (2.8)	7.0 (3.4)	0.953
Síntomas iniciales (%)					
Memoria reciente	74.5	78.3	79.2	81.5	0.866
Orientación espacial	35.3	30.4	25.0	37.0	0.759
Atención	32.4	21.7	33.3	37.0	0.693
Otros síntomas (%)					
Caídas	8.8	17.4	16.7	11.1	0.541
Alteración de la marcha	5.9	8.9	8.3	3.7	0.865
Hiperactividad motora	1.0	0.0	0.0	3.7	0.543
Severidad de la demencia					0.414
GDS (%)					
GDS3	0.0	4.2	0.0	0.0	
GDS4	7.7	8.3	4.0	10.7	
GDS5	22.1	20.8	20.0	32.1	
GDS6	47.1	50.0	64.0	46.4	
GDS7	23.1	16.7	12.0	10.7	
Etiología de la demencia (%)					0.089
EA probable (prob)	55.8	60.9	40.0	39.3	
EA posible (pos)	13.5	17.4	4.0	3.6	
EA+ Vascular	13.5	17.4	32.0	42.9	
Demencia Lewy (posible + probable)	6.7	0.0	12.0	3.6	
Parkinson asociado a demencia	3.8	0.0	4.0	0.0	
Otras	6.7	4.3	8.0	10.7	
APOE ε4 (%)					0.932
ε4-ε4-	55.8	55.0	55.0	68.0	
ε4+ ε4-	37.2	35.0	35.0	24.0	
ε4+ε4+	7.0	140.0	10.0	8.0	
Diagnóstico anatomopatológico (%)					
Enfermedad de Alzheimer	80.0	100.0	100.0	33.3	0.024
Demencia vascular	52.0	75.0	40.0	83.3	0.380
Cuerpos de Lewy	20.0	0.0	20.0	16.7	0.806

\*n=152 (APOE) y 40 (diagnóstico anatomopatológico).

## VARIABLES DE LA RESONANCIA

En el grupo de pacientes con MHC mixtas se apreció una mayor afectación de SB profunda, mayor frecuencia de lesiones isquémicas en GB y en el tronco cerebral (>1 lesión focal) y menor atrofia del hipocampo y menos lesiones en tálamo. Todas con significación estadística, pero las 2 últimas con significación estadística (no corregida). Los infartos isquémicos fueron más frecuentes en el grupo de MHC mixtas, como se aprecia en la Tabla 23.

Tabla 23. Atrofia y lesiones de sustancia blanca en la RM según la localización de las MHC

	No MHC (n=104)	MHC			p
		Lobares (n=24)	Profundas (N=25)	Mixtas (N=28)	
Atrofia global					0.582
No	1.9	4.2	0.0	3.6	
Ligera	3.8	8.3	8.0	7.1	
Moderada	28.8	29.2	12.0	42.9	
Severa	48.1	41.7	64.0	39.3	
Muy severa	17.3	16.7	16.0	7.1	
Atrofia hipocampo (%)					0.048
No	1.9	4.2	0.0	3.6	
Ligera	2.9	0.0	12.0	7.1	
Moderada	23.1	16.7	8.0	42.9	
Severa	32.7	54.2	40.0	17.9	
Muy severa	39.4	25.0	40.0	28.0	
Lesiones en SBPv (%)					0.413
No lesiones	18.3	16.7	8.0	7.1	
Lesiones focales	35.6	29.2	24.0	32.1	
Lesiones confluentes	30.8	29.2	36.0	46.4	
Afectación difusa +/- fibras en U	15.4	25.0	32.0	14.3	
Lesiones en SBPf (%)					0.001
No lesiones	16.3	12.5	12.0	3.6	
Lesiones focales	40.4	54.2	8.0	21.4	
Lesiones confluentes	24.0	8.3	44.0	25.0	
Afectación difusa +/- fibras en U	19.2	25.0	36.0	50.0	
Lesiones isquémicas en ganglios basales (%)					0.000
No lesiones	71.2	50.0	36.0	25.0	
Lesión focal (≥5mm)	7.7	8.3	12.0	14.3	
>1 lesión focal	18.3	33.3	28.0	42.9	
Lesiones confluentes	2.9	8.3	24.0	17.9	
Lesiones isquémicas en tálamo (%)					0.039
No lesiones	76.9	75.0	54.2	60.7	
Lesión focal (≥5mm)	14.4	16.7	16.7	14.3	
>1 lesión focal	8.7	8.3	20.8	14.3	
Lesiones confluentes	0.0	0.0	8.3	10.7	
Lesiones isquémicas en tronco (%)					0.000
No lesiones	79.8	47.8	36.4	41.7	
Lesión focal (≥5mm)	3.0	4.3	9.1	0.0	
>1 lesión focal	12.1	26.1	36.4	41.7	
Lesiones confluentes	5.1	21.7	18.2	16.7	
Infarto cortical					
Infarto isquémico (%)	1.9	4.2	8.0	14.3	0.053
Infarto hemorrágico (%)	1.0	8.3	8.0	7.1	0.132
Infarto en cerebelo (%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

SBPv. Sustancia blanca periventricular. SBPf Sustancia blanca profunda

## 5.7 Descripción y análisis transversal en función de la variación en el número de MHC

En un grupo de pacientes, en concreto 109, se realizaron más de una RM. Se seleccionó la primera y la última resonancia de cada paciente y se observó la evolución de las MHC. El tiempo medio de seguimiento fue de 25.8 (DE 18.6) meses, con un rango de 6 a 77 meses. La evolución en el número de MHC presentó una distribución asimétrica con mediana y moda cero, rango -5 a 11, índice de asimetría 2.06 (ET 0.23), índice de apuntamiento 16.34 (ET 0.46). Esta distribución asimétrica indica que el número de MHC permaneció estable en la mayoría de los pacientes (n=80), si bien en un pequeño grupo de pacientes las MHC aumentaron (n=29).

En el último análisis transversal realizado se dividieron los paciente según se incrementara (n=29) o no (n= 80) el número de MHC

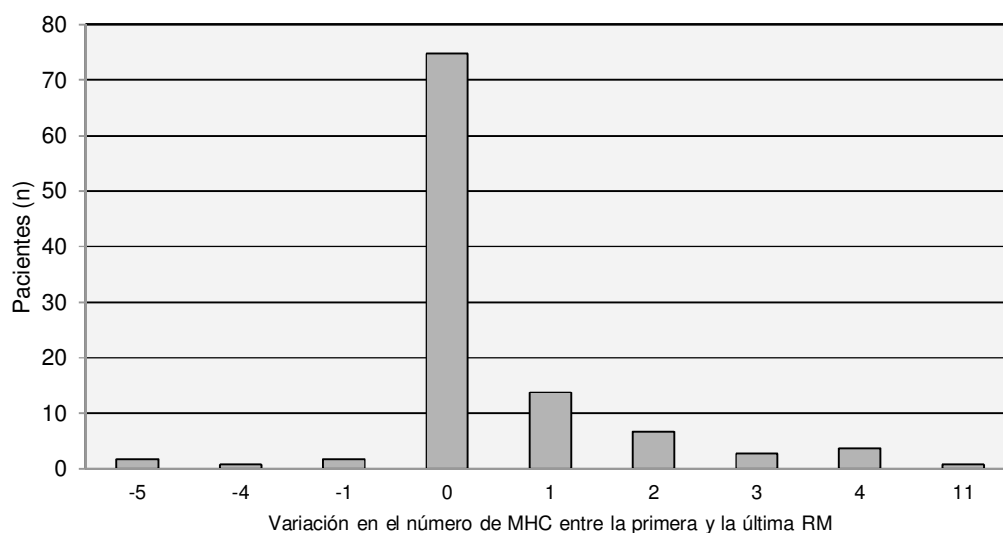


Figura 22. Variación en el número de MHC entre la primera y la última RM

## VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

Las variables demográficas o clínicas no diferían en función de la evolución en el número de MHC.

Tabla 24. Variables demográficas y clínicas según la progresión de las MHC

	MHC		p
	No aumentan (n=80)	Aumentan (n=29)	
Edad	81.6 (6.6)	82.0 (7.6)	0.752
Sexo (% mujeres)	83.8	82.8	0.902
Educación (%)			0.273
Analfabeto	11.3	3.4	
Educación Primaria incompleta	13.8	24.1	
Ed. Primaria+/- Bachiller Elemental	71.3	72.4	
Bachiller Superior+/-Universitarios	3.8	0.0	
FRV (presentes o pasados %)			
HTA	57.7	62.1	0.683
Diabetes	23.1	34.5	0.233
Dislipemia	32.1	44.8	0.220
Tabaquismo	10.3	0.0	0.073
Cardiopatía isquémica	6.4	3.4	0.554
Fibrilación auricular	5.1	10.3	0.332
ACVs	9.0	10.3	0.829
Antiagregantes o anticoagulantes			
Tratamiento presente o pasado (%)	24.4	31.0	0.485
Años de tratamiento	3.2 (2.3)	3.5 (2.7)	0.759
Tratamiento actual (%)	21.8	27.6	0.529
ICEs			
Tratamiento presente o pasado (%)	73.1	72.4	0.924
Años de tratamiento	3.6 (2.1)	3.8 (3.1)	0.736
Tratamiento actual (%)	59.0	55.2	0.723
Neurolépticos típicos			
Tratamiento presente o pasado (%)	21.8	13.8	0.354
Años de tratamiento	3.6 (2.1)	3.8 (3.1)	0.736
Tratamiento actual (%)	7.7	0.0	0.124
Neurolépticos atípicos			
Tratamiento presente o pasado (%)	30.8	31.0	0.979
Años de tratamiento	2.4 (2.4)	2.0 (0.7)	0.755
Tratamiento actual (%)	24.4	24.1	0.981

ICE: Inhibidores de colinesterasa

FRV: Factores de riesgo vascular

## ESCALAS FUNCIONALES, MOTORAS, COGNITIVAS Y NEUROPSIQUIÁTRICAS

Con respecto a la situación funcional cognitiva o motora no se apreciaron diferencias significativas. En relación con los síntomas neuropsiquiátricos se detectó una mayor frecuencia y gravedad de las ideas delirantes y la desinhibición (significación estadística no corregida), así como una menor depresión y disforia en el grupo de pacientes con MHC en aumento como se indica en la Tabla 25.

Tabla 25. Situación funcional, cognitiva, motora y neuropsiquiátrica según la progresión de las MHC

	MHC		p
	No aumentan (n=80)	Aumentan (n=29)	
Dependencia funcional			
Índice de AVD (0-6)	2.0 (1.9)	2.3 (1.9)	0.602
FAST	8.7 (2.6)	8.1 (2.4)	0.310
CDR	2.5 (0.6)	2.5 (0.6)	0.744
CDR-s	14.6 (3.6)	14.5 (3.2)	0.914
Valoración cognitiva			
MEC (0-30)	9.1 (7.2)	9.2 (6.3)	0.971
SMMSE (0-30)	18.1 (10.1)	19.4 (10.0)	0.581
Test del reloj (0-10)	1.8 (2.2)	1.6 (2.3)	0.751
Fluidez verbal (≥0)	3.0 (3.5)	3.3 (3.5)	0.704
Escalas motoras			
SCOPA motor (0-30)	9.4 (6.5)	8.9 (7.1)	0.747
RSGE-CD <sup>1</sup> (0-48)	20.4 (13.5)	20.1 (14.3)	0.836
Caídas (%)	54.9	46.4	0.446
Get Up & Go (segundos)	22.3 (19.0)	24.0 (12.7)	0.753
Get Up & Go (0-6)	2.6 (1.6)	2.8 (1.4)	0.516
POMA <sup>2</sup> (equilibrio) (0-16)	9.2 (5.2)	9.6 (6.1)	0.834
POMA <sup>2</sup> (marcha) (0-12)	7.5 (3.8)	7.8 (4.1)	0.836
Síntomas neuropsiquiátricos.			
NPI total (0-144)	18.7 (12.4)	17.0 (10.9)	0.518
NPI ideas delirantes (0-12)	0.5 (1.5)	1.3 (2.2)	0.025
NPI alucinaciones (0-12)	0.3 (1.2)	0.3 (0.9)	0.993
NPI agitación/agresividad (0-12)	1.5 (2.6)	1.3 (2.2)	0.701
NPI depresión/disforia (0-12)	2.1 (3.2)	0.5 (1.4)	0.012
NPI ansiedad (0-12)	2.0 (2.9)	1.4 (2.1)	0.301
NPI euforia/júbilo (0-12)	0.2 (1.1)	0.6 (1.8)	0.222
NPI apatía/indiferencia (0-12)	4.9 (4.1)	5.6 (4.7)	0.454
NPI desinhibición (0-12)	0.1 (0.8)	0.7 (2.2)	0.056
NPI irritabilidad/inestabilidad (0-12)	2.2 (3.0)	1.2 (1.7)	0.072
NPI conducta motriz anómala (0-12)	1.9 (3.2)	1.6 (3.1)	0.652
NPI sueño (0-12)	1.6 (3.0)	1.5 (3.1)	0.945
NPI apetito (0-12)	1.3 (2.9)	1.0 (2.0)	0.587
Fallecidos (%)	37.5	44.8	0.489

\*n=63 (test del reloj), 56 (Get Up & Go, segundos), 79 (Get Up & Go y 48 (POMA).

<sup>1</sup> RSGE-CD: *Rating Scale for Gait Evaluation in Cognitive Deterioration*

<sup>2</sup> POMA: *Performance Oriented Mobility Assessment (Tinetti)*

## VARIABLES RELACIONADAS CON LA DEMENCIA

El diagnóstico etiológico de EA probable se encontró, preferentemente, en el grupo de paciente en los que no aumentaban las MHC y el de EA con componente vascular en el que presentaban un incremento en el número de MHC, significación estadística (no corregida) ( $p=0.034$ ), sin embargo el diagnóstico anatomopatológico de EA era más frecuente (87%) en el grupo de pacientes con MHC en aumento que habían donado su cerebro, sin significación estadística (Tabla 26)

Tabla 26. Otras variables relacionadas con la demencia según la progresión de las MHC

	MHC		p
	No aumentan (n=80)	Aumentan (n=29)	
Años de evolución de la enfermedad (años)	6,9 (3.2)	6.5 (2.3)	0.536
Síntomas más frecuentes al inicio de la enfermedad (%)			
Memoria reciente	76.9	75.0	0.837
Orientación espacial	28.2	28.6	0.971
Atención	29.5	46.4	0.104
Otros síntomas al inicio de la enfermedad (%)			
Caídas	12.8	7.1	0.416
Alteración de la marcha	6.4	3.6	0.577
Hiperactividad motora	1.3	3.6	0.445
Severidad de la demencia			
GDS (%)			0.721
GDS 4	8.8	3.4	
GDS 5	23.8	24.1	
GDS 6	46.3	55.2	
GDS 7	21.3	17.2	
Etiología de la demencia (%)			0.034
EA probable	61.3	27.6	
EA posible	7.5	17.2	
EA+Vascular	17.5	27.6	
Demencia Lewy (posible + probable)	5.0	10.3	
Parkinson asociado a demencia	3.8	3.4	
Otras	3.8	13.8	
APOE $\epsilon 4$ (%)*			0.512
$\epsilon 4-\epsilon 4-$	53.9	57.1	
$\epsilon 4+ \epsilon 4-$	40.8	32.1	
$\epsilon 4+\epsilon 4+$	5.3	10.7	
Diagnóstico anatomopatológico (%)*			
Enfermedad de Alzheimer	70.0	87.5	0.633
Demencia vascular	65.0	50.0	0.671
Cuerpos de Lewy	30.0	0.0	0.141

\*n=104 (APOE) y 28 (diagnóstico anatomopatológico).

## VARIABLES DE LA RESONANCIA

En los pacientes en los que aumentaban el número de MHC se encontraron más lesiones confluentes en ganglios basales, diferencia significativa ( $p=0.012$ ), como puede verse a continuación, Tabla 27.

Tabla 27. Atrofia y lesiones de sustancia blanca en la RM según la evolución en el número de MHC

	MHC		p
	No aumentan (n=80)	Aumentan (n=29)	
Atrofia global (%)			0.678
No	2.5	0.0	
Ligera	8.8	3.4	
Moderada	26.3	24.1	
Severa	46.3	58.6	
Muy severa	16.3	13.8	
Atrofia hipocampo (%)			0.507
No	2.5	0.0	
Ligera	6.3	0.0	
Moderada	25.0	24.1	
Severa	27.5	37.9	
Muy severa	38.8	37.9	
Lesiones en sustancia blanca periventricular (%)			0.605
No lesiones	12.5	17.2	
Lesiones focales	32.5	20.7	
Lesiones confluentes	37.5	37.9	
Afectación difusa +/- fibras en U	17.5	24.1	
Lesiones en sustancia blanca profunda (%)			0.167
No lesiones	11.3	10.3	
Lesiones focales	40.0	20.7	
Lesiones confluentes	26.3	27.6	
Afectación difusa +/- fibras en U	3.8	41.4	
Lesiones isquémicas en ganglios basales (%)			0.012
No lesiones	63.8	44.8	
Lesión focal ( $\geq 5$ mm)	6.3	6.9	
>1 lesión focal	26.3	24.1	
Lesiones confluentes	3.8	24.1	
Lesiones isquémicas en tálamo (%)			0.468
No lesiones	72.5	57.1	
Lesión focal ( $\geq 5$ mm)	17.5	25.0	
>1 lesión focal	8.8	14.3	
Lesiones confluentes	1.3	3.6	
Lesiones isquémicas en tronco (%)			0.926
No lesiones	71.6	68.2	
Lesión focal ( $\geq 5$ mm)	1.4	0.0	
>1 lesión focal	18.9	22.7	
Lesiones confluentes	8.1	9.1	
Infarto cortical			
Infarto isquémico (%)	7.5	6.9	0.915
Infarto hemorrágico (%)	5.0	0.0	0.220
Infarto en cerebelo (%)	NA	NA	NA

## 5.8 Descripción y análisis longitudinal según el número de MHC

A continuación se exponen los datos obtenidos en la evolución de las escalas clínicas tras un seguimiento de un año, en función del número de MHC en la primera RM. Este análisis se realizó en 153 pacientes, de los cuales 88 no presentaban MHC, en 54 se detectaron entre 1 y 6 y en 11 presentaban 7 ó más MHC. Con respecto a la valoración inicial se observa como los pacientes con mayor número de MHC presentan un empeoramiento significativo en el Get Up & Go ( $p=0.002$ ), y mejoría también significativa (no corregida) respecto a las ideas delirantes ( $p=0.028$ )

Tabla 28. Escalas clínicas, análisis longitudinal, según el número inicial de MHC

	No MHC (n=88)	1-6 MHC (n=54)	≥7 MHC (n=11)	p
<b>Rendimiento cognitivo</b>				
MEC (0-30)	-1.1(3.1)	-1.48(2.9)	-0.5(4.8)	0.662
SMMSE (0-30)	3.2(4.9)	-2.6(4.3)	-1.9(2.6)	0.641
Test del reloj (0-10)*	-0.5(1.2)	-0.5(1.8)	0.3(1.9)	0.334
Fluidez verbal (≥0)	-0.7(2.5)	-0.3(2.0)	0.7(3.6)	0.180
<b>Dependencia funcional</b>				
KATZ (0-6)	-0.4 (1.5)	-0.4 (1.2)	-0.4 (0.5)	0.951
FAST (1-16)	-0.1 (1.9)	0.6 (2.5)	0.1 (2.5)	0.189
CDR-s (0-18)	0.5 (2.3)	0.8 (2.6)	2.0 (3.7)	0.252
<b>Escalas motoras</b>				
SCOPA motor (0-30)	3.1 (16.3)	1.9 (13.6)	1.1 (4.9)	0.069
RSGE-CD <sup>a</sup> (0-48)	5.1 (7.9)	8.6 (10.7)	6.1 (10.7)	0.147
Get Up & Go (segundos)*	1.2 (8.3) <sup>1</sup>	0.9 (8.1) <sup>2</sup>	30.8 (49.5) <sup>1</sup>	0.002
Get Up & Go (0-6)*	-0.1 (1.4)	0.2 (1.3)	0.6 (0.5)	0.404
POMA <sup>b</sup> (equilibrio) (0-16)*	-0.7 (3.4)	-1.0 (2.5)	-2.4 (4.3)	0.545
POMA <sup>b</sup> (marcha) (0-12)*	-0.5 (2.7)	-1.0 (1.7)	-2.2 (1.5)	0.289
<b>Síntomas neuropsiquiátricos</b>				
NPI global (0-144)	3.1 (16.3)	1.9 (13.6)	-6.9 (25.6)	0.184
NPI ideas delirantes (0-12)	0.5 (2.7)	-0.9 (3.6)	0.0 (1.0)	0.028
NPI alucinaciones (0-12)	0.3 (2.5)	0.2 (1.4)	0.1 (1.4)	0.878
NPI agitación/agresividad (0-12)	0.5 (4.0)	-0.1 (2.9)	-1.8 (3.7)	0.128
NPI depresión/disforia (0-12)	-0.2 (3.8)	0.2 (2.9)	0.2 (2.9)	0.182
NPI ansiedad (0-12)	-0.1 (3.4)	0.1 (3.7)	1.3 (4.1)	0.495
NPI euforia/júbilo (0-12)	-0.1 (1.1)	-0.2 (1.9)	0.4 (0.9)	0.518
NPI apatía/indiferencia (0-12)	1.1 (4.2)	2.1 (3.8)	-0.8 (5.2)	0.076
NPI desinhibición (0-12)	0.3 (2.6)	0.1 (1.1)	-0.5 (3.3)	0.532
NPI irritabilidad/inestabilidad (0-12)	0.4 (3.9)	0.0 (3.4)	-0.2 (4.1)	0.812
NPI conducta motriz anómala (0-12)	-0.2 (3.5)	0.1 (2.6)	-1.1 (4.8)	0.577
NPI trastorno del sueño (0-12)	0.2 (3.7)	0.2 (2.6)	-1.1 (3.9)	0.451
NPI apetito y desórdenes alimentarios (0-12)	0.2 (3.3)	0.4 (3.1)	-1.7 (3.5)	0.151

\*n=88 (test del reloj), 48 (Up & Go, segundos), 101 (Up & Go) y 63 (POMA)

RSGE-CD: *Rating Scale for Gait Evaluation in Cognitive Deterioration*

POMA: *Performance Oriented Mobility Assessment* (Tinetti)

<sup>1,2</sup> Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en el mismo superíndice. ( $p<0.05$ , Scheffé test).

## 5.9 Descripción y análisis longitudinal según la localización de las MHC

Se realizó también un análisis de la evolución de las escalas clínicas tras un seguimiento de un año, en función de la localización de las MHC en la primera RM. No presentaban MHC 63 pacientes, mientras que se observaron MHC lobares, profundas y mixtas en 12,14 y 20 pacientes. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a las variables clínicas en estos 4 grupos (Tabla 29).

Tabla 29. Escalas clínicas, análisis longitudinal según la localización inicial de las MHC

	MHC				p
	No MHC (n=63)	Lobares (n=12)	Profundas (n=14)	Mixtas (n=20)	
<b>Rendimiento cognitivo</b>					
MEC (0-30)	-1.1(3.1)	-1.9 (3.2)	-1.1 (2.9)	-1.1 (3.8)	0.825
SMMSE (0-30)	-3.2 (4.9)	-4.1 (4.9)	-0.8 (3.2)	-2.8 (3.9)	0.175
Test del reloj (0-10)*	-0.5 (1.2)	-0.4 (1.8)	-0.4 (1.8)	-0.7 (2.5)	0.902
Fluidez verbal (≥0)	-0.7 (2.5)	-0.2 (2.2)	-0.2 (2.1)	-0.1 (2.7)	0.678
<b>Dependencia funcional</b>					
Índice de AVD (0-6)	-0.2 (1.5)	-0.2 (1.5)	0.2 (1.0)	-1.0 (1.1)	0.086
FAST (1-16)	-0.3 (1.8)	1.0 (1.7)	0.4 (2.0)	-0.2 (2.9)	0.262
CDR-S (0-18)	0.1 (2.0)	0.9 (3.4)	1.3 (2.5)	0.3 (2.9)	0.420
<b>Situación motora</b>					
SCOPA motor (0-30)	1.2 (3.7)	3.2 (3.7)	1.6 (3.4)	4.2 (7.4)	0.110
RSGE-CD <sup>a</sup> (0-48)	5.2 (7.9)	10.2 (7.6)	4.7 (3.7)	8.1 (13.6)	0.293
Get Up & Go (segundos)*	1.4 (8.7)	7.7 (8.5)	4.0 (8.7)	10.7 (41.7)	0.741
Get Up & Go (0-6)*	-0.1 (1.1)	0.5 (0.5)	-0.4 (1.2)	0.2 (1.8)	0.443
POMA <sup>b</sup> (equilibrio) (0-16)*	-0.2 (3.2)	-2.2 (1.3)	-0.2 (2.9)	-3.0 (3.9)	0.164
POMA <sup>b</sup> (marcha) (0-12)*	-0.6 (2.9)	-2.6 (0.9)	-1.0 (1.8)	-1.5 (1.5)	0.402
<b>Síntomas neuropsiquiátricos</b>					
NPI global (0-144)	4.2 (14.2)	-7.6 (12.2)	3.7 (15.0)	2.6 (12.0)	0.102
NPI ideas delirantes (0-12)	0.9 (3.1)	-1.3 (2.5)	1.1 (3.2)	-0.4 (3.1)	0.107
NPI alucinaciones (0-12)	0.8 (2.5)	0.1 (3.2)	0.6 (2.2)	0.3 (0.9)	0.692
NPI agitación/agresividad (0-12)	0.6 (4.1)	-0.6 (2.7)	0.1 (3.2)	0.7 (1.6)	0.728
NPI depresión/disforia (0-12)	-0.5 (3.5)	-1.3 (3.6)	0.5 (3.8)	-0.3 (3.1)	0.681
NPI ansiedad (0-12)	-0.1 (3.2)	-0.1 (3.7)	1.9 (4.2)	-0.1 (3.6)	0.198
NPI euforia/júbilo (0-12)	-0.1 (1.3)	0.0 (0.0)	-1.2 (2.6)	-0.2 (0.5)	0.094
NPI apatía/indiferencia (0-12)	1.2 (4.3)	0.0 (4.5)	0.8 (3.0)	2.6 (4.2)	0.389
NPI desinhibición (0-12)	0.4 (2.3)	-0.3 (0.9)	0.1 (1.4)	0.2 (0.7)	0.688
NPI irritabilidad/inestabilidad (0-12)	0.4 (3.2)	-1.1 (3.4)	0.2 (1.8)	0.5 (3.9)	0.588
NPI conducta motriz anómala (0-12)	0.1 (3.2)	-0.6 (2.7)	0.0 (2.7)	0.1 (2.0)	0.925
NPI trastorno del sueño (0-12)	0.4 (3.3)	-0.6 (1.6)	-0.2 (1.5)	-0.9(3.6)	0.428
NPI alteraciones apetito/alimentación	0.1 (3.0)	-0.9 (3.1)	-0.2 (4.1)	0.1 (3.7)	0.825

Se representa la media (DE) del cambio en la escala clínica tras un año de seguimiento; un valor más bajo indica una peor evolución clínica, excepto para el FAST, SCOPA-motor, Get Up & Go, RSGE-CD y NPI.

\*n=87 (test del reloj), 36 (Get Up & Go, segundos), 72 (Get Up & Go) y 43 (POMA).

RSGE-CD: Rating Scale for Gait Evaluation in Cognitive Deterioration

POMA: *Performance Oriented Mobility Assessment* (Tinetti)

## 5.10 Descripción y análisis longitudinal según la variación en el número de MHC

Tras el periodo completo de evaluación, desde la valoración inicial a la última con RM, se detectó que en 80 pacientes el número de MHC no aumentaba y en 24 se producía un incremento en su número. No se detectaron diferencias significativas en las variables clínicas, en estos dos grupos según la progresión de las MHC

Tabla 30. Escalas clínicas, análisis longitudinal, según la progresión de las MHC

	MHC		p
	No aumentan (n=80)	Aumentan (n=29)	
<b>Rendimiento cognitivo</b>			
MEC (0-30)	-3.0 (4.4)	-2.9 (5.4)	0.944
SMMSE (0-30)	-5.3 (6.5)	-5.6 (5.0)	0.833
Test del reloj (0-10)*	-0.9 (1.8)	-0.4 (1.8)	0.344
Fluidez verbal (≥0)	-1.1 (2.6)	-1.0 (2.7)	0.703
<b>Dependencia funcional</b>			
KATZ (0-6)	-0.8 (1.6)	-1.0 (1.3)	0.533
FAST (1-16)	0.6 (2.4)	1.2 (2.1)	0.239
CDR-s (0-18)	1.1 (3.1)	1.5 (3.1)	0.549
<b>Escalas motoras</b>			
SCOPA motor (0-30)	3.4 (6.2)	4.9 (7.3)	0.312
RSGE-CD <sup>a</sup> (0-48)	11.2 (9.7)	11.0 (10.9)	0.925
Get Up & Go (segundos)*	7.0 (14.5)	-0.4 (13.3)	0.250
Get Up & Go (0-6)*	0.8 (1.4)	0.7 (1.8)	0.875
POMA <sup>b</sup> (equilibrio) (0-16)*	-2.3 (4.4)	-1.1 (5.7)	0.469
POMA <sup>b</sup> (marcha) (0-12)*	-2.6 (3.4)	-1.8 (3.2)	0.538
<b>Síntomas neuropsiquiátricos</b>			
NPI global (0-144)	4.4 (14.5)	1.8 (14.8)	0.438
NPI ideas delirantes (0-12)	0.1 (2.2)	-0.7 (2.8)	0.180
NPI alucinaciones (0-12)	0.4 (1.8)	0.5 (2.0)	0.765
NPI agitación/agresividad (0-12)	0.7 (3.8)	0.4 (2.9)	0.646
NPI depresión/disforia (0-12)	-0.7 (3.1)	0.4 (2.9)	0.125
NPI ansiedad (0-12)	0.0 (3.8)	0.0 (3.6)	0.988
NPI euforia/júbilo (0-12)	-0.2 (1.2)	-0.4 (1.4)	0.354
NPI apatía/indiferencia (0-12)	2.4 (3.9)	1.7 (4.8)	0.523
NPI desinhibición (0-12)	0.6 (2.4)	-0.0 (2.1)	0.260
NPI irritabilidad/inestabilidad (0-12)	0.1 (3.5)	0.6 (3.5)	0.571
NPI conducta motriz anómala (0-12)	-0.0 (3.3)	-0.2 (3.0)	0.769
NPI trastorno del sueño (0-12)	0.4 (3.9)	-0.7 (3.6)	0.192
NPI apetito y desórdenes alimentarios (0-12)	0.5 (4.2)	0.5 (3.3)	0.962

Se representa la media (DE) del cambio en la escala clínica entre la primera y la última evaluación (período medio de seguimiento de 26 meses, rango 6 a 77 meses); un valor más bajo indica una peor evolución clínica, excepto para el FAST, SCOPA-motor, Get Up & Go, RSGE-CD y NPI.

\*n=56 (test del reloj), 27 (Get Up & Go, segundos), 69 (Get Up & Go) y 43 (POMA)

RSGE-CD: Rating Scale for Gait Evaluation in Cognitive Deterioration

POMA: *Performance Oriented Mobility Assessment* (Tinetti)

## ***6 Discusión***

Con objeto de describir la prevalencia y la localización de las MHC y de analizar sus posibles factores de riesgo y sus repercusiones clínicas en los ancianos con demencia, se evaluaron de forma prospectiva y sistemática las MHC de una cohorte de ancianos que estaba ingresada o que acudía a un centro de investigación dedicado a las demencias neurodegenerativas. La evaluación de las MHC se acompañó de una valoración clínica integral que incluyó antecedentes médicos, consumo de fármacos, síntomas relacionados con la demencia, *APOE* y escalas clínicas cognitivas, funcionales, neuropsiquiátricas y motoras. Además, en una submuestra de ancianos se llevó a cabo una valoración longitudinal, tanto de las MHC como de sus posibles correlatos clínicos y, en una muestra más pequeña, se dispuso del diagnóstico anatomopatológico. Si bien existen descripciones previas acerca de la localización y correlatos transversales de las MHC en la demencia (16), (17), (52), (53), (54), creemos que la que aquí se presenta es la primera descripción longitudinal de la evolución de las MHC y de sus posibles implicaciones clínicas en ancianos con demencia

Dado que no se disponía de evaluación de MHC en un número importante de los ancianos (37.3%), se llevó a cabo un primer análisis preliminar para valorar en qué medida los resultados podrían ser extrapolables a la población de ancianos con demencia institucionalizados (Tablas 10-14). Los trastornos de conducta fueron el principal condicionante a la hora de la realización de la RM y por tanto para poder disponer de una evaluación de las MHC, por encima de la situación cognitiva (SMMSE, MEC, test del reloj) y de la gravedad global (cognitiva y funcional) de la demencia (CDR). La situación motora (parkinsonismo, caídas, etc.) no influyó en la realización de la RM, al contrario de lo que tradicionalmente suelen pensar los clínicos. Fueron la agitación/agresividad, la ansiedad y los trastornos del sueño los principales determinantes para la realización de la RM craneal, posiblemente por la negativa repercusión en la necesaria colaboración de los pacientes para la realización de la prueba. Como es bien sabido, los síntomas neuropsiquiátricos (también denominados síntomas psicológicos y conductuales de la demencia [SPCD], aparecen en la mayoría de los pacientes con demencia y están presentes, de uno u otro modo, en casi todas las fases de la enfermedad (103). Sus consecuencias son muy negativas, empeoran el curso de la enfermedad, agravan la dependencia funcional, sobrecargan al cuidador y aumentan el riesgo de

institucionalización (103), (104). A esto podemos añadir, a la luz de nuestros resultados, que los SPCD condicionan de forma importante la realización de pruebas complementarias como la RM, con lo que se merma la posibilidad de investigar en estos pacientes y de encontrar, por tanto, soluciones a unos síntomas que tanto sufrimiento y carga acarrearán.

Se encontró también una mayor frecuencia de tratamiento con neurolépticos típicos en los pacientes que no tenían RM, probablemente derivada de la mayor gravedad de los problemas de conducta, así como una mayor frecuencia de antecedente de dislipemia. La dislipemia podría estar relacionada con las MHC, como más adelante se verá, por lo que este hallazgo pudo haber restado sensibilidad a nuestro estudio.

En la muestra de pacientes finalmente incluidos (n=183) apenas se obtuvieron datos perdidos en las variables relacionadas con la RM craneal. Aunque no se realizó un estudio de fiabilidad interobservador, es razonable pensar que la calidad de los datos obtenidos fue buena, ya que fueron recogidos de forma sistemática y prospectiva por una neurorradióloga experimentada, mediante la cumplimentación de un protocolo diseñado *ad hoc*, en el que se definieron de antemano las MHC y sus posibles localizaciones y se incluyeron escalas validadas (18).

En algunas de las escalas clínicas no se dispuso del estándar de <10% de datos perdidos (105) pero aun así se decidió incluir estas escalas (test del reloj, POMA, Up & Go) debido a la novedad de la investigación y a que se trataba de variables clínicas del máximo interés para las hipótesis de la investigación. El mismo criterio se siguió para la inclusión del estudio del alelo  $\epsilon 4$  del gen *APOE*, sólo disponible en 152 de los 183 pacientes (83.1%). Se observó un efecto de suelo en tres de las escalas clínicas empleadas para la medición del posible efecto de las MHC. Este hecho, que implicó las áreas cognitivas (test del reloj y prueba de fluidez verbal) y funcional (Índice de AVD), pudo suponer una limitación a la hora de detectar una repercusión cognitiva o funcional de las MHC en nuestra muestra de pacientes con demencia avanzada, pero esa limitación parece razonablemente atenuada por la existencia de otras escalas cognitivas (MMSE, SMMSE) y funcionales (FAST) en las que no existió efecto de suelo. No se observó tampoco

efecto de suelo en las escalas motoras ni en la escala neuropsiquiátrica utilizada, por lo que cabe pensar que la sensibilidad para la detección de un posible efecto clínico de las MHC en esas áreas fue adecuada (106).

Los 183 pacientes de los que se dispuso al menos de una resonancia tenían una media de 81.4 años (SD 6.9, rango 56-98) y eran en su mayoría (78.1%) mujeres. Estos pacientes presentaban mayoritariamente un diagnóstico de EA (51.6%) con un grado de demencia moderada o grave (Tablas 10 y 14). No debe sorprender esta edad y la demencia avanzada, dado que se trataba de pacientes en su mayoría institucionalizados. Los estudios en personas muy ancianas con demencia avanzada son muy escasos y deberían adquirir un creciente interés, al tratarse de un tipo de población que, previsiblemente, se multiplicará en los próximos años. Como era de esperar en este segmento de edad, se observó una alta prevalencia de MHC (43.2%). Además de la edad, la utilización de la RM de 3 T y de la técnica GRE-EPI pudieron influir en la elevada frecuencia de las MHC. De hecho, la que aquí se reporta es la mayor prevalencia de MHC publicada hasta la fecha en muestras de pacientes con deterioro cognitivo (por ej. Cordonnier et al., 20016 [18.4%] (16), Pettersen et al., 2008 [29%](17)), sobrepasando incluso la publicada recientemente por Heringa et al., 2014 (39%)(53) que también utilizaba RM 3T).

Se detectó un grupo de pacientes con un número especialmente alto de MHC ( $\geq 7$  MHC) y la localización más frecuente de las MHC fueron los lóbulos cerebrales (29%) (Figuras 2 y 3), hecho también recogido por diversos investigadores (16), (17), (54),(53), con especial preferencia por el lóbulo occipital (47.2% de las MHC lobulares). Esta preferencia occipital también aparece en otros estudios como el estudio Sunnybrook (17) y puede ser explicada por la predisposición de la angiopatía amiloide por este lóbulo (107). La segunda localización más frecuente de las MHC fueron los ganglios basales (23.1%) y los lóbulos cerebrales y los ganglios basales fueron también las localizaciones que más se asociaron (15.5%) (Figura 13). De hecho, la asociación de MHC en los lóbulos cerebrales y en los ganglios basales es mayor de la que cabría esperar de una simple coincidencia por el azar (6.7%), sugiriendo mecanismos fisiopatológicos comunes o incluso algún tipo de interacción entre la angiopatía amiloide y la arteriolosclerosis (Olazarán et al.,2013) (108).

La observación de una mayor frecuencia de MHC en el hemisferio cerebral izquierdo (Figuras 5-8) no ha sido previamente reportada y también merece más investigación. Este resultado podría estar relacionado con una mayor expresividad clínica del hemisferio cerebral dominante, que provocaría una mayor probabilidad de diagnóstico en los pacientes en los que predomina el daño cerebral izquierdo. Con los datos disponibles, no es posible saber si esa anticipación o mayor expresividad clínica pudiera ser debida a las MHC per se o a otro tipo de patología cerebral asociada (p.e., angiopatía amiloide).

En el conjunto de pacientes con MHC, nos encontramos una prevalencia de MHC múltiples ( $\geq 2$ ), de 67.1%, en concreto en 53 de los 79 que presentaban MHC (Figura 2). Esta prevalencia es relativamente alta si lo comparamos con otros estudios como el AGES-Reykjavik (2002-2006) (48), que detectó MHC múltiples ( $\geq 2$ ) en el 39.1%, o el estudio Brundel 2015 (realizado en población con AIT o Ictus isquémico menor) (15) que detectó 31.6% y puede ser debida a los motivos ya mencionados de la edad avanzada y la sensible técnica de adquisición de RM.

Así mismo, también sobre el total de MHC, se detectaron MHC lobares en el 30.4% de los pacientes, profundas en el 31.6% de los pacientes y MHC con patrón "mixto" lobar y profundo en el 35.4% (Figura 14). Este patrón "mixto" de distribución de las MHC se ha descrito en individuos de edad avanzada en los que coexisten la AAC y la arteriopatía hipertensiva (Vinters. 1987)(21), pero su interpretación representa un desafío (Smith et al., 2010)(22). Importantes estudios poblacionales como el estudio Rotterdam Poels et al., 2012 (49) detecta una prevalencia de MHC estrictamente lobares del 67.8%. El estudio AGES-Reykjavik (2002-2006) (48), encuentra una prevalencia también muy importante de MHC estrictamente lobares 57.1%. Ninguno de estos estudios, describe MHC con patrón de distribución "mixto" lobar y profundo. La peculiaridad de nuestro estudio realizado en población muy anciana (alrededor de 21 y 6 años mayor que el primer y segundo estudio comentado) pudiera ser la razón que justificara la baja prevalencia detectada de MHC estrictamente lobares y mucho más importante, la alta prevalencia de MHC con patrón mixto. Es sabido que, en las personas muy ancianas, el sustrato anatomopatológico de la demencia tiende a ser combinado o menos definido, hecho que explicaría que la tradicional división entre MHC lobulares debidas a angiopatía amiloide y MHC profundas debidas a lipohialinosis quedara aquí atenuada (109).

En el análisis transversal de las MHC según el número de MHC (Tablas 15-19) se observó una asociación no lineal entre la edad y el número de MHC, con mayor número de MHC en las edades intermedias y menor número de MHC en los extremos (Figura 21). Este hecho es un hallazgo original de la presente investigación, que incluía una mayor representación de pacientes muy ancianos con respecto a los estudios previos. Este hallazgo, que debería confirmarse en futuras investigaciones, es de significado incierto. De nuevo, podría explicarse sobre la base de una atenuación del sustrato anatomopatológico de las demencias en los pacientes con edad muy avanzada (109).

Se encontró también asociación entre MHC y dislipidemia ( $p=0.045$ ), pero no con cardiopatía isquémica, ACVs, FA, HTA, diabetes o el uso de tabaco, que podría indicar una supervivencia selectiva libre de enfermedad vascular severa en estos pacientes. Sin embargo, nuestros resultados quizá indiquen que la dislipidemia, más concretamente una disfunción endotelial derivada de aquella, podría producir cambios en la regulación de la hemostasis cerebral determinantes para la aparición de MHC en el paciente muy anciano, como ilustra Fisher en su artículo (25). El hallazgo de la menor exposición a neurolépticos en los pacientes con alto número de MHC debe tomarse con mucha cautela, ya que el resultado podría representar un artefacto debido a la supervivencia selectiva de los pacientes con enfermedad vascular menos graves, dentro del grupo de pacientes expuestos a los neurolépticos, teniendo en cuenta el riesgo de mortalidad por mecanismos vasculares asociados a estos fármacos (110).

Los pacientes con alto número de MHC presentan menos atrofia del hipocampo y recibieron menos frecuentemente el diagnóstico de EA y más el diagnóstico de demencia mixta (EA más vascular) ( $p=0.018$ ). En el estudio anatomopatológico el 100% de estos pacientes recibieron el diagnóstico de demencia vascular. Todo ello sugiere el papel de las MHC en la contribución a la demencia vascular en esta población muy anciana. Curiosamente, ningún paciente con  $\geq 7$  BMB recibió el diagnóstico clínico de enfermedad de cuerpos de Lewy y, el único cerebro que recibió el diagnóstico de enfermedad con cuerpos de Lewy como único diagnóstico anatomopatológico no había presentado MHC en la RM. Esta posible "exclusión" de patología vascular en general y de MHC en particular en las demencias degenerativas distintas de la EA ha sido ya referida en estudios previos (16) y

merece más investigación, por sus posibles implicaciones en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes.

Las lesiones isquémicas en el tálamo y, en particular, el tronco cerebral y los ganglios basales se asociaron con mayor número de MHC, apoyando el punto de vista de un sustrato patológico común de lipohialinosis tanto para ECV isquémico y hemorrágico en esas regiones. Sin embargo, la presencia de infartos corticales isquémicos fue más frecuente en el grupo de pacientes con un número intermedio de MHC, ( $p=0.021$ ). Dado que estos pacientes con infartos corticales tenían una alta frecuencia de diagnóstico patológico EA, se podría especular que los infartos corticales habrían sido secundarios a la angiopatía amiloide. Por otra parte, las lesiones de la sustancia blanca profunda, pero no periventricular, se asociaron con MHC lo que sugeriría un origen no vascular de estas últimas (Tabla 19).

Diferentes estudios indican que el sustrato fisiopatológico de las MHC podría ser diferente en función de la localización de éstas, ya sean lobares, profundas (19), o con patrón mixto (lobar y profundo) (22). En el análisis transversal de las MHC según las localizaciones referidas (tablas 20-24), encontramos que el diagnóstico patológico de EA era más frecuente en los pacientes con MHC lobares o profundas sugiriendo una posible contribución de la AAC a la aparición de estas MHC ( $p=0.024$ ), mientras que las MHC mixtas se asociaban mayoritariamente con el diagnóstico de demencia vascular (Tabla 22). Estos datos contrastan con la idea tradicional de que la AAC se relaciona con MHC lobares (córtico-subcorticales) y la lipohialinosis con MHC profundas (GB, tálamo y tronco) (19). Queda por determinar si los hallazgos encontrados en nuestro estudio están relacionados con el sesgo en relación a la obtención de la muestra (donación voluntaria del cerebro) o más bien se debe a un sustrato fisiopatológico diferente presente en las personas muy ancianas. En este sentido las MHC con patrón de distribución mixto (lobar y profundo), podrían definir mejor los hallazgos encontrados en esta población (21), (22), con coexistencia de AAC y fundamentalmente de lipohialinosis, como se refleja en la alta asociación con lesiones de sustancia blanca profunda, lesiones isquémicas en GB, tronco y tálamo (todas ellas con significación estadística y sólo la última con significación estadística no corregida) y baja asociación con la atrofia del hipocampo ( $p=0.048$ ). Los infartos isquémicos también se relacionaron con MHC mixtas ( $p=0.053$ ).

Al analizar la evolución en el número de MHC, observamos que tras un tiempo medio de seguimiento de 25.8 meses, las MHC mayoritariamente no aumentaban (73.3%), pero existían algunos pacientes en los que se incrementaban (1, 2, 3, 4, 11) (Figura 22). Comparando estos 2 grupos de pacientes, según la variación en el número de MHC (Tablas 24-27) observamos que los pacientes en los que aumentaban las MHC habían empeorado en la ideación delirante y en la desinhibición y habían mejorado en relación a los síntomas depresivos (Tabla 25). Estos resultados deben ser recibidos con cautela, dado que no todos se confirmaron en el análisis longitudinal realizado en función del número inicial de MHC (Tabla 28), sólo la ideación delirante adquirió significación estadística (no corregida) en el análisis longitudinal ( $p=0.028$ ).

La etiología más frecuente en los pacientes en los que no aumentaron las MHC fue EA probable, en cambio en los pacientes que se incrementaban sus MHC fue EA probable y demencia mixta ( $p=0.034$ ) (Tabla 26). Estos pacientes también presentaban más lesiones isquémicas confluentes en GB (Tabla 27), indicando que la progresión de las MHC se asocia a la patología y a la demencia vascular.

Un número elevado de MHC en la valoración inicial se asoció con una peor evolución motora en el seguimiento al año (test *Up & Go*, tiempo empleado,  $p<0.005$ ) (Tabla 28). Este resultado no se confirmó con los resultados en el resto de las escalas motoras, pero es congruente con la hipótesis planteada y merece más investigación. En contra de lo esperado, no se encontró diferencia en la evolución motora en función de la localización de las MHC (lobares o profundas) (Tabla 29). La debilidad de los resultados motores podría deberse al pequeño tamaño muestral, especialmente en lo que se refiere a los pacientes con número elevado de MHC y al hecho de que se emplearon escalas clínicas derivadas de la observación. El empleo de técnicas más sofisticadas de análisis de la marcha (determinación de longitud del paso, velocidad, etc.) podría ayudar en el futuro a dilucidar la posible expresividad clínica de las MHC en el área motora, tan relevante para la calidad de vida en los pacientes con demencia avanzada (111).

Con respecto a otras variables exploradas como el sexo, el nivel educativo, los años de evolución, síntomas iniciales o factores desencadenantes de la demencia, así como la presencia de *APOE ε4*, entre otras, no se obtuvieron resultados que los relacionaran con las MHC.

# ***7 Conclusiones***

Se realizó un estudio longitudinal y prospectivo de la frecuencia, localización y de sus posibles correlatos clínicos, genéticos y anatomopatológicos de las MHC, en una cohorte de 183 pacientes ancianos con demencia. A pesar de que se incluyeron 72 variables que abarcaban todos los dominios relevantes (funcionales, cognitivos, motores, conductuales, anatomopatológicos, detección de *APOE*, consumo de fármacos o mortalidad) los correlatos clínicos obtenidos fueron débiles, prácticamente reducidos al área motora (Get Up & Go), lo cual cuestiona la idea de un papel central o crucial de las MHC en los pacientes ancianos con demencia. El empleo de técnicas más sofisticadas de análisis de la marcha podría ayudar en el futuro a dilucidar la posible expresividad clínica de las MHC en el área motora, tan relevante para la calidad de vida en los pacientes con demencia avanzada.

En el presente estudio detectamos una muy alta prevalencia de MHC (43.2), siendo múltiples ( $\geq 2$ ) el 67.1% de ellas. La edad se relacionó con la presencia de un rango medio de MHC (1-6) ( $p=0.009$ ). Las MHC no se asociaron con ningún FRV excepto la dislipemia, quizá por posible contribución con cambios en la regulación de la hemostasis cerebral determinantes para la aparición de MHC en el paciente muy anciano.

En el anciano el patrón de distribución mixto (lobar y profundo), prevalente en la muestra (el 35.4% de las MHC se detectaron en esta localización) podría definir mejor los hallazgos encontrados en esta población, con coexistencia de AAC y fundamentalmente de lipohialinosis, como se refleja en la alta asociación con lesiones de sustancia blanca profunda, lesiones isquémicas en GB, tronco fundamentalmente y baja asociación con la atrofia del hipocampo.

Nuestros resultados apoyan claramente un sustrato patológico común para las MHC y las lesiones isquémicas, en las personas de edad con demencia avanzada.

En esta misma línea distintos autores han considerado las MHC como “marcador de pequeño vaso” probablemente específico de la microangiopatía subyacente (Charidimou and Wering 2011) (19) (Greenberg et al., 2009) (23) o “enfermedad cerebrovascular mixta” que es a la vez isquémica y hemorrágica (Fisher 2014) (24).

Hasta que los mecanismos fisiopatológicos sean mejor conocidos, parece prudente asumir que la presencia de MHC debe hacernos prestar especial atención a procesos subyacentes tanto isquémicos como hemorrágicos y que la detección de MHC podría estar indicada antes de iniciar una anticoagulación crónica, fundamentalmente en pacientes con importante comorbilidad.

El mundo de las MHC sigue siendo fascinante y desconcertante especialmente en los individuos muy ancianos. La alta prevalencia de MHC en esta población, pone el acento sobre la importancia de este fenómeno.

## ***8 Bibliografía***

1. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Koch M, Fazekas G, Kapeller P. MR of cerebral abnormalities concomitant with primary intracerebral hematomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996; 17(3):573-8.
2. Chan S, Kartha K, Yoon SS, Desmond DW, Hilal SK. Multifocal hypointense cerebral lesions on gradient-echo MR are associated with chronic hypertension. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17(10):1821-7.
3. Greenberg SM, Finklestein SP, Schaefer PW. Petechial hemorrhages accompanying lobar hemorrhage: detection by gradient-echo MRI. *Neurology.* 1996;46(6):1751-4.
4. Roob G, Schmidt R, Kapeller P, Lechner A, Hartung HP, Fazekas F. MRI evidence of past cerebral microbleeds in a healthy elderly population. *Neurology.* 1999;52(5):991-4.
5. Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2\*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999;20(4):637-42.
6. De Reuck J, Deramecourt V, Cordonnier C, Leys D, Pasquier F, Maurage C-A. Prevalence of small cerebral bleeds in patients with a neurodegenerative dementia: a neuropathological study. *J Neurol Sci.* 2011;300(1-2):63-6.
7. Tsushima Y, Aoki J, Endo K. Brain microhemorrhages detected on T2\*-weighted gradient-echo MR images. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24(1):88-96.
8. Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A, Hald JK, Au R, Kase CS, et al. Cerebral microbleeds: prevalence and associations with cardiovascular risk factors in the Framingham Study. *Stroke.* 2004;35(8):1831-5.
9. Sveinbjornsdottir S, Sigurdsson S, Aspelund T, Kjartansson O, Eiriksdottir G, Valtysdottir B, et al. Cerebral microbleeds in the population based AGES-Reykjavik study: prevalence and location. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(9):1002-6.
10. Poels MMF, Vernooij MW, Ikram MA, Hofman A, Krestin GP, van der Lugt A, et al. Prevalence and Risk Factors of Cerebral Microbleeds: An Update of the Rotterdam Scan Study. *Stroke.* 2010;41(10, Suppl 1):S103-6.
11. Tanaka A, Ueno Y, Nakayama Y, Takano K, Takebayashi S. Small chronic hemorrhages and ischemic lesions in association with spontaneous intracerebral hematomas. *Stroke.* 1999;30(8):1637-42.
12. Hanyu H, Tanaka Y, Shimizu S, Takasaki M, Fujita H, Kaneko N, et al. Cerebral microbleeds in Binswanger's disease: a gradient-echo T2\*-weighted magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett.* 2003;340(3):213-6.
13. van Norden AGW, van den Berg HAC, de Laat KF, Gons RAR, van Dijk EJ, de Leeuw F-E. Frontal and temporal microbleeds are related to cognitive function: the Radboud University Nijmegen Diffusion Tensor and Magnetic Resonance Cohort (RUN DMC) Study. *Stroke.* 2011;42(12):3382-6.
14. Song TJ, Kim J, Kim YD, Nam HS, Lee HS, Nam CM, et al. The distribution of cerebral microbleeds determines their association with arterial stiffness in non-cardioembolic acute stroke patients. *Eur J Neurol.* 2014;21(3):463-9.
15. Brundel M, Kwa VIH, Bouvy WH, Algra A, Kappelle LJ, Biessels GJ, et al. Cerebral microbleeds are not associated with long-term cognitive outcome in patients with transient ischemic attack or minor stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2014;37(3):195-202.

16. Cordonnier C, van der Flier WM, Sluimer JD, Leys D, Barkhof F, Scheltens P. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting. *Neurology*. 2006;66(9):1356-60.
17. Pettersen JA, Sathiyamoorthy G, Gao F-Q, Szilagyi G, Nadkarni NK, St George-Hyslop P, et al. Microbleed topography, leukoariosis, and cognition in probable Alzheimer disease from the Sunnybrook dementia study. *Arch Neurol*. 2008;65(6):790-5.
18. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001;32(6):1318-22.
19. Charidimou A, Jäger HR, Werring DJ. Cerebral microbleed detection and mapping: principles, methodological aspects and rationale in vascular dementia. *Exp Gerontol*. 2012;47(11):843-52.
20. Vinters HV, Gilbert JJ. Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain. II. The distribution of amyloid vascular changes. *Stroke*. 1983;14(6):924-8.
21. Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke*. 1987;18(2):311-24.
22. Smith EE, Nandigam KRN, Chen Y-W, Jeng J, Salat D, Halpin A, et al. MRI markers of small vessel disease in lobar and deep hemispheric intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(9):1933-8.
23. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. 2009;8(2):165-74.
24. Fisher M. Cerebral microbleeds: Where are we now? *Neurology*. 2014;83(15):1304-5.
25. Fisher MJ. Brain regulation of thrombosis and hemostasis: from theory to practice. *Stroke*. 2013;44(11):3275-85.
26. Jeon S-B, Kwon SU, Cho A-H, Yun S-C, Kim JS, Kang D-W. Rapid appearance of new cerebral microbleeds after acute ischemic stroke. *Neurology*. 2009;73(20):1638-44.
27. Tanskanen M, Mäkelä M, Myllykangas L, Rastas S, Sulkava R, Paetau A. Intracerebral hemorrhage in the oldest old: a population-based study (vanta 85+). *Front Neurol*. 2012;3:103.
28. Janaway BM, Simpson JE, Hoggard N, Highley JR, Forster G, Drew D, et al. Brain haemosiderin in older people: pathological evidence for an ischaemic origin of magnetic resonance imaging (MRI) microbleeds. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2014;40(3):258-69.
29. Grutzendler J, Murikinati S, Hiner B, Ji L, Lam CK, Yoo T, et al. Angiophagy prevents early embolus washout but recanalizes microvessels through embolus extravasation. *Sci Transl Med*. 2014;6(226):226ra31.
30. Cordonnier C, van der Flier WM. Brain microbleeds and Alzheimer's disease: innocent observation or key player? *Brain*. 2011;134(2):335-44.
31. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297(5580):353-6.
32. de la Torre JC. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol*. 2004;3(3):184-90.

33. Charidimou A, Krishnan A, Werring DJ, Rolf Jäger H. Cerebral microbleeds: a guide to detection and clinical relevance in different disease settings. *Neuroradiology*. 2013;55(6):655-74.
34. Vernooij MW, Ikram MA, Wielopolski PA, Krestin GP, Breteler MMB, van der Lugt A. Cerebral microbleeds: accelerated 3D T2\*-weighted GRE MR imaging versus conventional 2D T2\*-weighted GRE MR imaging for detection. *Radiology*. 2008;248(1):272-7.
35. Stehling C, Wersching H, Kloska SP, Kirchhof P, Ring J, Nassenstein I, et al. Detection of asymptomatic cerebral microbleeds: a comparative study at 1.5 and 3.0 T. *Acad Radiol*. 2008;15(7):895-900.
36. Conijn MMA, Geerlings MI, Biessels G-J, Takahara T, Witkamp TD, Zwanenburg JJM, et al. Cerebral microbleeds on MR imaging: comparison between 1.5 and 7T. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(6):1043-9.
37. Kinoshita T, Okudera T, Tamura H, Ogawa T, Hatazawa J. Assessment of lacunar hemorrhage associated with hypertensive stroke by echo-planar gradient-echo T2\*-weighted MRI. *Stroke*. 2000;31(7):1646-50.
38. Nandigam RNK, Viswanathan A, Delgado P, Skehan ME, Smith EE, Rosand J, et al. MR imaging detection of cerebral microbleeds: effect of susceptibility-weighted imaging, section thickness, and field strength. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(2):338-43.
39. Wu Z, Mittal S, Kish K, Yu Y, Hu J, Haacke EM. Identification of calcification with MRI using susceptibility-weighted imaging: a case study. *J Magn Reson Imaging*. 2009;29(1):177-82.
40. Goos JDC, van der Flier WM, Knol DL, Pouwels PJW, Scheltens P, Barkhof F, et al. Clinical relevance of improved microbleed detection by susceptibility-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2009;40(7):1894-900.
41. Gregoire SM, Chaudhary UJ, Brown MM, Yousry TA, Kallis C, Jäger HR, et al. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds. *Neurology*. 2009;73(21):1759-66.
42. Cordonnier C, Potter GM, Jackson CA, Doubal F, Keir S, Sudlow CLM, et al. Improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS). *Stroke*. 2009;40(1):94-9.
43. Seghier ML, Kolanko MA, Leff AP, Jäger HR, Gregoire SM, Werring DJ. Microbleed detection using automated segmentation (MIDAS): a new method applicable to standard clinical MR images. *PLoS One*. 2011;6(3):e17547.
44. Barnes SRS, Haacke EM, Ayaz M, Boikov AS, Kirsch W, Kido D. Semiautomated detection of cerebral microbleeds in magnetic resonance images. *Magn Reson Imaging*. 2011;29(6):844-52.
45. Werring DJ, Frazer DW, Coward LJ, Losseff NA, Watt H, Cipolotti L, et al. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2\*-weighted gradient-echo MRI. *Brain J Neurol*. 2004;127(Pt 10):2265-75.
46. Cianchetti FA, Kim DH, Dimiduk S, Nishimura N, Schaffer CB. Stimulus-evoked calcium transients in somatosensory cortex are temporarily inhibited by a nearby microhemorrhage. *PLoS One*. 2013;8(5):e65663.
47. Charidimou A, Werring DJ. Cerebral microbleeds and cognition in cerebrovascular disease: an update. *J Neurol Sci*. 2012;322(1-2):50-5.

48. Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, Jonsson PV, Jonsdottir MK, Sveinbjrnsdottir S, et al. Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: the AGES-Reykjavik Study. *Neurology*. 2010;75(24):2221-8.
49. Poels MMF, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Niessen WJ, Krestin GP, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2012;78(5):326-33.
50. van Es ACGM, van der Grond J, de Craen AJM, Westendorp RGJ, Bollen ELEM, Blauw GJ, et al. Cerebral microbleeds and cognitive functioning in the PROSPER study. *Neurology*. 2011;77(15):1446-52.
51. Yamashiro K, Tanaka R, Okuma Y, Shimura H, Ueno Y, Miyamoto N, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function in the nondemented elderly with small vessel disease. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2014;4(3):212-20.
52. van der Vlies AE, Goos JDC, Barkhof F, Scheltens P, van der Flier WM. Microbleeds do not affect rate of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology*. 2012;79(8):763-9.
53. Heringa SM, Reijmer YD, Leemans A, Koek HL, Kappelle LJ, Biessels GJ, et al. Multiple microbleeds are related to cerebral network disruptions in patients with early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014;38(1):211-21.
54. Goos JDC, Kester MI, Barkhof F, Klein M, Blankenstein MA, Scheltens P, et al. Patients with Alzheimer disease with multiple microbleeds: relation with cerebrospinal fluid biomarkers and cognition. *Stroke*. 2009;40(11):3455-60.
55. Kirsch W, McAuley G, Holshouser B, Petersen F, Ayaz M, Vinters HV, et al. Serial susceptibility weighted MRI measures brain iron and microbleeds in dementia. *J Alzheimers Dis*. 2009;17(3):599-609.
56. Kim T-W, Lee S-J, Koo J, Choi H-S, Park J-W, Lee K-S, et al. Cerebral microbleeds and functional outcomes after ischemic stroke. *Can J Neurol Sci*. 2014;41(5):577-82.
57. Henneman WJP, Sluimer JD, Cordonnier C, Baak MME, Scheltens P, Barkhof F, et al. MRI biomarkers of vascular damage and atrophy predicting mortality in a memory clinic population. *Stroke*. 2009;40(2):492-8.
58. Altmann-Schneider I, Trompet S, de Craen AJM, van Es ACGM, Jukema JW, Stott DJ, et al. Cerebral microbleeds are predictive of mortality in the elderly. *Stroke*. 2011;42(3):638-44.
59. Akoudad S, Ikram MA, Koudstaal PJ, Hofman A, van der Lugt A, Vernooij MW. Cerebral microbleeds and the risk of mortality in the general population. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(10):815-21.
60. Song T-J, Kim J, Song D, Nam HS, Kim YD, Lee HS, et al. Association of cerebral microbleeds with mortality in stroke patients having atrial fibrillation. *Neurology*. 2014;83(15):1308-15.
61. Vernooij MW, Haag MDM, van der Lugt A, Hofman A, Krestin GP, Stricker BH, et al. Use of antithrombotic drugs and the presence of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Arch Neurol*. 2009;66(6):714-20.
62. Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, Al-Shahi Salman R, Sudlow CLM, Edinburgh Stroke Study Group, et al. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke*. 2010;41(6):1222-8.

63. Fisher M. MRI screening for chronic anticoagulation in atrial fibrillation. *Front Neurol.* 2013;4:137.
64. Shoamanesh A, Kwok CS, Lim PA, Benavente OR. Postthrombolysis intracranial hemorrhage risk of cerebral microbleeds in acute stroke patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke.* 2013;8(5):348-56.
65. Charidimou A, Kakar P, Fox Z, Werring DJ. Cerebral microbleeds and the risk of intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(3):277-80.
66. Greenberg SM, Bacsikai BJ, Hyman BT. Alzheimer disease's double-edged vaccine. *Nat Med.* 2003;9(4):389-90.
67. Salloway S, Sperling R, Gilman S, Fox NC, Blennow K, Raskind M, et al. A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology.* 2009;73(24):2061-70.
68. Sperling RA, Jack CR, Black SE, Frosch MP, Greenberg SM, Hyman BT, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimers Dement.* 2011;7(4):367-85.
69. Sperling R, Salloway S, Brooks DJ, Tampieri D, Barakos J, Fox NC, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 2012;11(3):241-9.
70. Biffi A, Halpin A, Towfighi A, Gilson A, Busl K, Rost N, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2010;75(8):693-8.
71. Thijs V, Lemmens R, Schoofs C, Görner A, Van Damme P, Schrooten M, et al. Microbleeds and the risk of recurrent stroke. *Stroke.* 2010;41(9):2005-9.
72. Martínez-Martín P, Avila J, AD Research Unit Investigators. Alzheimer Center Reina Sofia Foundation: fighting the disease and providing overall solutions. *J Alzheimers Dis.* 2010;21(2):337-48.
73. Alonso R, Pisa D, Rábano A, Rodal I, Carrasco L. Cerebrospinal Fluid from Alzheimer's Disease Patients Contains Fungal Proteins and DNA. *J Alzheimers Dis.* 2015;47(4):873-6.
74. Rábano A, Cuadros R, Merino-Serráis P, Rodal I, Benavides-Piccione R, Gómez E, et al. Protocols for Monitoring the Development of Tau Pathology in Alzheimer's Disease. *Methods Mol Biol.* 2016;1303:143-60.
75. Agüera-Ortiz L, Gil-Ruiz N, Cruz-Orduña I, Ramos-García I, Osorio RS, Valentí-Soler M, et al. A novel rating scale for the measurement of apathy in institutionalized persons with dementia: the APADEM-NH. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015;23(2):149-59.
76. Valentí Soler M, Agüera-Ortiz L, Olazarán Rodríguez J, Mendoza Rebolledo C, Pérez Muñoz A, Rodríguez Pérez I, et al. Social robots in advanced dementia. *Front Aging Neurosci.* 2015;7:133.
77. Zea-Sevilla MA, Fernández-Blázquez MA, Calero M, Bermejo-Velasco P, Rábano A. Combined Alzheimer's disease and cerebrovascular staging explains advanced dementia cognition. *Alzheimers Dement.* 2015 [en prensa, prueba corregida]
78. Olazarán J, Agüera-Ortiz L, Osorio RS, León-Salas B, Dobato JL, Cruz-Orduña I, et al. Promoting research in advanced dementia: early clinical results of the Alzheimer Center Reina Sofía Foundation. *J Alzheimers Dis.* 2012;28(1):211-22.

79. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in «probable» Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(10):967-72.
80. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. studies of illness in the aged. the index of adl: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*. 1963;185:914-9.
81. Reisberg B. Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(4):653-9.
82. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982;140:566-72.
83. Lynch CA, Walsh C, Blanco A, Moran M, Coen RF, Walsh JB, et al. The clinical dementia rating sum of box score in mild dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(1):40-3.
84. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, de la Cámara C, Ventura T, et al. [Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population]. *Med Clin (Barc)*. 1999;112(20):767-74.
85. Harrell LE, Marson D, Chatterjee A, Parrish JA. The Severe Mini-Mental State Examination: a new neuropsychologic instrument for the bedside assessment of severely impaired patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2000;14(3):168-75.
86. Cacho J, García-García R, Arcaya J, Vicente JL, Lantada N. [A proposal for application and scoring of the Clock Drawing Test in Alzheimer's disease]. *Rev Neurol*. 1999;28(7):648-55.
87. Monsch AU, Bondi MW, Butters N, Salmon DP, Katzman R, Thal LJ. Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol*. 1992;49(12):1253-8.
88. Martínez-Martín P, Osa-Ruiz E, Gómez-Conesa A, Olazarán J, RSGE-CD Validation Group. A rating scale for gait evaluation in cognitive deterioration (RSGE-CD): validation study. *J Alzheimers Dis*. 2012;31(3):543-53.
89. Podsiadlo D, Richardson S. The timed «Up & Go»: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(2):142-8.
90. Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1986;34(2):119-26.
91. Martínez-Martín P, Benito-León J, Burguera JA, Castro A, Linazasoro G, Martínez-Castrillo JC, et al. The SCOPA-Motor Scale for assessment of Parkinson's disease is a consistent and valid measure. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(7):674-9.
92. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*. 1997;48(5 Suppl 6):S10-6.
93. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-9.

94. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65(12):1863-72.
95. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;139(9):1136-9.
96. Calero O, Hortigüela R, Bullido MJ, Calero M. Apolipoprotein E genotyping method by real time PCR, a fast and cost-effective alternative to the TaqMan and FRET assays. *J Neurosci Methods*. 2009;183(2):238-40.
97. Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2012;123(1):1-11.
98. Braak H, Müller CM, Rüb U, Ackermann H, Bratzke H, de Vos R a. I, et al. Pathology associated with sporadic Parkinson's disease--where does it end? *J Neural Transm Suppl*. 2006;(70):89-97.
99. Deramecourt V, Slade JY, Oakley AE, Perry RH, Ince PG, Maurage C-A, et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology*. 2012;78(14):1043-50.
100. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiol Camb Mass*. 1990;1(1):43-6.
101. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc Ser B Methodol*. 1995;57(1):289-300.
102. J, López-Álvarez J, Agüera-Ortiz L, Valentí M, Zea-Sevilla MA, González B, León-Salas B, et al. Brain donation by proxy: are there predictors in neurodegenerative dementia? *Alzheimers Dis*. 2014;1(3): 151-9.
103. Lyketsos CG. Neuropsychiatric symptoms (behavioral and psychological symptoms of dementia) and the development of dementia treatments. *Int Psychogeriatr*. 2007;19(3):409-20.
104. Tariot PN. Medical management of advanced dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(5 Suppl Dementia):S305-13.
105. Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ. Improving the evaluation of therapeutic interventions in multiple sclerosis: development of a patient-based measure of outcome. *Health Technol Assess*. 2004;8(9):iii, 1-48.
106. McHorney CA, Tarlov AR. Individual-patient monitoring in clinical practice: are available health status surveys adequate? *Qual Life Res*. 1995;4(4):293-307.
107. Attems J, Quass M, Jellinger KA, Lintner F. Topographical distribution of cerebral amyloid angiopathy and its effect on cognitive decline are influenced by Alzheimer disease pathology. *J Neurol Sci*. 2007;257(1-2):49-55.
108. Olazarán J, Ramos A, Boyano I, Alfayate E, Valentí M, Rábano A, et al. Pattern of and Risk Factors for Brain Microbleeds in Neurodegenerative Dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2014; 29(3):263-9
109. Corrada MM, Berlau DJ, Kawas CH. A population-based clinicopathological study in the oldest-old: the 90+ study. *Curr Alzheimer Res*. 2012;9(6):709-17.

110. Pratt N, Roughead EE, Salter A, Ryan P. Choice of observational study design impacts on measurement of antipsychotic risks in the elderly: a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12:72.
- 111 Nadkarni NK, McIlroy WE, Mawji E, Black SE. Gait and subcortical hyperintensities in mild Alzheimer's disease and aging. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;28(4):295-301.

## ***9 Publicaciones más relevantes del estudio***

- Olazarán J, Ramos A, Boyano I, Alfayate E, Valentí M, Rábano A, et al. Pattern of and Risk Factors for Brain Microbleeds in Neurodegenerative Dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2014; 29(3):263-9. Revistas incluida en el JCR (WOS) con factor de impacto ISI 1.627, situada en el 3º cuartil de *Clinical Neurology/ Geriatria y Gerontología*.
- Olazarán J, Agüera-Ortiz L, Osorio RS, León-Salas B, Dobato JL, Cruz-Orduña I, et al. Promoting research in advanced dementia: early clinical results of the Alzheimer Center Reina Sofía Foundation. *J Alzheimers Dis.* 2012;28(1):211-22. Revistas incluida en el JCR (WOS) con factor de impacto ISI 4.151, situada en el 1º cuartil de *Neuroscience*.