



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

MARCADORES ULTRASONOGRÁFICOS ASOCIADOS A DETERIORO COGNITIVO LEVE Y DEMENCIA

Tesis doctoral presentada para optar al grado de Doctor

Doctoranda:

Ane Miren Crespo Cuevas

Directores:

Dra. Dolores Vilas Rolán

Dra. Elena López-Cancio Martínez

Tutor:

Dr. Antoni Dávalos Errando

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

2020

Barcelona, a 27 de Septiembre de 2020

La Dra. Dolores Vilas Rolán, neuróloga del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona y la Dra. Elena López-Cancio Martínez, neuróloga del Hospital Universitario Central de Asturias

CERTIFICAN:

Que la tesis doctoral “**Marcadores ultrasonográficos asociados a deterioro cognitivo leve y demencia**”, presentada por Ane Miren Crespo Cuevas para optar al grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Barcelona se ha realizado bajo nuestra dirección y cumple todos los requisitos necesarios para ser defendida ante el Tribunal de evaluación correspondiente.

Firmado,

Dra. Dolores Vilas Rolán
Unidad de Enfermedades Neurodegenerativas
Servicio de Neurología
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
Badalona, Barcelona, España

Dra. Elena López-Cancio Martínez
Unidad de Ictus
Servicio de Neurología
Hospital Universitario Central de Asturias
Oviedo, Asturias, España

AGRADECIMIENTOS

A mi familia

LISTADO DE ABREVIATURAS

A β ₁₋₄₂: Beta-amiloide

ACM: Arteria Cerebral Media

ApoE: Apolipoproteína E

BHE: Barrera hematoencefálica

DCL: Deterioro cognitivo leve

DLB: Demencia por cuerpos de lewy (*Lewy body dementia*)

EA: Enfermedad de Alzheimer

EP: Enfermedad de Parkinson

ICAS: Aterosclerosis intracraneal (*Intracranial atherosclerosis*)

IP: Índice de Pulsatilidad

IIIv: Tercer ventrículo

LCR: Líquido cefalorraquídeo

MMSE: Mini Mental State Examination

PET: Tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*)

p-tau: Proteína Tau fosforilada

RM: Resonancia Magnética

SN: Sustancia nigra

STC: Sonografía transcraneal

TCSR: Trastorno de conducta del sueño REM

T-tau: Proteína Tau total

VL: Ventrículo lateral

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	3
LISTADO DE ABREVIATURAS.....	5
RESUMEN.....	8
1. INTRODUCCIÓN.....	12
1.1. DETERIORO COGNITIVO LEVE Y DEMENCIA: GENERALIDADES.....	13
1.1.1 Definición de deterioro cognitivo leve y demencia.....	13
1.1.2 Etiología y prevalencia del deterioro cognitivo.....	14
1.1.3 Importancia del diagnóstico precoz del deterioro cognitivo.....	17
1.2. DAÑO VASCULAR Y DETERIORO COGNITIVO.....	19
1.3. FASE PRODRÓMICA Y BIOMARCADORES EN EL DETERIORO COGNITIVO.....	23
1.3.1 Biomarcadores clínicos, moleculares y genéticos.....	24
1.3.2 Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo.....	25
1.3.3 Biomarcadores de neuroimagen.....	26
1.4. PAPEL DE LA ULTRASONOGRAFÍA EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y EN EL DETERIORO COGNITIVO VASCULAR.....	29
2 HIPÓTESIS.....	33
3 OBJETIVOS.....	35
4 METODOLOGÍA.....	37
5 RESULTADOS.....	50
5.1. Trabajo 1: Aterosclerosis cérvico-cerebral subclínica e índice de pulsatilidad como predictores de deterioro cognitivo a largo plazo.....	51
5.2. Trabajo 2: Tamaño del tercer ventrículo e hiperecogenicidad de la sustancia <i>nigra</i> medidos mediante ultrasonografía transcraneal como predictores de deterioro cognitivo a largo plazo	58
6 DISCUSIÓN	65
7 CONCLUSIONES	74
8 LÍNEAS DE FUTURO.....	77

9	BIBLIOGRAFÍA.....	81
----------	--------------------------	-----------

10	ANEXOS.....	96
-----------	--------------------	-----------

10.1 ANEXO 1: Artículo publicado del Trabajo 1 Crespo-Cuevas AM et al.
“The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis (AsIA) study: Subclinical cervico-cerebral stenosis and middle cerebral artery pulsatility index as predictors of long-term incident cognitive impairment”.
Atherosclerosis. 2020 Sep 3:S0021-9150(20)30469-X. PMID: 32921430.

10.2 ANEXO 2: Artículo publicado del Trabajo 2 Crespo-Cuevas AM et al.
“Third Ventricle Width Assessed by Transcranial Sonography as Predictor of Long-Term Cognitive Impairment”. J Alzheimers Dis. 2020;73(2):741-749. doi: 10.3233/JAD-190949. PMID: 31884478.

RESUMEN

El deterioro cognitivo es una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial. Alrededor de 50 millones de personas en todo el mundo padecen demencia y se prevé que este número se triplique en 2050. La búsqueda de biomarcadores de deterioro cognitivo se ha agudizado en las últimas décadas, con un interés especial en la fase presintomática de la enfermedad, fase óptima para la aplicación de un potencial tratamiento neuroprotector.

La sonografía transcraneal constituye una herramienta no invasiva y fácilmente aplicable a la población, utilizada ya desde hace años en diferentes áreas de la Neurología. Recientemente, se ha descrito que la aterosclerosis intracraneal de gran vaso y la resistencia vascular cerebral, se asocian con el diagnóstico de deterioro cognitivo y demencia. Sin embargo, no existen datos basados en estudios poblacionales longitudinales que evalúen estos marcadores ultrasonográficos como predictores precoces de deterioro cognitivo. Por otra parte, el diámetro del tercer ventrículo cerebral se ha propuesto como un marcador indirecto de atrofia cerebral, fácilmente evaluable mediante sonografía transcraneal, y que podría constituir un marcador precoz de deterioro cognitivo. Finalmente, se han descrito otras alteraciones en el parénquima cerebral en enfermedades neurodegenerativas evaluadas mediante sonografía transcraneal, como la hiperecogenicidad de la sustancia nigra (SN) en la enfermedad de Parkinson (EP), pero su relación con el rendimiento cognitivo y la demencia ha sido poco estudiada.

Los trabajos englobados en la presente tesis se enmarcan dentro de un estudio poblacional longitudinal (Estudio Barcelona-AsIA) y se centran en la búsqueda de marcadores ultrasonográficos precoces de deterioro cognitivo a largo plazo. La presencia de estenosis arteriales cérico-cerebrales, el índice de pulsatilidad como medida de la resistencia vascular cerebral y el diámetro del tercer ventrículo han

emergido como predictores independientes de deterioro cognitivo a largo plazo en nuestra población. Estos hallazgos podrían ayudar a detectar una población en riesgo que podría beneficiarse del desarrollo de estrategias de prevención primaria y búsqueda de alternativas terapéuticas.

SUMMARY

Cognitive impairment is one of the main causes of morbidity and mortality in the world. Around 50 million people worldwide have dementia and this number is expected to triple in 2050. In most cases, the aetiology of dementia is still unknown. The search of biomarkers of cognitive impairment has been intensified in recent decades, with a special interest in the presymptomatic phase of the disease, which is an optimal phase for the application of a neuroprotective treatment.

Transcranial sonography is a non-invasive and easily applicable tool to the population, used for years in different areas of Neurology. Recently, it has been described that intracranial large vessel atherosclerosis and cerebral vascular resistance, are associated with the diagnosis of cognitive impairment and dementia. However, there are no longitudinal population-based data that evaluate these ultrasound markers as early predictors of cognitive impairment. On the other hand, the diameter of the third cerebral ventricle has been proposed as an indirect marker of cerebral atrophy, easily evaluable by transcranial sonography, and which could constitute an early marker of cognitive impairment. Finally, other alterations in the cerebral parenchyma evaluated with transcranial sonography have been described in neurodegenerative diseases, such as the hyperechogenicity of the substantia nigra (SN) in Parkinson's disease (PD), but its relationship with cognitive performance and dementia has been poorly studied.

The articles included in this thesis are framed within a longitudinal population study (Barcelona-AsIA Study) and focus on the search for early ultrasound markers of long-term cognitive impairment. The presence of cervico-cerebral arterial stenosis, the

pulsatility index as a measure of cerebral vascular resistance and the diameter of the third ventricle have emerged as independent predictors of long-term cognitive impairment in our population. These findings could help to detect a population at risk that could benefit from the development of primary prevention strategies and therapeutic alternatives.

1.INTRODUCCIÓN

1.1 DETERIORO COGNITIVO LEVE Y DEMENCIA: GENERALIDADES

El deterioro cognitivo es una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas de edad avanzada. En el mundo, alrededor de 50 millones de personas padecen demencia y cada año se producen casi 10 millones de nuevos casos^{1,2}. El aumento de la esperanza de vida y el envejecimiento progresivo de la población han hecho que la demencia sea considerada actualmente como la gran “epidemia” del siglo XXI.

1.1.1 Definición de deterioro cognitivo leve y demencia

El deterioro cognitivo leve (DCL) se define como un cambio en las habilidades cognitivas, bien reportado por el propio paciente o por un familiar o allegado, con evidencia objetiva de deterioro en uno o más dominios cognitivos y con preservación de la independencia del paciente en sus habilidades funcionales³⁻⁵. Existe controversia sobre cuál es la mejor definición para catalogar el DCL, ya que es un término heterogéneo y en fases iniciales es frecuente que se desconozca su causa y futura evolución. Hay diferentes formas de clasificar el DCL, bien según el dominio cognitivo predominantemente afecto, bien según la etiología. Según el dominio cognitivo afectado y de acuerdo con los criterios clínicos básicos, el DCL podría clasificarse en dos categorías: DCL amnésico, cuando el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas de la memoria episódica es deficiente; y DCL no amnésico, en el caso de un bajo rendimiento en pruebas neuropsicológicas que cubren dominios cognitivos distintos de la memoria, como funciones ejecutivas, lenguaje o habilidades visuoespaciales. El DCL amnésico se considera a menudo un pródromo de Enfermedad de Alzheimer (EA) ya que se ha demostrado que el 35-60% de los pacientes con DCL amnésico desarrollan EA, la mayoría en los primeros tres años^{6,7}. El DCL puede restringirse a un dominio cognitivo (dominio único de DCL o unidominio) o a múltiples dominios (dominios

múltiples de DCL o multidominio), teniendo este último subtipo un mayor riesgo de conversión a demencia⁸. La caracterización clínica del DCL puede integrar también información proveniente de pruebas de laboratorio y neuroimagen, con el fin de aproximar la etiología. Aunque los marcadores disponibles para discriminar los subtipos etiológicos de DCL aún están lejos de ser precisos, se han realizado varios intentos prometedores para clasificar el deterioro cognitivo según su etiología, como DCL debido a EA, DCL de origen vascular o DCL asociado a demencia por cuerpos de Lewy (DLB). La idea es que mediante la combinación de subtipos clínicos y etiologías posibles, podría predecirse el tipo de demencia que desarrollarían los pacientes con DCL⁹.

La demencia es un síndrome clínico caracterizado por una progresiva disminución de dos o más dominios cognitivos que provoca la pérdida progresiva de habilidades para realizar actividades básicas y/o instrumentales de la vida cotidiana y conlleva una pérdida de la independencia funcional del paciente para la realización de las mismas.¹⁰

1.1.2 Etiología y prevalencia del deterioro cognitivo

El deterioro cognitivo puede tener diferentes etiologías. La EA es la causa más común de deterioro cognitivo a nivel mundial, seguida de la demencia vascular y la demencia por cuerpos de Lewy. La denominada demencia mixta, con etiología mixta vascular y neurodegenerativa, también es frecuente. Así, la EA junto con la DLB y demencia vascular representan más del 95% de las demencias, coexistiendo en muchas ocasiones como demencia mixta. La demencia frontotemporal y otras demencias como aquellas asociadas a lesiones cerebrales traumáticas, infecciones o abuso de alcohol, son menos frecuentes.¹¹

Enfermedad de Alzheimer (EA)

La EA es, con mucho, la causa más común de demencia y representa hasta el 80% de todos los diagnósticos de demencia. Los principales hallazgos histopatológicos que definen la EA son la degeneración neuronal y la pérdida sináptica en el contexto de la presencia de placas neuríticas o seniles extraneuronales, compuestas fundamentalmente por agregados de β -amiloide ($A\beta$), y los ovillos neurofibrilares (ONF) intraneuronales, formados mayoritariamente por proteína tau. Se puede decir que ha evolucionado de ser una entidad clínico-patológica, la cual únicamente podía diagnosticarse post mortem mediante autopsia, a ser una enfermedad con un diagnóstico *in vivo* clínico-biológico. Se ha propuesto un léxico que distingue la enfermedad clínica (EA) y la patología de la enfermedad (patología tipo Alzheimer), que se define por lesiones neuronales específicas observadas post mortem. ¹²

Demencia por cuerpos de Lewy (DLB)

La DLB es la segunda demencia neurodegenerativa más común después de la EA¹³ y se caracteriza histopatológicamente por la presencia de cuerpos de Lewy, agregados patológicos de alfa sinucleína, con afectación límbica o cortical. El mayor factor de riesgo para el desarrollo de DLB es la edad y el sexo masculino¹⁴. Se considera que la DLB está infradiagnosticada, ya que hay una gran discrepancia en el número de casos diagnosticados clínicamente frente a los diagnosticados a través de la neuropatología post mortem¹⁵. De hecho, se piensa que más del 50% de los casos nunca se diagnostican en vida como DLB¹⁵. La prevalencia de DLB en estudios clínicos resultó ser del 7,5% de todos los casos de demencia¹⁶. Esto contrasta notablemente con los hallazgos post mortem de centros de investigación, que identifican la patología de cuerpos de Lewy en 20% a 25% de los pacientes con un historial de demencia sometidos a necropsia¹⁷. Un factor de complicación adicional es que existe una considerable superposición en la patología cerebral entre demencia vascular, EA y DLB.

Casi el 50% de los pacientes con un primer diagnóstico de EA tenía algún grado de alfa-sinucleinopatía en la autopsia, además de los hallazgos típicamente esperados de ovillos neurofibrilares y placas beta amiloide A β 1-42¹⁸.

Deterioro cognitivo de origen vascular

El deterioro cognitivo de origen vascular se define como un espectro clínico desde el DCL a la demencia en el que se evidencia antecedente de enfermedad cerebrovascular clínica (ictus) o lesión cerebral vascular subclínica (lesiones isquémicas silentes, leucoaraiosis, microsangrados) ¹⁹. La demencia vascular constituye alrededor del 15% de casos de demencia, si bien se asocia a demencia de causa neurodegenerativa (EA, DLB) en muchas ocasiones, como se ha comentado previamente.

El deterioro cognitivo vascular no se caracteriza habitualmente por una pérdida prominente y precoz de la memoria, aunque su afectación no lo excluye. Una fracción sustancial de los casos de demencia vascular presenta un déficit en la función ejecutiva, enlentecimiento psicomotor, función del lenguaje y razonamiento visuoespacial, con preservación relativa del recuerdo tardío²⁰.

Las alteraciones en los vasos sanguíneos cerebrales tienen un importante impacto en la función cognitiva. Las alteraciones vasculares que causan deterioro cognitivo son diversas e incluyen condiciones sistémicas que afectan la perfusión cerebral global o alteraciones que involucran vasos sanguíneos cerebrales como la estenosis u oclusión carotídea, o más comúnmente arteriolas o vénulas de pequeño tamaño, incluyendo infartos lacunares, leucoaraiosis, espacios perivasculares prominentes o microsangrados (Figura 1) ²¹.

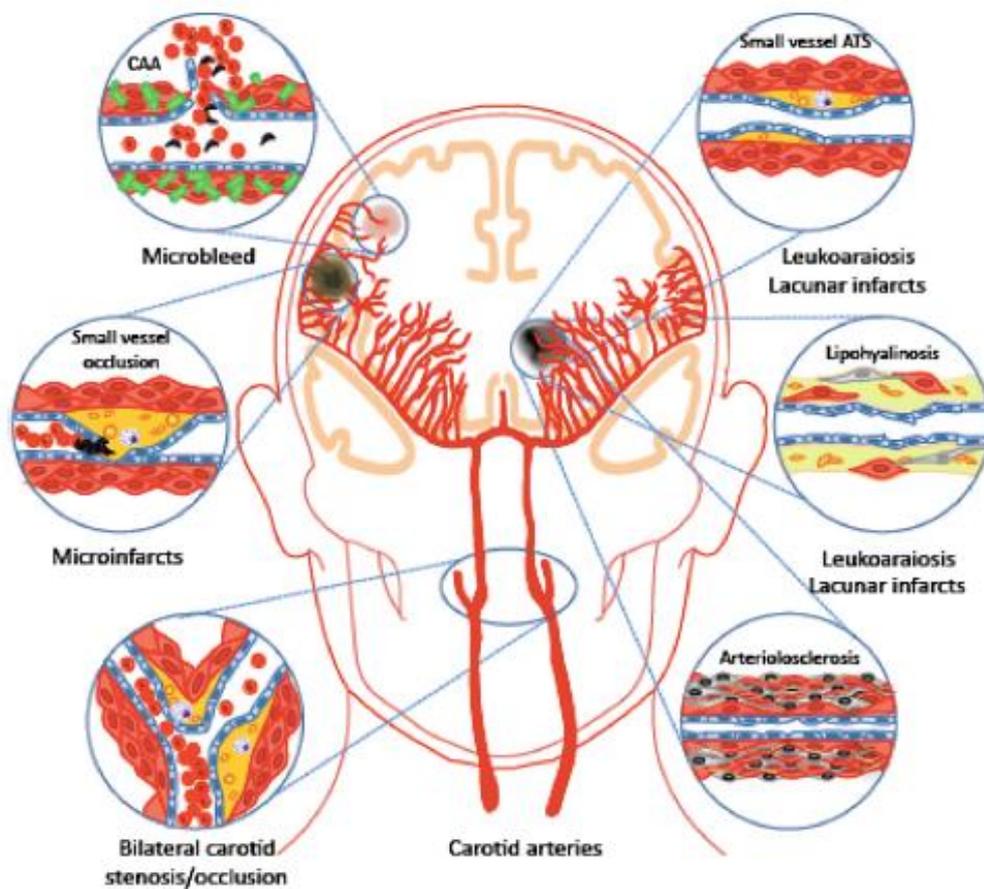


Figura 1. Lesiones vasculares cerebrales responsables de deterioro cognitivo vascular. Tomado de Iadecola, *Neuron* 2013

1.1.3. Importancia del diagnóstico precoz del deterioro cognitivo

Las enfermedades neurodegenerativas en general y el deterioro cognitivo en particular, presentan una larga fase presintomática. La búsqueda de marcadores de la enfermedad en esta fase preclínica es fundamental para la detección de sujetos en riesgo, con el fin de poder ofrecerles un adecuado abordaje terapéutico, ahondar en el estudio de los mecanismos fisiopatológicos asociados a la enfermedad, así como para ensayar la eficacia de nuevas terapias.

Es conocido que la EA se inicia décadas antes de su presentación clínica, con una progresión asintomática, en la que múltiples sistemas, vías y mecanismos moleculares interactúan. El depósito de las proteínas beta-amiloide y Tau, por un lado, así como

mecanismos inflamatorios, de apoptosis, daño oxidativo y respuesta al estrés, contribuyen al desarrollo de la etapa prodrómica de la enfermedad. En las últimas décadas se han ensayado múltiples fármacos en la EA, como algunos dirigidos a reducir los depósitos de proteína beta-amiloide y Tau, y otros enfocados en la neuroinflamación²²; sin embargo, a día de hoy, no disponemos de ningún medicamento modificador de la enfermedad.

El reto actual es diagnosticar el deterioro cognitivo debido a la EA en su fase preclínica. La combinación de biomarcadores clínicos, de líquido cefalorraquídeo (LCR) y de neuroimagen se ha investigado exhaustivamente durante varios años, pudiendo proporcionar una mayor precisión diagnóstica.^{23,24} Estos biomarcadores se describirán con más detalle en el apartado 3.3 de la presente tesis.

Los factores influyentes en la progresión a demencia se pueden clasificar en dos grupos: (1) factores de riesgo no modificables, como la edad y la genética y (2) factores de riesgo modificables, tales como factores de riesgo vascular, estilos de vida y medioambiente²⁵. En un metaanálisis reciente y en varios estudios epidemiológicos, los autores revelaron varios factores de riesgo modificables como la depresión, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, diabetes, inactividad física, tabaquismo, y bajo nivel educativo que pueden aumentar el riesgo de desarrollo de DCL y demencia.²⁶⁻³¹ El interés principal está en la posibilidad de impactar en el retraso del inicio de un deterioro cognitivo clínico mediante el asesoramiento e intervención de los sujetos en riesgo, mediante la adherencia a una dieta mediterránea, programas de ejercicio físico o de entrenamiento cognitivo. Entre estos estudios, FINGER³² mostró que un enfoque multifactorial dirigido a varios factores de riesgo vascular y relacionados con el estilo de vida en ancianos con riesgo de demencia podía preservar o incluso mejorar el funcionamiento cognitivo.

1.2 DAÑO VASCULAR Y DETERIORO COGNITIVO

Estudios epidemiológicos, clínico-patológicos y en animales de experimentación muestran que las alteraciones vasculares sistémicas y la enfermedad cerebrovascular contribuyen al deterioro cognitivo¹⁹. La patología vascular cerebral incluye factores anatómicos y hemodinámicos, como son la aterosclerosis, rigidez arterial, disfunción endotelial y alteración de la autorregulación cerebral.

Existen estudios in vitro que han revelado que la sinergia existente entre las neuronas, la glía y el endotelio (la llamada unidad neurovascular) contribuye a que las alteraciones en los vasos sanguíneos cerebrales participen en la disfunción neuronal que subyace al deterioro cognitivo y a la EA³³. En primer término, los factores de riesgo vascular conducen a la disfunción endotelial y a la alteración de la autorregulación. Esta disfunción neurovascular, parcialmente mediada por el estrés oxidativo y el déficit de óxido nítrico, reduce el flujo sanguíneo cerebral resultando en hipoperfusión e hipoxia del tejido. La hipoperfusión cerebral crónica incrementa la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), con extravasación de proteínas plasmáticas incluyendo el fibrinógeno. El fibrinógeno activa CD11b y los receptores tipo Toll (TLR) produciendo especies reactivas de oxígeno (ROS), citoquinas proinflamatorias y metaloproteinasas de la matriz. La inflamación agrava la ruptura de la BHE e induce la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales, que fomentan la adhesión plaquetaria y leucocitaria, conduciendo finalmente a la oclusión microvascular que produce la hipoxia del tejido y estrés oxidativo, los cuales dañan los oligodendrocitos y células vasculares. Este proceso conduce a una desmielinización e intento de re-mielinización, lo cual agrava aún más el estrés oxidativo provocando un círculo que perpetúa el proceso patogénico y exacerba el daño del tejido, produciendo daño en la sustancia blanca (leucoaraiosis) (Figura 2).

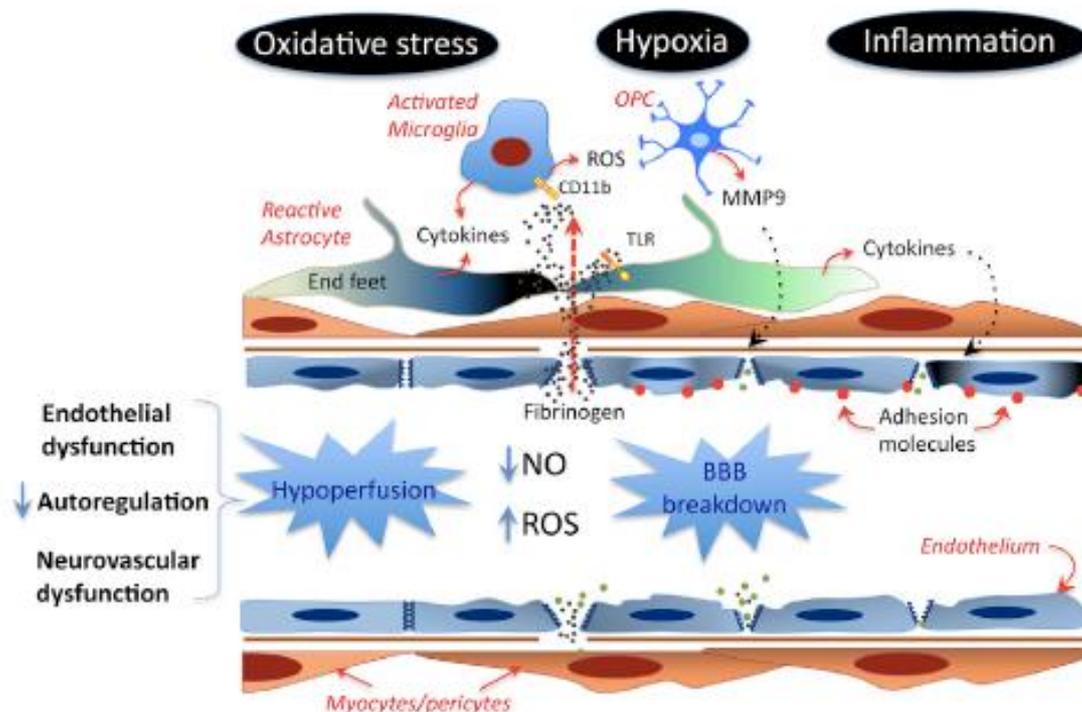


Figura 2. Mecanismo de daño vascular inducido por factores de riesgo. Obtenido de Iadecola 2013.

La evidencia de que las intervenciones que mejoran la función vascular atenúan la patología de la EA ha promovido la investigación acerca del papel de la enfermedad vascular en el desarrollo de dicha enfermedad^{34 35}. Los estudios neuropatológicos de pacientes con EA mostraron una considerable patología microvascular asociada, presente en el 60-90% de los pacientes³⁶, incluyendo lesiones en la sustancia blanca, micro infartos, hemorragias y degeneración microvascular. Diferentes estudios de biopsias cerebrales de tejido cortical en sujetos con EA han mostrado enfermedad vascular cerebral de pequeño vaso y alteración de la barrera hematoencefálica, como adelgazamiento del endotelio, pérdida de mitocondrias y engrosamiento de las membranas basales, que aumentan la acumulación focal de péptidos β amiloide.^{35,37-39} También es conocido que, ante la coexistencia de patología tipo Alzheimer y lesiones

cerebrovasculares, se requiere menor carga de patología de EA para producir el mismo grado de demencia.³⁵

En los últimos años hay un interés creciente por el estudio de la relación entre la aterosclerosis cérvico-cerebral de gran vaso y el desarrollo de deterioro cognitivo. En general, la aterosclerosis extracraneal ha sido más estudiada que la intracraneal.

La presencia de aterosclerosis extracraneal, fundamentalmente marcadores como la estenosis de las arterias carótidas internas a nivel cervical o incluso fases más precoces de la aterosclerosis carotídea como el aumento de grosor intima media (GIM) o la presencia de placas carotídeas^{27,40-42} y su relación con la cognición han sido estudiado en múltiples estudios⁴³⁻⁴⁶, tanto en EA como demencia vascular⁴⁷⁻⁴⁹. En la fase transversal del estudio poblacional Barcelona-AsIA (Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis Study), en el que se enmarca la presente tesis, se determinó que la presencia de placas carotídeas se asociaba con un peor rendimiento cognitivo en los tres dominios cognitivos evaluados (habilidades visuoespaciales y velocidad, memoria verbal y fluencia), en una muestra de 747 sujetos libres de demencia⁴². En un estudio longitudinal⁵⁰ incluyendo 406 sujetos con DCL, un 26% evolucionaron a demencia tras un año de seguimiento, y los principales predictores fueron el GIM carotídeo, la existencia de placas carotídeas y la alteración de la reserva hemodinámica cerebral (test de apnea). En un subestudio del estudio poblacional Rotterdam incluyendo 2364 sujetos sanos, se observó que la presencia de calcificación arterial extracraneal carotídea evaluada mediante tomografía computarizada, se asoció a mayor riesgo de desarrollar demencia tras 6 años de seguimiento⁴⁷. En un metanálisis reciente⁵¹ incluyendo 13 artículos y más de 8500 sujetos se concluye que la presencia de aterosclerosis se asocia al diagnóstico de EA. Sin embargo, en este metanálisis se incluyen artículos con diferente metodología para evaluar la aterosclerosis (estudios

autópsicos evaluando aterosclerosis del polígono de Willis, medición GIM y placas carotídeas por eco-Doppler, medición de calcificación arterial en TAC), por lo que la extracción de conclusiones es limitada.

La relación entre la aterosclerosis intracraneal de gran vaso y el deterioro cognitivo ha sido objeto de estudio en los últimos años mediante técnicas no invasivas. Zhu et al desarrollaron un estudio longitudinal en China incluyendo a 423 pacientes con DCL en los que se evaluó la existencia de estenosis arteriales intracraneales mediante angioTAC al inicio del estudio; tras 4 años de seguimiento, 116 (27.4%) pacientes desarrollaron EA, revelándose la presencia de estenosis intracraneales como un factor de riesgo independiente para la conversión a demencia⁵². Dos estudios transversales también estudiaron la asociación de la aterosclerosis intracraneal con DCL/demencia^{53,54}. Hilal et al estudiaron mediante angio-Resonancia Magnética a 424 pacientes atendidos en una unidad de memoria en Singapur (de los cuales 107 tenían DCL no vascular, 70 DCL vascular, 121 EA, 30 demencia vascular y 97 sin deterioro cognitivo) y objetivan que la presencia de estenosis intracraneales se asociaba de forma independiente (tras ajustar por factores de riesgo vascular y marcadores radiológicos en RM, como leucoaraiosis y lesiones isquémicas silentes) con el diagnóstico de deterioro cognitivo vascular y demencia⁵³. Dentro del estudio poblacional y multiétnico ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)⁵⁴, se realizó un subestudio transversal en 1774 sujetos (34.5% con DCL y 4.8% con demencia) utilizando resonancia magnética de alta resolución (HRMR) para evaluar la existencia de placas de ateroma y estenosis en las grandes arterias intracraneales. La existencia de al menos una estenosis intracraneal mayor del 50%, la existencia de placas en la arteria cerebral anterior y la existencia de placas en más de un territorio, se asociaron de forma independiente al diagnóstico demencia.

Por otro lado, el índice de pulsatilidad (IP) evaluado por Doppler transcraneal, medida

de resistencia vascular cerebral y marcador indirecto de enfermedad de pequeño vaso o leucoaraiosis⁵⁵⁻⁵⁹, también parece tener una relación con el riesgo de desarrollo de deterioro cognitivo.⁶⁰⁻⁶⁴ En comparación con personas mayores con una función cognitiva normal o con DCL, los pacientes con EA mostraron IP significativamente mayores y velocidades de flujo significativamente más bajas en las arterias intracraneales⁶⁰⁻⁶³. Ambos parámetros se asociaron estrechamente con el diagnóstico clínico de EA.⁶⁴ En un metaanálisis, se observaron mayores IP en sujetos con demencia frente a controles, siendo mayores los IP en la demencia vascular comparada con la EA⁶⁵. En la fase transversal del estudio poblacional Barcelona-AsIA (Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis Study), se determinó que un mayor índice de pulsatilidad medido en la arteria cerebral media se asoció a peor rendimiento cognitivo en habilidades visoespaciales y de velocidad, en una muestra de 747 sujetos libres de demencia⁴². En un subgrupo de 95 sujetos del mismo proyecto estudiados con Resonancia Magnética de 3T incluyendo evaluación DTI (diffusion tensor imaging) y tractografía, el índice de pulsatilidad aumentado se asoció a desintegración de la sustancia blanca en algunos tractos y a peor rendimiento cognitivo en atención, velocidad y habilidades visoespaciales⁶⁶. La mayoría de los trabajos reseñados que evalúan la relación de la aterosclerosis cérico-cerebral subclínica y el índice de pulsatilidad con la cognición tienen un diseño transversal, limitando por tanto la extracción de conclusiones. La presente tesis pretende contribuir a la literatura estudiando dichos factores en un estudio longitudinal de base poblacional.

1.3. FASE PRODRÓMICA Y BIOMARCADORES EN EL DETERIORO COGNITIVO

Los cambios neuropatológicos en las enfermedades neurodegenerativas comienzan muchos años antes de que aparezcan los síntomas, en la llamada fase prodrómica. Conocer esta fase de la enfermedad es fundamental para profundizar en los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad, que nos pueden conducir al desarrollo

de nuevas estrategias terapéuticas que curen o, al menos, frenen la progresión de la patología. Esta fase prodrómica ha sido muy estudiada en las últimas décadas en patologías como la EA^{10,67,68}, y, en menor medida, en la DLB. En los siguientes apartados revisaremos los biomarcadores clínicos, moleculares, genéticos, de LCR y de neuroimagen descritos en los últimos años en la EA y la DLB.

1.3.1 Biomarcadores clínicos, moleculares y genéticos

El deterioro cognitivo es el síntoma inicial que nos hace sospechar el inicio clínico de la EA o de la DLB, en la mayoría de casos. Sin embargo, existen algunos **biomarcadores clínicos** diferentes al deterioro cognitivo que también nos pueden indicar el inicio de este tipo de patologías. En la EA no se han descrito signos clínicos específicos de EA prodrómica; sin embargo, el trastorno de la conducta del sueño REM (TCSR) y la hiposmia se han postulado como marcadores clínicos no cognitivos precoces en la DLB, que a menudo preceden el inicio del deterioro cognitivo en años o incluso décadas⁶⁹. Schenck et al describieron que un 81% de pacientes con TCSR desarrollaron en el seguimiento parkinsonismo o demencia⁷⁰. En la misma línea, Iranzo et al mostraron que 20 de 44 pacientes diagnosticados de TCSR idiopática desarrollaron un trastorno neurológico con un intervalo medio de 11 años de seguimiento⁷¹. En un estudio prospectivo de pacientes con TCSR confirmada por polisomnografía la disfunción olfatoria se asoció con un riesgo 7.3 veces mayor de desarrollar DLB dentro de los 5 años de seguimiento.⁷²

La identificación de **marcadores moleculares** en tejidos periféricos ha avanzado con importantes resultados en los últimos años, en patologías como la enfermedad de Parkinson o la DLB. Diversos estudios se han centrado en la presencia de alfa sinucleína fosforilada, el rasgo neuropatológico característico de las sinucleinopatías, en diferentes tejidos corporales. Tras descubrir en estudios post mortem que los depósitos anormales

de alfa-sinucleína no se encuentran únicamente en el sistema nervioso central sino también en el sistema nervioso periférico autonómico de los pacientes con enfermedad de Parkinson⁷³, se han realizado diversos estudios *in vivo* de cara a identificar alfa-sinucleína en los tejidos periféricos (piel, epitelio olfativo, intestino, glándulas salivares,...). Así, se han encontrado depósitos de alfa-sinucleína fosforilada en las fibras nerviosas dérmicas de pacientes con TCSR, considerado la fase prodrómica de las sinucleinopatías⁷⁴.

Desde el punto de vista **genético**, las mutaciones en los genes presenilina 1, presenilina 2 y proteína precursora de amiloide (APP) son la causa más frecuente de EA presenil. El principal gen de susceptibilidad de la EA de inicio es la variante alélica de la Apolipoproteína E (ApoE) 4⁷⁵. Los factores genéticos también pueden tener un efecto protector, como la variante ApoE2 y una rara variante en el gen APP que protege contra la EA⁷⁶. La mayoría de los casos de DLB ocurren esporádicamente, aunque las mutaciones del gen de la glucocerebrosidasa (GBA) han demostrado ser un factor de riesgo para la enfermedad⁷⁷. El gen GBA codifica una enzima lisosómica involucrada en el metabolismo de los glucoesfingolípidos complejos (OMIM 606463). La asociación de GBA y DLB está bien establecida, de manera que los pacientes con DLB tienen 8 veces más probabilidades de ser portadores de mutaciones GBA que los controles⁷⁸. Este riesgo es mayor que el demostrado para la EP⁷⁹, y parece asociarse con una edad más temprana al inicio, la gravedad y la progresión de la enfermedad.

1.3.2. Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR)

La determinación en el LCR de proteínas que se depositan a nivel cerebral en las enfermedades neurodegenerativas ha supuesto un cambio en el diagnóstico y tratamiento de estas patologías. En particular, en el caso de la EA, patología donde se lleva más camino recorrido en este sentido, la determinación de la proteína beta-

amiloide ($A\beta_{1-42}$), T-tau (Tau Total) y P-tau (Tau fosforilada) ²⁴ ha permitido detectar aquellos sujetos con un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad. En las fases más precoces y presintomáticas de la enfermedad ya se observa una disminución de $A\beta_{1-42}$ en el LCR⁸⁰⁻⁸² ⁸³ . La elevación de T-tau y P-tau aparece generalmente más tarde y se considera un marcador de neurodegeneración. En la actualidad, utilizamos la determinación de ambos biomarcadores en LCR (niveles aumentados de tau y niveles bajos de $A\beta_{1-42}$) para el diagnóstico de la EA, en particular en formas preseniles y atípicas de la enfermedad⁸⁴. Además, también aumenta significativamente la especificidad para el diagnóstico de un estado presintomático de EA^{85,86}.

En cuanto a la DLB, el valor discriminativo de la alfa sinucleína total (t- α -syn) en el LCR se ha abordado en múltiples estudios, con resultados contradictorios. A pesar de que algunos estudios han demostrado que los niveles de LCR de t- α -syn están disminuidos en pacientes con EP, enfermedad de Parkinson demencia (EPD) o DLB, en comparación con los controles o pacientes con EA, otros estudios demostraron un aumento de los niveles o no encontraron diferencias entre los grupos⁸⁷⁻⁸⁹ . Los oligómeros solubles de α -syn podrían ser más útiles, aunque aún no se ha aprobado la medición como biomarcador en la práctica clínica ^{90,91} .

1.3.3. Biomarcadores de neuroimagen

En los últimos años también se ha producido un gran desarrollo de las técnicas de neuroimagen, tanto funcional como estructural, y en su aplicación a las enfermedades neurodegenerativas en general y al deterioro cognitivo en particular.

Biomarcadores de imagen funcional

En la EA es importante tener en cuenta que hay marcadores de amiloidopatía (beta-amiloide) y de neurodegeneración (tau).

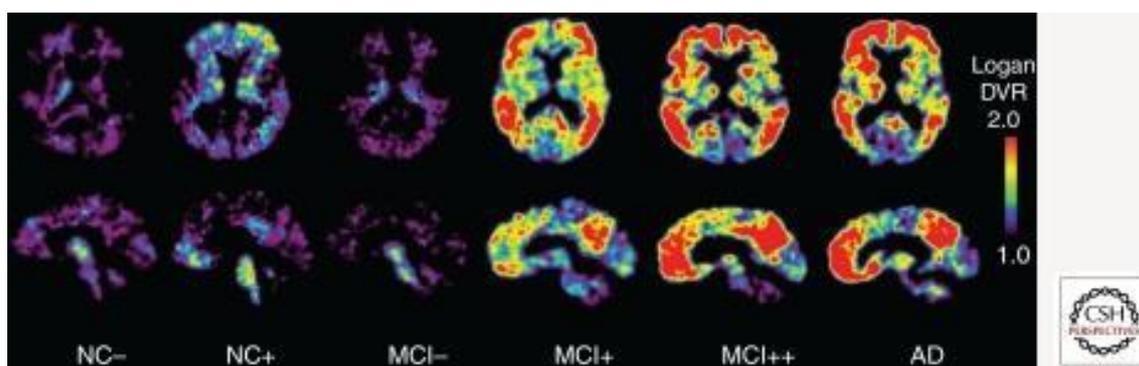


Figura 3. Imágenes de PiB PET de un sujeto control, DCL y paciente diagnosticado de EA mostrando la deposición de beta amiloide, Obtenido de Keith A Johnson 2012.

Los marcadores de imagen fisiopatológicos de la EA son los que indican la presencia específica de patología $A\beta_{1-42}$. El desarrollo de la tomografía por emisión de positrones (PET) de amiloide tiene una alta especificidad para la detección de placas amiloides en la EA mostrando una concordancia del 80-90% con los estudios en LCR. La mayoría de los controles sin demencia no muestran evidencia de deposición de β -amiloide (NC-), aunque aproximadamente un 25% de los controles presenta un PET patológico (NC+) ⁹²⁻⁹⁶. La mayoría de los pacientes con DCL muestran un depósito de amiloide- β moderado (MCI+) o severo (MCI++), pero hasta 40-50% de DCL no muestran evidencia de patología β -amiloide (MCI-). La gran mayoría de los pacientes con EA diagnosticados clínicamente muestran depósitos extensos de β -amiloide ⁹⁷. Datos recientes indican que los individuos sanos con biomarcadores anormales del LCR y depósitos de amiloide en PET desarrollan EA en una mayor proporción ⁹⁸⁻¹⁰².

Por otro lado, el hipometabolismo temporoparietal y precuneus ¹⁰³ medido mediante PET con fluorodeoxiglucosa (FDG) ¹⁰⁴ es útil como marcador de neurodegeneración en

la EA, que permite distinguir pacientes con EA de controles sanos con un 99% de sensibilidad y 98% de especificidad. De todas formas, la especificidad de la predicción de la conversión de DCL a EA usando PET-FDG es variable y controvertida, y son varios los estudios que han mostrado una especificidad relativamente baja¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

El hipometabolismo occipital en FDG-PET se correlaciona con la neuropatología en el córtex visual en la DLB¹⁰⁸ y un pequeño estudio confirmado por autopsia sugirió que esto podría distinguir DLB de EA con alta precisión¹⁰⁹. Estudios más grandes, en fases tempranas de la enfermedad, sugieren sensibilidad (70%) y especificidad (74%) ligeramente por debajo de lo necesario para considerarse un biomarcador clínicamente útil.

Biomarcadores de imagen estructural

El marcador estructural más estudiado es la atrofia cerebral (disminución de volumen), y en concreto la atrofia del hipocampo evaluada mediante RM en el caso de la EA, la cual es claramente detectable antes de los primeros signos clínicos, pudiendo ser un potencial marcador subrogado de la distribución de ovillos neurofibrilares¹¹⁰. Así, la atrofia es más precoz, especialmente en el lóbulo temporal, en ancianos cognitivamente intactos cuando presentan una disminución de A β 1-42 positivo en LCR¹¹¹. La disminución del volumen de la corteza entorrinal se demostró que precede en 4 años al deterioro cognitivo significativo en ancianos cognitivamente intactos¹¹². En cambio, en la DLB encontraremos preservación relativa de las estructuras del lóbulo temporal medial en la RM y, sin embargo, volúmenes de sustancia gris reducidos de la ínsula bilateral y corteza cingulada anterior^{113,114}, y adelgazamiento de la corteza orbitofrontal^{115,116}. Las líneas de investigación futuras parecen centrarse en los estudios longitudinales de imágenes multimodales con validación post mortem del diagnóstico para desarrollar y luego validar criterios para DLB prodrómico¹¹⁷.

Por otro lado, la enfermedad cerebral de pequeño vaso, entidad que incluye la leucoaraiosis, los microsangrados o los infartos lacunares silentes, ha sido extensamente estudiada mediante RM. Estos marcadores son considerados como predictores de imagen estructural de deterioro cognitivo en algunos estudios longitudinales^{118,119}.

Estos resultados apoyan la hipótesis de que los cambios tempranos en los marcadores de imagen podrían representar un buen biomarcador de la etapa preclínica en el deterioro cognitivo¹²⁰. Sin embargo, estos biomarcadores requieren de tiempos de adquisición relativamente largos, con elevado coste y una mano de obra laboriosa para su medición, lo cual limita la utilidad práctica de algunos de estos métodos para cohortes más grandes y estudios poblacionales¹²¹.

1.4 PAPEL DE LA ULTRASONOGRAFÍA TRANSCRANEAL EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y DETERIORO COGNITIVO

La ultrasonografía o sonografía transcraneal (englobada en el término neurosonología) es una técnica no invasiva que permite, por un lado, estudiar la función y estructura vascular cerebral y por otro, el parénquima. La Ecografía-Doppler (Duplex-color) de troncos supraaórticos y transcraneal nos permite obtener información acerca de la presencia de aterosclerosis de gran vaso, evaluación del flujo sanguíneo cerebral, de la reserva hemodinámica y de la rigidez arterial. Por otra parte, la ecografía transcraneal permite el estudio del parénquima cerebral para la evaluación de estructuras cerebrales profundas como la sustancia nigra (SN), el tercer ventrículo, los ventrículos laterales (VL) o los núcleos del rafe. Así, la ultrasonografía transcraneal ha demostrado su utilidad en los últimos años en el campo de las enfermedades neurodegenerativas¹²²⁻¹²⁴.

En cuanto al Doppler transcraneal y su papel en la cognición, se han realizado estudios de lateralidad hemisférica con medición del flujo sanguíneo en ambos hemisferios durante una tarea cognitiva (pensar palabras), objetivándose mayores velocidades medias durante la tarea en el lado dominante y presentando una buena correlación con el test de Wada¹²⁵ y con la RM funcional¹²⁶. También se han realizado algunos estudios de casos y controles, observándose en general un flujo sanguíneo cerebral reducido en pacientes con demencia respecto a los controles, sin poder distinguir entre los diferentes tipos de demencia (EA o demencia vascular)¹²⁷. Algunos trabajos han evaluado el tiempo de tránsito cerebral, definido como el tiempo de retraso en la llegada de un bolo de eco-contraste entre la arteria carótida interna y la vena yugular interna medido mediante eco-Doppler cervical. El tiempo de tránsito cerebral se ha encontrado aumentado en los pacientes con demencia¹²⁸. Además, estudios transversales han encontrado velocidades medias más bajas en las arterias intracraneales de pacientes con demencia comparados con controles^{60,61,63,65,129,130}. A su vez, en un subestudio longitudinal de la cohorte Rotterdam¹³¹, mostraron que aquellos sujetos con empeoramiento en el rendimiento cognitivo o demencia presentaban menores velocidades medias en la arteria cerebral media (ACM) en el estudio basal.

Por otra parte, los estudios de reserva hemodinámica cerebral (RHC) miden la capacidad que tienen las arteriolas intracraneales para mantener un flujo cerebral constante a pesar de las variaciones en la presión arterial. De forma indirecta, puede medirse la vasorreactividad cerebral mediante pruebas de carbógeno, acetazolamida o test de apnea. Existen estudios casos-control que mostraron menor reserva hemodinámica en pacientes con demencia respecto a controles, sin existir claras diferencias entre EA y demencia vascular^{63,132-135}. Algunos estudios con pruebas farmacológicas utilizando galantamina y donepezilo, con tamaños muestrales pequeños de alrededor de 20 participantes, mostraron mejoría de la reserva hemodinámica

cerebral tanto en EA como demencia vascular tras 4-5 semanas de tratamiento^{133,136}. Un estudio longitudinal que valoraba la progresión de DCL a demencia, mostró mayor progresión si la reserva hemodinámica cerebral estaba alterada y si además asociaban un GIM aumentado o presencia de placas carotídeas⁴³. A su vez, los pacientes con estenosis carotídea asintomática y RHC disminuida en el test de apnea tienen mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo en el seguimiento, con unas puntuaciones en el MMSSE peores tras 3 años de seguimiento, independiente de la edad, sexo y factores de riesgo vascular^{43,44,64}.

Finalmente, la medición del índice de pulsatilidad (IP) en las arterias intracraneales como marcador de rigidez arterial y de resistencia cerebrovascular ha sido evaluado en estudios transversales de cognición, tal y como se ha revisado anteriormente en el apartado “Daño vascular y deterioro cognitivo”.

Como se ha comentado en el apartado 3.2, en general existe un mayor número de estudios^{45,46,48,49} que relacionan la aterosclerosis carotídea (GIM aumentado, presencia de placas o estenosis) con el deterioro cognitivo. Sin embargo, no existen estudios longitudinales de base poblacional que evalúen la presencia de aterosclerosis intracraneal y la resistencia vascular cerebral (IP) con el desarrollo de deterioro cognitivo a largo plazo utilizando métodos ultrasonográficos.

El uso de la **ecografía transcraneal** en modo-B para el estudio del parénquima cerebral ha sido ampliamente aplicado en el campo de los trastornos del movimiento en las últimas décadas^{122,137}. Además, el diámetro del tercer ventrículo (IIIv) ha sido propuesto como marcador subrogado de atrofia cerebral¹³⁸, según resultados de estudios en enfermedades neurológicas, como la esclerosis múltiple o la parálisis supranuclear progresiva^{139,140}. La confirmación de este hallazgo sugiere que la ecografía transcraneal podría ser una herramienta de detección útil en el diagnóstico temprano de deterioro cognitivo¹³⁸. La hiperecogenicidad de la sustancia nigra (SN) medida mediante ecografía

transcraneal es un marcador precoz de EP detectable en el 90% de los pacientes. Sin embargo, la posible relación de la hiperecogenicidad de la SN en el diagnóstico de pacientes con deterioro cognitivo no está bien estudiada.^{141,142}

La realización de estudios prospectivos longitudinales es fundamental para evaluar las pruebas que mejor predicen la probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo. En resumen, en esta introducción hemos querido destacar la importancia del estudio de la fase prodrómica del deterioro cognitivo y la búsqueda de biomarcadores en dicha fase para la selección de sujetos en riesgo de presentar deterioro cognitivo, algo necesario para el desarrollo de terapias preventivas.

2.HIPÓTESIS

- Existen marcadores sonográficos, tanto vasculares como estructurales, que permiten identificar sujetos en riesgo de desarrollar deterioro cognitivo a largo plazo.
- La presencia de estenosis cérvico-cerebral y la resistencia vascular cerebral medida mediante el índice de pulsatilidad, se comportan como marcadores precoces del desarrollo de deterioro cognitivo a largo plazo.
- El diámetro del tercer ventrículo, marcador subrogado de atrofia cerebral, es un marcador precoz de deterioro cognitivo a largo plazo.
- La hiperecogenicidad de la SN podría ser un marcador de deterioro cognitivo, no evaluado previamente.

3.OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- Evaluar la presencia de aterosclerosis cérvico-cerebral asintomática y el índice de pulsatilidad de la ACM en la visita basal como predictores precoces de deterioro cognitivo incidente en la cohorte de base poblacional del estudio Barcelona-AsIA tras 7 años de seguimiento

OBJETIVOS SECUNDARIOS

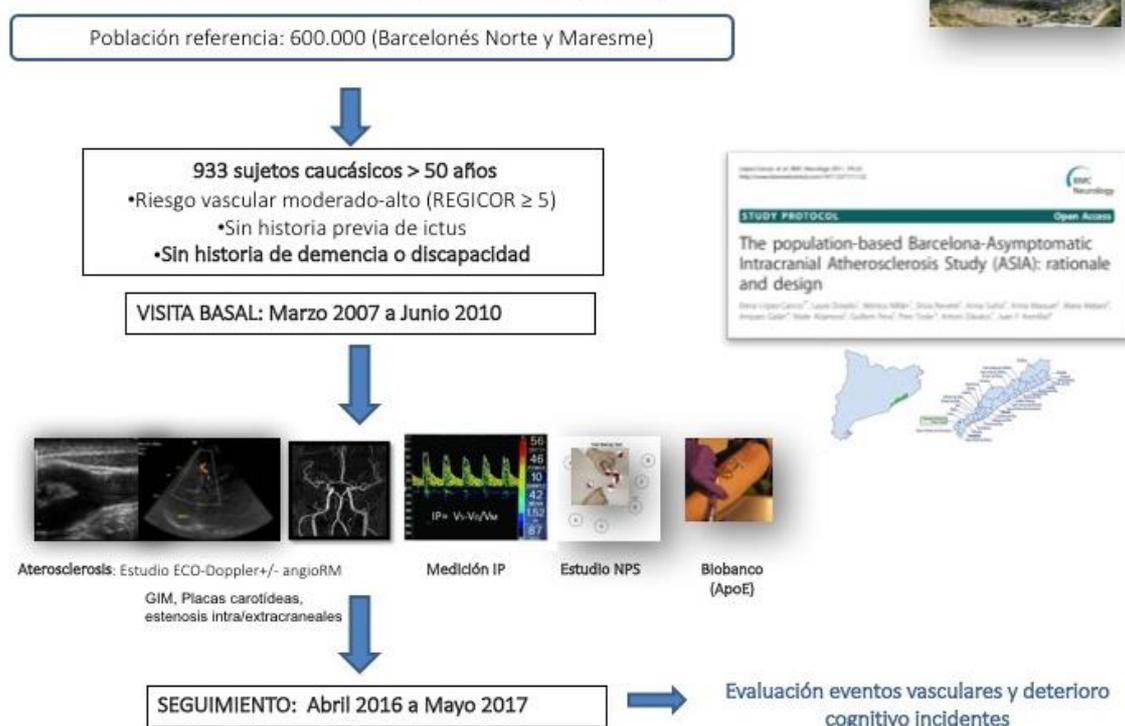
- Examinar el diámetro del tercer ventrículo y su asociación con el rendimiento cognitivo y el diagnóstico de deterioro cognitivo incidente en un subgrupo de pacientes del estudio Barcelona-AsIA.
- Examinar la hiperecogenicidad de la SN y su asociación con el diagnóstico de deterioro cognitivo en un subgrupo de pacientes del estudio Barcelona-AsIA.

4.METODOLOGÍA

4.1 Participantes y diseño del estudio

Los dos trabajos que constituyen esta tesis se realizaron entre marzo de 2007 y mayo de 2017 en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España, en el marco del estudio poblacional Barcelona-AsIA (Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis) ¹⁴³. El estudio AsIA es un estudio prospectivo y de base poblacional destinado a determinar la prevalencia de la aterosclerosis intracraneal asintomática, los factores de riesgo clínicos, moleculares y genéticos asociados, así como su impacto en el pronóstico, vascular y cognitivo. Las principales publicaciones generadas de esta cohorte resumen en la tabla 1. Las fases transversal y longitudinal del estudio se han desarrollado gracias a la financiación de dos proyectos FIS del Instituto de Salud Carlos III (PI07/0393, IP Dr JF Arenillas y PI15/00605, IP Dra E.López-Cancio). La medición de las variables de parénquima (III ventrículo, sustancia nigra, núcleos del rafe) se realizó gracias a la obtención de la doctoranda de una Beca de Talentos del IGTP (2016-2018).

Estudio AsIA: Estudio de base poblacional y prospectivo



En resumen, el estudio Barcelona-AsIA incluyó de marzo de 2007 a junio de 2010 una muestra aleatoria de 933 sujetos caucásicos mayores de 50 años con riesgo vascular moderado-alto evaluado mediante la escala de riesgo vascular REGICOR (REGICOR>5) y sin antecedentes de ictus, enfermedad coronaria, demencia o discapacidad grave. Al inicio, a los sujetos se les realizó una entrevista estructurada con recogida de variables clínicas y sociodemográficas, se realizó un estudio neurosonológico cervical y transcraneal completo para la evaluación de la aterosclerosis extra e intracraneal, y se extrajeron muestras sanguíneas (sangre total, suero y plasma) para la creación de un biobanco. Aquellos sujetos en los que se detectaron estenosis extra o intracraneales >50% en el estudio neurosonológico, se sometieron a una RM con angioRM. En la visita inicial, la mayoría de los sujetos (n=747) se sometieron a una evaluación cognitiva completa de una hora de duración.

Se realizó un seguimiento de la cohorte Barcelona-AsIA hasta mayo de 2017 para evaluar la incidencia de eventos vasculares a largo plazo o muerte vascular¹⁴⁴ así como para evaluar el deterioro cognitivo incidente, como será explicado más adelante.

Artículos del estudio Barcelona-AsIA	Resultados principales
The population-based Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis Study (ASIA): rationale and design. BMC Neurology 2011	Publicación del protocolo y diseño del estudio, en sus fases transversal y longitudinal
The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis (AsIA) study: prevalence and risk factors. Atherosclerosis 2012	La prevalencia de aterosclerosis intracraneal asintomática en la población estudiada fue del 8.6% (3.3% estenosis moderadas-graves). Los factores de riesgo asociados de forma independiente con la aterosclerosis intracraneal fueron la edad, la hipertensión arterial y la diabetes.
Biological signatures of asymptomatic extra- and intracranial atherosclerosis: the Barcelona-AsIA (Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis) study. Stroke 2012	El síndrome metabólico y la resistencia insulínica (HOMA index) emergieron como marcadores independientes de la presencia de aterosclerosis intracraneal más grave. La resistina se asoció a la presencia de aterosclerosis combinada extra-intracraneal y el ADMA con la presencia de estenosis intracraneales

Cognitive patterns in relation to biomarkers of cerebrovascular disease and vascular risk factors. Cerebrovasc Dis 2013	En la visita basal, la PCR se asoció a peor rendimiento cognitivo en fluencia verbal, la resistencia insulínica con peor rendimiento en habilidades visuoespaciales/velocidad y el ADMA con peor rendimiento cognitivo en memoria verbal.
Asymptomatic cervicocerebral atherosclerosis, intracranial vascular resistance and cognition: The AsIA-Neuropsychology Study. Atherosclerosis 2013	En la visita basal, la existencia de placas carotídeas y el índice de pulsatilidad se asociaron de forma independiente con un bajo rendimiento cognitivo.
Diffusion tensor imaging,intracranial vascular resistance and cognition in middle-aged asymptomatic subjects. Cerebrovasc Disease. 2014	El índice de pulsatilidad alterado se asoció con la desintegración de la sustancia blanca en algunos tractos y con bajo rendimiento cognitivo en
The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis study: Subclinical intracranial atherosclerosis as predictor of long-term vascular events. Atherosclerosis 2019	La aterosclerosis intracraneal asintomática se asocia de forma independiente con la incidencia de futuros eventos vasculares en nuestra población.

Tabla 1. Estudios publicados relacionados con el Estudio poblacional AsIA.

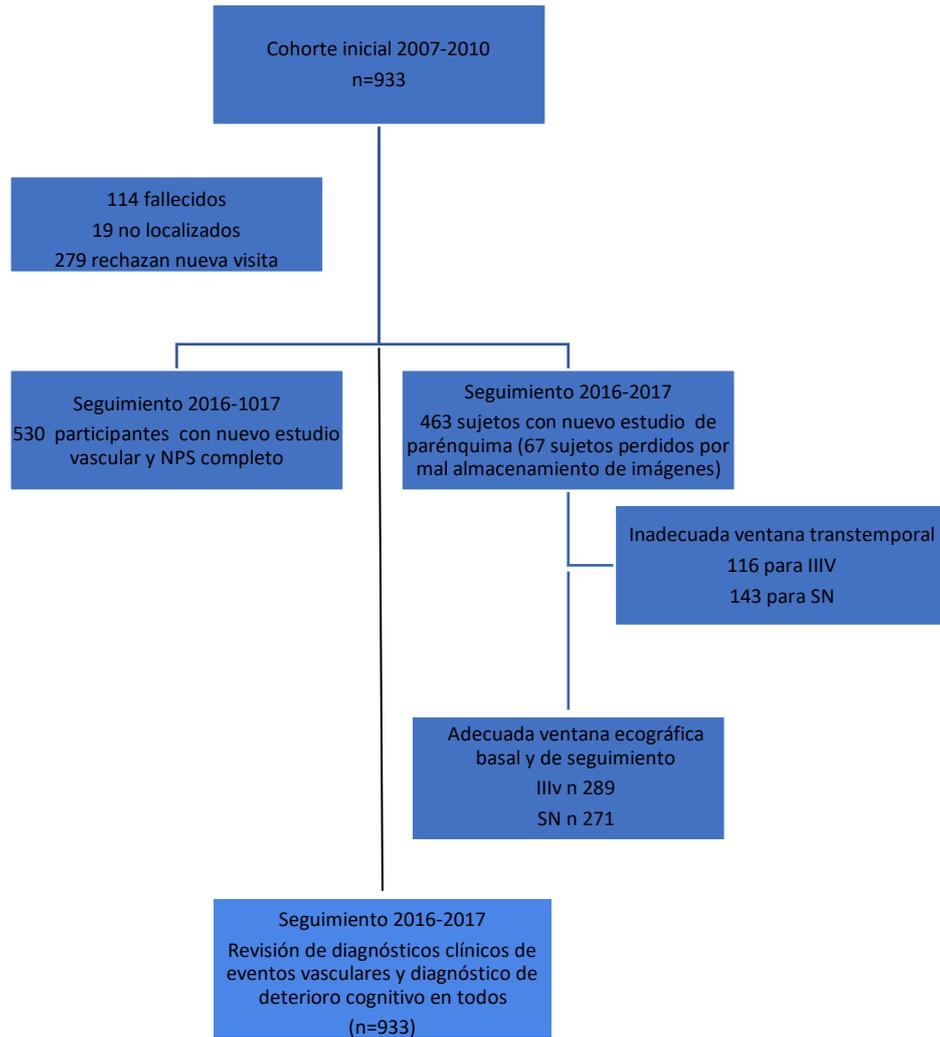


Diagrama de flujo de los participantes en los trabajos presentados

Ambos estudios fueron aprobados por el Comité de Ética de nuestra institución (Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Barcelona) y todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito para participar.

- En el primer trabajo (ANEXO 1), donde evaluamos la relación entre la aterosclerosis cérico-cerebral y el índice de pulsatilidad medido en la ACM con el desarrollo de deterioro cognitivo incidente, se ha incluido toda la población de estudio (n=933).
- En el segundo trabajo (ANEXO 2), que tiene como objetivo estudiar marcadores neurosonológicos de parénquima (diámetro del tercer ventrículo e hiperecogenicidad de la SN), se han incluido aquellos sujetos del estudio AsIA que

se sometieron a las dos visitas presenciales (basal y seguimiento), y que tenían un estudio neurosonológico y neuropsicológico completos en cada visita, y de los cuales disponíamos imágenes ecográficas de calidad adecuada para la medición de las estructuras mesencefálicas y ventriculares (n=289)

4.2 Evaluación neuropsicológica en visita basal

Todos los participantes se sometieron a una evaluación neuropsicológica extensa, que incluyó diferentes pruebas en cuatro dominios cognitivos principales: memoria verbal, habilidades visuoespaciales y memoria visual, velocidad y fluencia verbal.

Dominio	Pruebas cognitivas
1. Memoria verbal	Lista de palabras I (WMS-III) Lista de palabras II (WMS-III)
2. Visuoconstructivo y memoria visual	Dibujos I (WMS-III) Dibujos II (WMS-III) Dibujos copia (WMS-III)
3. Velocidad	TMT-A Grooved Pegboard Clave de números (WAIS-III)
4. Fluencia verbal	Fluencia fonética (p) Fluencia semántica (animales) <i>BNT (15 ítems)</i>

Tabla 2. Dominios y tests neuropsicológicos evaluados en el estudio AsIA

Las pruebas neuropsicológicas realizadas para evaluar cada dominio se muestran en la tabla 2. La memoria verbal se evaluó mediante la subprueba de Aprendizaje de Lista de Palabras de la Escala de Memoria de Wechsler(WMS-III) ¹⁴⁵, puntuaciones inmediatas y diferidas; Las habilidades visuoespaciales y la memoria visual se evaluaron mediante varias subpruebas del WMS-III¹⁴⁶ (subpruebas de Reproducción Visual I-Inmediata y II-

Retrasada y Copia de Reproducción Visual); la velocidad se evaluó con la parte A de Trail Making Test (TMT-A) ¹⁴⁷, Grooved Pegboard Test (GPT) ¹⁴⁸ y con la subprueba del símbolo de dígitos de la escala de inteligencia del adulto de Wechsler– Tercera Edición (WAIS – III) ¹⁴⁹; finalmente, la fluencia verbal y el lenguaje se evaluaron mediante la fluidez fonológica (letra P en 1 minuto), la fluidez semántica (animales en 1 minuto) ¹⁵⁰ y la forma abreviada de la Prueba de nominación de Boston (BNT 15 elementos) ¹⁵¹ para evaluar la capacidad de denominación por confrontación visual.

El Mini-Mental State examination (MMSE) se usó como medida de la función cognitiva global ¹⁵² El paciente y/o su familia registraron las quejas cognitivas subjetivas con la ayuda de un neuropsicólogo recogiendo los datos mediante la versión corta del cuestionario del informador en español sobre el declive cognitivo en los ancianos (S-IQCODE) ¹⁵³. También se aplicó la Escala de Depresión Geriátrica (GDS) ¹⁵⁴. Las pruebas fueron administradas por neuropsicólogos entrenados ciegos a los datos clínicos en una única sesión de 1 hora el mismo día del examen neurosonológico.

4.3 Estudio ultrasonográfico

Vascular

Dos neurólogos experimentados utilizaron un equipo de General Electric Vivid / Pro (Horten, Noruega) para realizar todos los exámenes de ultrasonografía cervical y transcraneal en el mismo laboratorio.

Las placas carotídeas se definieron en modo B como la presencia de cualquier estructura focal que invade la luz arterial de al menos 0,5 mm y / o un grosor > 1,5 mm del grosor de la íntima media en la arteria carótida común, bifurcación, carótida interna o externa. El grosor íntima-media se midió en una vista longitudinal en ambas arterias carótidas comunes, en regiones libres de placa con un mínimo de 10 mm de longitud y en la pared más alejada. La medición se realizó con un sistema automatizado en una

estación de trabajo (Echo-Pac Dimensión, General Electric), tomando la media de 150-200 mediciones en cada lado. El diagnóstico de estenosis carotídea e intracraneal >50% se basó en los criterios pico-sistólicos publicados previamente¹⁵⁵, y estos sujetos fueron sometidos también a una angioresonancia magnética.

El índice de pulsatilidad (IP) se evaluó en el segmento M1 de ambas arterias cerebrales medias (ACM). El espectro de la ACM se registró colocando el volumen de la muestra a lo largo del segmento M1 a una profundidad de 45-50 mm y aplicando la corrección del ángulo. El IP se calculó posteriormente en la estación de trabajo mediante un método semiautomático. El valor medio del IP en ambos lados se empleó para el análisis de datos.

Parénquima

La sonografía transcraneal (STC) para evaluar el parénquima cerebral se realizó en todos los participantes utilizando un transductor de 2,5 MHz (equipo General Electric Vivid/Pro (Horten, Noruega) por dos experimentados examinadores de ultrasonografía. La profundidad de penetración fue de 14 cm y el rango dinámico fue de 45–55 db. El examen se realizó desde ambos lados utilizando la ventana temporal para evaluar los planos mesencefálico y talámico. Las imágenes basales del parénquima fueron obtenidas mediante la eliminación de las estructuras vasculares del polígono de Willis en el plano mesencefálico y talámico, y se almacenaron digitalmente para una evaluación adicional posterior (estación de trabajo EchoPAC, GE Healthcare). Las imágenes almacenadas digitalmente fueron evaluadas por un ecografista experimentado ciego a las pruebas neuropsicológicas. Se evaluaron los siguientes parámetros ecográficos (Figura 3): diámetro del tercer ventrículo (IIIv), tamaño del asta frontal de los ventrículos laterales, ecogenicidad de la SN y de los núcleos del rafe del tronco del encéfalo.

El IIIv se midió con el diámetro transversal mínimo en el plano talámico y el asta frontal derecha e izquierda de los ventrículos laterales se midieron en el mismo plano. El área de ecogenicidad de la SN se dibujó manualmente y se midió. Se definió hiperecogenicidad de la SN (SN+), utilizando los valores de corte habitualmente usados, como un área de señal ecogénica igual o mayor a 0.20 cm^2 ¹²². Las áreas de ecogenicidad de menos de 0.20 cm^2 se clasificaron como normoecogénicas (SN-). Si uno o ambos lados de la SN era hiperecogénico, la estructura se clasificó como SN+. La ecogenicidad de los núcleos del rafe del tronco encefálico se calificó como hipoecogénica cuando esta estructura de la línea media en el mesencéfalo estaba interrumpida o no era visible¹²³. Se consideró que era normoecogénico si la línea era continua y visible.

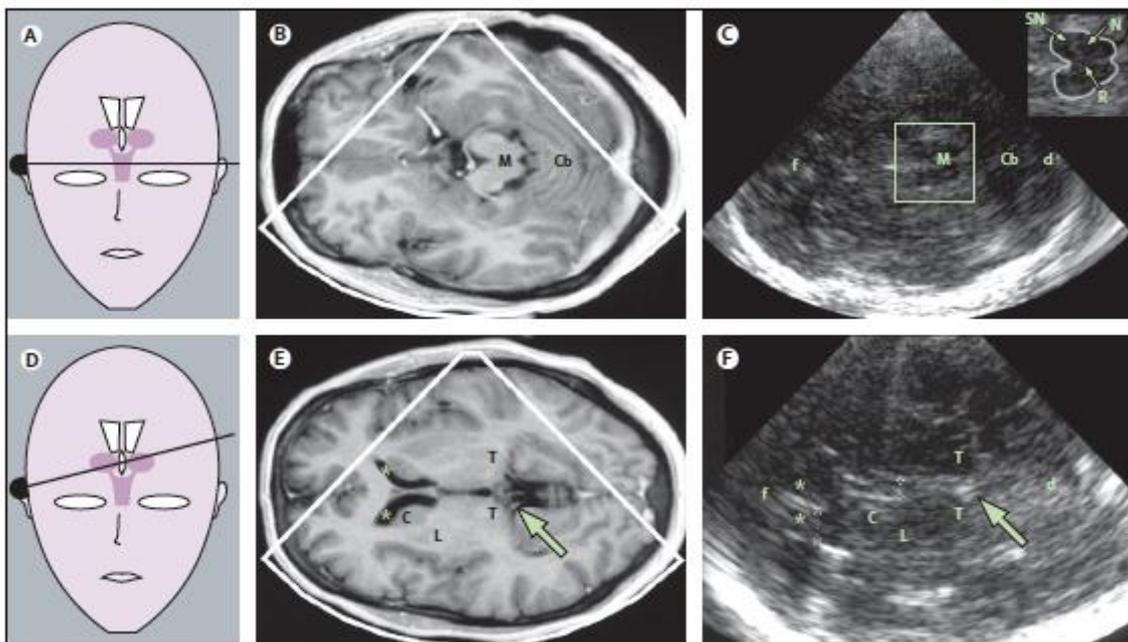


Figura 3. Imágenes de los planos de ultrasonografía explorados habitualmente en los trastornos del movimiento, obtenido de Berg. et al, Lancet Neurol,

Se excluyeron aquellos sujetos sin una ventana ósea acústica óptima que impidiera el análisis de al menos un parámetro del parénquima.

4.4 Seguimiento y definición del deterioro cognitivo

Entre abril de 2016 y mayo de 2017 se realizó un seguimiento. Se invitó a todos los participantes a realizar una nueva visita en persona, donde fueron evaluados por un neurólogo y un neuropsicólogo. Las quejas cognitivas subjetivas del participante y/o sus familiares fueron recogidas con la versión corta del Cuestionario de quejas subjetivas para informantes en español sobre el deterioro cognitivo en los ancianos¹⁵³. También se administró la Escala de depresión Geriátrica¹⁵⁴, mini-mental MMSE, y un estudio neuropsicológico completo (NPS) durante 1 h utilizando las mismas pruebas que en la visita basal (excepto el TMT-B). Se consideró "caso alerta" de deterioro cognitivo si había al menos uno de los siguientes: quejas cognitivas (del participante, familiares o ambos); una puntuación baja del MMSE ajustada por años de educación (por debajo de 20 en pacientes analfabetos o con estudios elementales, menos de 23 en pacientes con estudios primarios, por debajo de 26 si fue acompañado de quejas cognitivas o el neurólogo sospechaba de un deterioro cognitivo); una disminución de ≥ 5 puntos de MMSE desde la visita inicial o una disminución en el rendimiento de ≥ 1 prueba NPS desde la visita inicial (en aquellos que tenían un estudio NPS al inicio del estudio); o un diagnóstico de deterioro cognitivo en otro centro. Los "casos de alerta" positivos para deterioro cognitivo fueron posteriormente visitados por un neurólogo especializado en deterioro cognitivo, que conocía los exámenes neuropsicológicos completos al inicio y seguimiento, para adjudicar o excluir la alerta. En caso necesario, se realizaba un estudio complementario como la RM cerebral para caracterizar mejor el diagnóstico, siguiendo los procedimientos habituales de la práctica clínica habitual. Para evaluar la gravedad de los síntomas cognitivos, el neurólogo utilizó el Clinical Dementia Rating (puntuación CDR)¹⁵⁶.

El DCL se definió como un cambio en la cognición en comparación con el nivel anterior de la persona con preservación de la independencia en las habilidades funcionales y cuando existía un rendimiento igual o inferior -1,5 desviaciones estándar en al menos un dominio cognitivo, de acuerdo con la edad y el nivel educativo de los pacientes, siguiendo las recomendaciones de la National Institute on Aging-Alzheimer's Association⁴. La demencia se definió como aquel deterioro cognitivo suficientemente significativo como para producir una alteración en el funcionamiento social u ocupacional del paciente. Para la mayoría de los análisis, consideramos todos los casos de deterioro cognitivo incluyendo los pacientes con DCL y demencia en este grupo.

En los participantes que no pudieron acudir a la visita de seguimiento y en los fallecidos, se evaluó exhaustivamente el diagnóstico de demencia y DCL utilizando información de registros electrónicos de los centros de atención primaria, clínicas y registros hospitalarios. Dos investigadores revisaron los registros electrónicos del sistema primario de salud en busca de diagnóstico de demencia o deterioro cognitivo y se revisaron medicamentos específicos, diagnósticos y códigos específicos en los informes de alta hospitalaria. En casos de dudas sobre el diagnóstico, se comunicaron con la familia o residencia de ancianos por teléfono para confirmar o descartar el diagnóstico.

En base a las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas, también calculamos el índice de deterioro cognitivo global (GCII) ¹⁵⁷, como una medida global del deterioro cognitivo.

4.5 Análisis estadístico

En ambos trabajos de la presente tesis, los datos descriptivos demográficos, clínicos y sonográficos están expresados en medias y desviaciones estándar en casos de distribución normal, o de lo contrario en mediana y rango intercuartílico. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias (porcentajes).

En el trabajo 1 (anexo 1), las comparaciones bivariadas se realizaron utilizando la prueba t o la prueba U-Mann para variables cuantitativas y la prueba χ^2 para variables categóricas. Las características de los pacientes se compararon entre pacientes con y sin deterioro cognitivo en el seguimiento. El análisis de supervivencia para el deterioro cognitivo se realizó con curvas de Kaplan-Meier de acuerdo con la presencia / ausencia de estenosis cervico-cerebral (CCS) y ACM-PI > 1. Los modelos de regresión multivariada de Cox se usaron para comparar la probabilidad de tener deterioro cognitivo en el seguimiento, ajustando las covariables que se asociaron en el análisis univariado. En aquellos pacientes sin una fecha definida de diagnóstico, utilizamos la fecha de la revisión de la historia clínica. Los riesgos relativos (cocientes de riesgos) se calcularon con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%.

En el Trabajo 2 (Anexo 2), las comparaciones entre los grupos se realizaron con el test de Chi cuadrado, el test t de Student y el test t pareado, según corresponda. Las puntuaciones obtenidas en las diferentes pruebas neuropsicológicas se transformaron en puntuaciones z calculadas a partir de los datos de referencia de toda la población de ASIA con un estudio neuropsicológico basal (n = 747) y se ajustaron por edad y educación. Se consideró que una prueba estaba alterada si la z era igual o inferior a -1.5 desviaciones estándar. Si una de las pruebas de cada dominio estaba alterada, consideramos que el dominio estaba alterado. Para calcular el GCII, todas las variables neuropsicológicas, después de su estandarización utilizando la transformación z, se ajustaron para el signo según la dirección del rendimiento (con valores más altos que indican un mejor rendimiento para todas las variables) y se agregaron todas las variables

neuropsicológicas transformadas en z^{158} . Se utilizó una regresión logística básica para comparar la probabilidad de tener deterioro cognitivo en el seguimiento, ajustando las covariables que se asociaron en el análisis univariado. Se realizó un análisis ROC para evaluar el valor del ancho del IIIv en la predicción del deterioro cognitivo a largo plazo. La relación lineal entre el tamaño del tercer ventrículo y el índice de deterioro cognitivo global se probó utilizando el coeficiente de rango de Spearman. En ambos trabajos los análisis estadísticos se realizaron con SPSS versión 18.0 (IBM, NYC, EE. UU.)

5. RESULTADOS

Los trabajos que forman parte de esta tesis y que contienen los principales resultados han sido publicados durante la elaboración de la tesis en revistas con un factor de impacto superior a 3 y pertenecientes al primer cuartil de la JCR. Aun cumpliendo todos los requisitos solicitados por la UAB para solicitar una tesis por compendio de publicaciones, debido a motivos temporales de presentación de documentación, no fue posible presentarla de dicho modo, por lo que los artículos se presentan como anexos 1 y 2.

- **5.1 Trabajo 1. Aterosclerosis cérvico-cerebral subclínica e IP como marcadores de deterioro cognitivo en la cohorte poblacional ASIA**

El trabajo 1 corresponde al artículo publicado en Atherosclerosis (ANEXO 1). En este primer trabajo, se utilizaron los datos de la cohorte inicial de 933 sujetos reclutados entre 2007-2010 (visita basal) y de las visitas de control realizadas entre abril de 2016 y mayo de 2017. Un total de 530 sujetos acudieron a esta visita de control. De los sujetos que no acudieron a la visita de control, tras revisar la historia electrónica, se observó que 114 sujetos habían fallecido antes de mayo de 2017, 19 no se pudieron localizar y 279 sujetos se negaron a participar en la visita presencial de control, por diferentes motivos. Se revisaron exhaustivamente todas las historias clínicas electrónicas (Atención Primaria y Hospitalarias) de aquellos sujetos que no fueron capaces de acudir al hospital revisando si habían sido diagnosticados de deterioro cognitivo.

Tras una mediana de seguimiento de 7,16 años [6.91-7.75], 91 (9.7%) sujetos fueron diagnosticados de deterioro cognitivo: 27 (2.9%) con DCL y 64 (6.8%) con demencia. La etiología del DCL o demencia fue de EA en 33 sujetos, 15 con demencia vascular, 16 con demencia mixta (enfermedad vascular y EA), 2 con hidrocefalia crónica del adulto, 1 con demencia frontotemporal, 3 con DLB y 21 de etiología indeterminada.

Las características clínicas y ecográficas de la población a estudio, tanto global como según la presencia o no de deterioro cognitivo, se resumen en la Tabla 3. Los participantes que fueron diagnosticados de deterioro cognitivo en el seguimiento, eran significativamente mayores, tenían un nivel educativo más bajo y hubo un mayor porcentaje de portadores de Apo E4. Los factores de riesgo vascular individuales no fueron estadísticamente diferentes entre el grupo de sujetos con y sin deterioro cognitivo, aunque existía una tendencia hacia una mayor puntuación en el REGICOR en sujetos con deterioro cognitivo.

Con respecto a la aterosclerosis subclínica al inicio del estudio, los sujetos que desarrollaron deterioro cognitivo tuvieron un mayor porcentaje de placas carotídeas y, con mayor frecuencia, estenosis carotídeas mayores del 50%, estenosis intracraneales mayores del 50% y está diferencia era estadísticamente significativa para la presencia de estenosis cervico-cerebrales (presencia de estenosis extra y/o intracraneal >50%). Además, los sujetos con deterioro cognitivo tras la visita de seguimiento presentaban valores más altos de IP-ACM y mayor prevalencia de ACM-IP ≥ 1 .

Tabla 3. Características clínicas y ecográficas de la muestra en relación al diagnóstico de deterioro cognitivo incidente en el seguimiento

	Global (n = 933)	Sin deterioro cognitivo (n = 842)	Con deterioro cognitivo (n = 91)	<i>Valor p</i>
Edad (años)	66.4 (7.8)	65.8 (7.6)	71.8 (7.7)	<0.001
Edad >70 años	285 (30.6)	237 (28.2)	48 (52.8)	<0.001
Sexo masculino	594 (63.7)	540 (64.1)	54 (59.3)	0.367
REGICOR score, mediana [RIQ]	7 [5-10]	7 [5-10]	7.5 [6-11]	0.090
Hipertensión	526 (56.4)	472 (56.1)	54 (59.3)	0.557
Diabetes	250 (26.8)	219 (26.0)	31 (34.1)	0.099
Dislipidemia	509 (54.6)	456 (54.2)	53 (58.2)	0.457
Hábito tabáquico	504 (54.0)	459 (54.5)	45 (49.5)	0.357
Nivel educacional				0.018
Iletrado/estudios básicos	364 (39.0)	317 (37.6)	47 (51.6)	
Estudios primarios	406 (43.5)	371 (44.1)	35 (38.5)	
Estudios secundarios/superior	163 (17.5)	154 (18.3)	9 (9.9)	
Portador del ApoE4	149 (18.5)	121 (16.7)	28 (34.6)	<0.001
GIM carotídeo (mm), media (DS)	0.78 (0.16)	0.78 (0.16)	0.80 (0.15)	0.135
Placa carotídea	467 (50.1)	409 (48.6)	58 (63.7)	0.006
Estenosis carotídea >50%	29 (3.1)	22 (2.6)	7 (7.7)	0.002
Estenosis intracraneal (ICAS)	80 (8.6)	71 (8.4)	9 (9.9)	0.637
Estenosis intracraneal >50%	31 (3.3)	25 (3.0)	6 (6.6)	0.135
Estenosis extra o intracraneal >50%	56 (6.0)	44 (5.2)	12 (13.2)	0.002
Índice Pulsatilidad-ACM, media (DS)	0.95 (0.19)	0.94 (0.19)	1.04 (0.21)	<0.001
Índice Pulsatilidad - ACM ≥1	326 (35.4)	282 (33.8)	44 (50.0)	0.003

Los datos se presentan como frecuencia (porcentaje) en las variables cualitativas y como media y DS en las cuantitativas, a excepción del REGICOR, que se expresa como media y RIQ. DS:Desviación standard ; RIQ: Rango intercuartílico.

La incidencia de deterioro cognitivo durante el seguimiento según el grado de estenosis intra y extracraneal, fue progresivamente mayor a mayor grado de estenosis. Desarrollaron deterioro cognitivo aproximadamente 1 de cada 4 sujetos con estenosis carotídea >50% y 1 de cada 5 sujetos con estenosis intracraneal >50% en la visita basal. Combinando estenosis extra o intracraneal, la incidencia de deterioro cognitivo tras el seguimiento fue significativamente mayor en aquellos sujetos con estenosis cérico-cerebral subclínica (21.4% vs 9%), y esta diferencia fue significativa para el diagnóstico de demencia, pero no para el de deterioro cognitivo leve (Tabla 4). Se realizó un análisis de regresión de Cox ajustado por edad, sexo, nivel educativo y riesgo vascular (Tabla

5) para evaluar los factores predictores de deterioro cognitivo en la visita de inicio, la estenosis c6ervico-cerebral subcl6nica basal se comporto como factor predictor independiente de deterioro cognitivo incidental, con una Hazard Ratio (HR) de 2.07 (Figura 4).

Tabla 4. Deterioro cognitivo incidente de acuerdo a la presencia de estenosis extra o intracraneal >50% en el estudio basal.

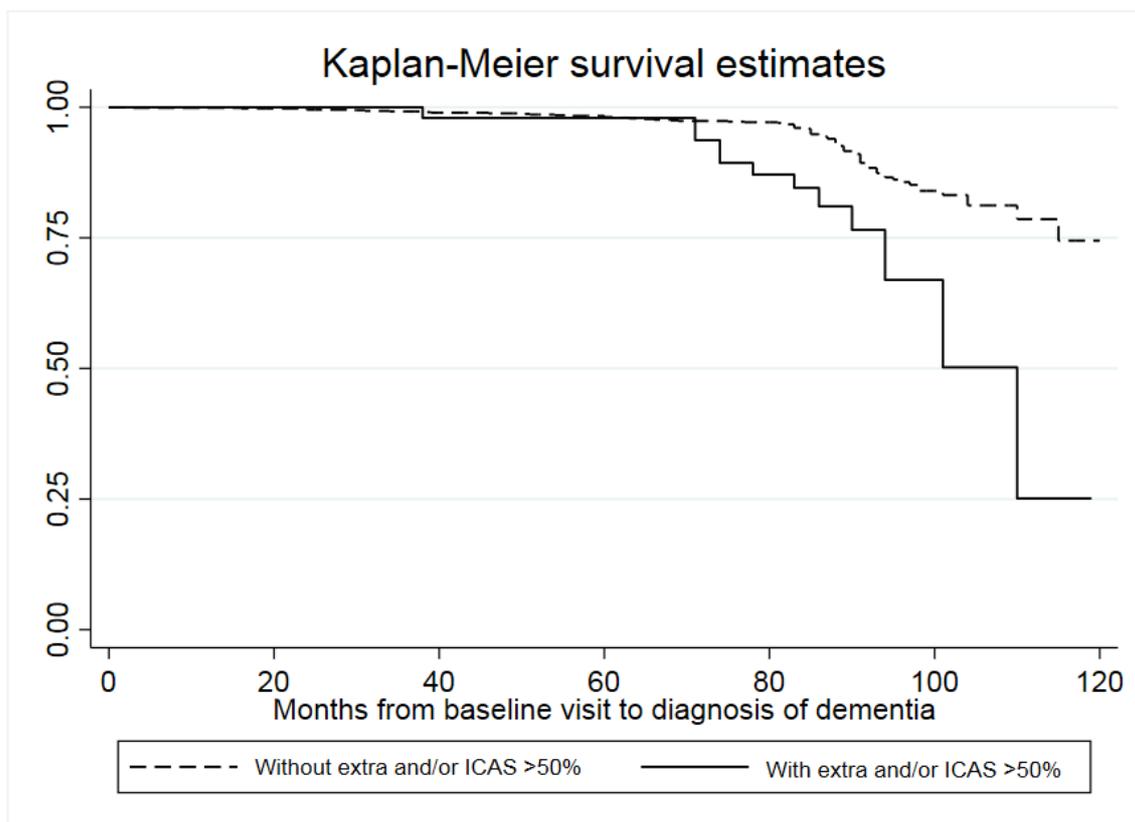
	Global (n = 933)	Sin estenosis extra o intracraneal >50% (n = 877)	Con estenosis extra o intracraneal >50% (n = 56)	Valor p
Meses de seguimiento, media (DS)	85.6 (18.0)	86.0 (17.3)	78.8 (25.5)	0.004
Deterioro cognitivo ^a	91 (9.8)	79 (9.0)	12 (21.4)	0.002
Deterioro cognitive leve	27 (2.9)	24 (2.7)	3 (5.4)	0.257
Demencia	64 (6.9)	55 (6.3)	9 (16.1)	0.005

Los datos se presentan como frecuencia (porcentaje) en caso contrario se indica.
DS: Desviaci3n standard ^a Deterioro cognitivo leve y demencia.

Tabla 5. An6lisis de regresi3n de Cox: aterosclerosis c6ervico-cerebral e incidencia de deterioro cognitivo

	HR Ajustada (95% IC)	Valor p
Edad >70 a6os	3.59 [2.23-5.80]	<0.001
Sexo masculino	1.04 [0.65-1.65]	0.874
Nivel educacional		
Iletrado/Estudios b6sicos	1	-
Estudios primarios	0.93 [0.58-1.49]	0.775
Estudios secundarios o superiores	0.63 [0.30-1.32]	0.221
Puntuaci3n REGICOR	1.00 [0.95-1.06]	0.970
Estenosis extra y/o intracraneal >50%	2.07 [1.11-3.88]	0.022

Figura 4. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier para el diagnóstico de deterioro cognitivo relacionado con la presencia de estenosis >50% extra/intracraneales en la visita basal.



Prueba de Log-rank para la igualdad de las funciones de supervivencia, $p < 0.001$

En cuanto al IP en la ACM, el diagnóstico de deterioro cognitivo incidente fue mayor entre aquellos con un $IP-ACM \geq 1$ (13.5% vs 7.4%; $p = 0.003$), y esta diferencia fue significativa para el diagnóstico de demencia pero no para el de DCL (Tabla 6). En la figura 5 se representa la curva de Kaplan-Meier con el diagnóstico de deterioro cognitivo global (demencia o DCL) en función del índice de pulsatilidad. Se realizó una regresión de Cox (Tabla 7) para evaluar los factores asociados con deterioro cognitivo incidente, siendo el $IP \geq 1$ un factor predictivo independiente de deterioro cognitivo tras ajustar el modelo por nivel educacional y por el REGICOR con una HR de 1.58 (1.01-2.46). En el mismo modelo, al introducir la edad en el modelo, el IP perdió la asociación significativa.

Tabla 6. Eventos cognitivos incidentes en los participantes de acuerdo al índice de pulsatilidad (IP) en la visita basal.

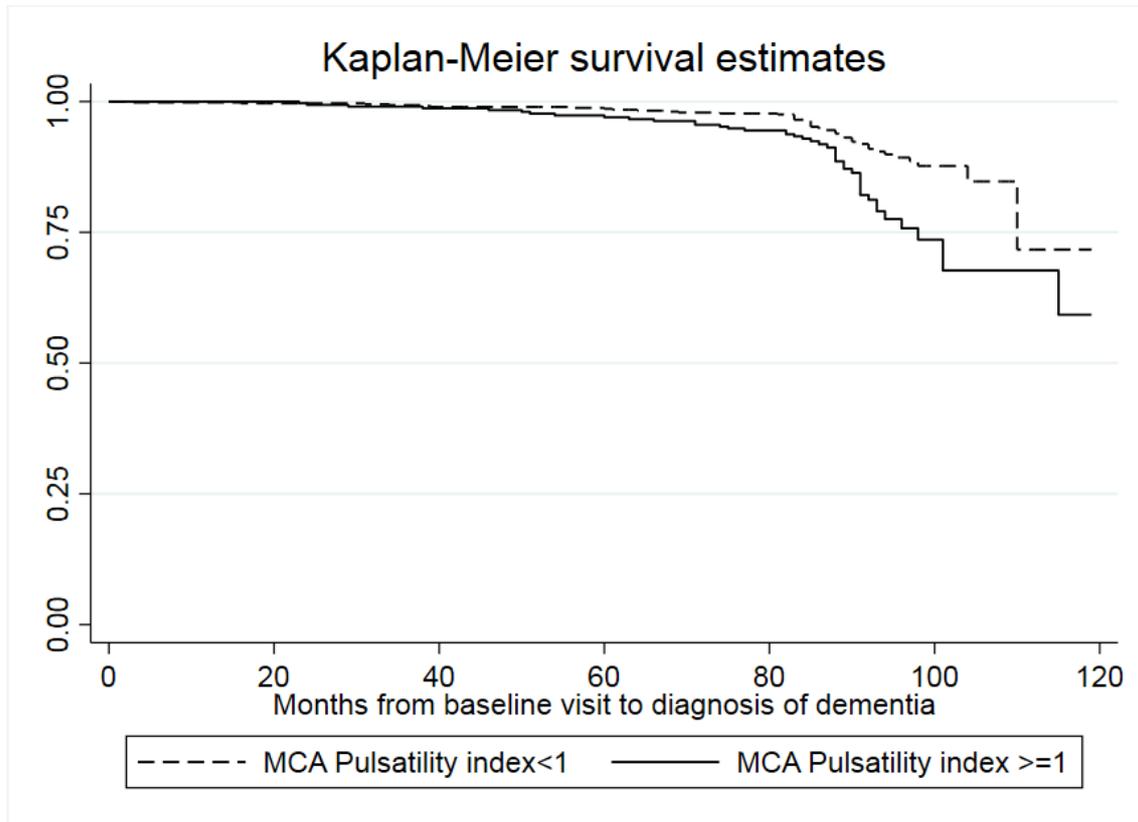
	Global (n = 921)	IP-ACM <1 (n = 595)	IP-ACM ≥1 (n = 326)	<i>p value</i>
Meses de seguimiento, media(DS)	85.6 (18.0)	86.6 (16.5)	83.7 (20.2)	0.016
Deterioro cognitivo ^a	88 (9.6)	44 (7.4)	44 (13.5)	0.003
Deterioro cognitive leve	27 (2.9)	17 (2.9)	10 (3.1)	0.856
Demencia	61 (6.6)	27 (4.5)	34 (10.4)	0.001

Los datos se presentan como frecuencia (porcentaje) en caso contrario se indica.
DS: Desviación standard. ^a Deterioro cognitivo leve y demencia.

Tabla 7. Análisis de regresión de Cox: índice de pulsatilidad (IP) y deterioro cognitivo incidente durante el seguimiento.

	HR Ajustada (95% IC)	Valor <i>p</i>
Sexo masculino	1.18 [0.74-1.88]	0.494
Nivel educacional		
Iletrado/estudios básicos	1	-
Estudios primarios	0.69 [0.44-1.09]	0.114
Estudios secundarios o superiores	0.51 [0.25-1.06]	0.073
Puntuación REGICOR	1.04 [0.98-1.09]	0.195
Índice de Pulsatilidad-ACM ≥1	1.60 [1.03-2.49]	0.038

Figura 5. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier para el deterioro cognitivo relacionado con el IP.



Log-rank test for equality of survivor functions, $p=0.002$

- **5.2 Trabajo 2. Diámetro del tercer ventrículo evaluado mediante ecografía transcraneal como predictor de deterioro cognitivo a largo plazo**

En este segundo trabajo, que corresponde al artículo publicado en *Journal of Alzheimer's Disease* (**ANEXO 2**) se incluyeron aquellos sujetos del estudio ASIA que participaron en las dos visitas (basal y de control) y de los que se disponía del estudio ecográfico transcraneal y el estudio neuropsicológico completos.

De la cohorte inicial de 933 sujetos reclutados al inicio del estudio, 463 realizaron la visita de control con una mediana de 7,16 años [6.91-7.75]. Las medidas ecográficas de parénquima y una evaluación neuropsicológica completa estaban disponibles al inicio y en la visita de seguimiento para su análisis en 289 participantes.

Los datos demográficos y clínicos de la cohorte basal (n = 933) y del grupo final (n = 289) se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Características basales demográficas y clínicas de la cohorte original ASIA y los sujetos incluidos en el presente estudio

	Cohorte Original ASIA (n=933)	Sujetos incluidos (n=289)
Edad, años	66.36±7.85	64.16±6.69
Sexo masculino, n (%)	594 (63.7)	214 (74)
Nivel educativo, n (%)		
Iletrado-Básico	364 (39.5)	83 (28.7)
Escuela Primaria	406 (43.5)	140 (48.4)
Instituto-Universidad	163 (17.5)	66 (22.8)
Tabaquismo, n (%)		
Activo	171 (18.3)	56 (19.4)
Ex fumador	333 (35.7)	120 (41.5)
Diabetes, n (%)	250 (26.8)	50 (17.3)
Hipertensión, n (%)	526 (56.4)	132 (45.8)
Dislipidemia, n (%)	509 (54.6)	148 (51.2)
Portadores ApoE4, n (%)	149/804 (18.5)	48/248 (19.4)

Como puede observarse en la tabla 8, existen algunas diferencias entre las características de la cohorte de base poblacional y el subgrupo de pacientes analizados, los cuales son más frecuentemente varones, tienen una edad media algo inferior, un nivel de estudios superior, y menor prevalencia de algunos factores de riesgo vascular. Tras 7,16 años de seguimiento, 23 sujetos de los 289 (8%) fueron diagnosticados de deterioro cognitivo, tanto DCL (18 sujetos) como demencia (5 sujetos). Las características demográficas, clínicas y neuropsicológicas de los sujetos con y sin diagnóstico de deterioro cognitivo en el seguimiento se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Variables demográficas, clínicas y neuropsicológicas

	Global (n=289)	Sin deterioro cognitivo (n=266)	Con deterioro cognitivo (n=23)	p
Edad, años	71.56 ± 6.53	71.11±6.21	76.78±7.94	<0.001
Sexo masculino, n (%)	214 (74)	196 (73.7)	18 (78.3)	0.631
Nivel educativo, n (%)				0.496
Iletrado-Básico	83 (28.7)	74 (27.8)	9 (39.1)	
Escuela Primaria	140 (48.4)	131 (49.2)	9 (39.1)	
Instituto-Universidad	66 (22.8)	61 (22.9)	5 (21.7)	
Hábito tabáquico(activo)	34 (11.8)	32 (12)	2 (8.7)	0.499
Hipertensión, n (%)	178 (62)	165 (62.5)	13 (56.5)	0.571
Diabetes, n (%)	78 (27.2)	70 (26.5)	8 (34.8)	0.393
Dislipidemia, n (%)	190 (66.2)	175 (66.3)	15 (65.2)	0.917
ApoE4 portadores, n(%) *evaluado en 248	48 (19.4)	44 (19.3)	4 (20)	0.566
GDS	1.47±2.39	1.33±2.25	2.96±3.31	0.002
MMSE	28.24 ± 2.28	28.52±1.84	25.09±3.97	<0.001
Quejas cognitivas, n (%)	59(20.4)	44 (16.5)	15 (65.2)	<0.001
S-IQCODE	53.83±3.35	53.60±3.19	56.39±4.04	<0.001
Aprendizaje lista de palabras, puntuación Inmediata	22.97±6.29	23.58±6.02	16.09±5.15	<0.001
Aprendizaje lista de palabras, puntuación retrasada	4.88±2.39	5.06±2.37	2.73±1.49	<0.001
Reproducción Visual I-Inmediato	61.58±19.68	63.34±18.87	41.65±17.85	<0.001
Reproducción Visual II-Retrasado	39.83±22.22	41.94±21.38	14.91±16.18	0.004
Reproducción Visual Copia	92.06±9.21	92.98±7.57	81.65±17.02	<0.001
TMT-A, segundos	70.56±38.17	67.44±35.17	107.50±51.93	<0.001
Grooved Pegboard Test, tiempo	97.00±53.76	93.75±52.28	134.86±57.45	<0.001
Símbolos digitales (WAIS-III)	31.47±16.26	32.54±16.12	18.82±12.14	<0.001
Fluencia fonética	11.39±4.86	11.61±4.72	8.91±5.72	<0.001
Fluencia semántica	17.62±5.48	18.05±5.24	12.74±5.89	<0.001
Test de nominación Boston	10.10±2.66	10.29±2.50	8.00±3.41	0.004

MMSE= Mini-mental state examination; S-IQCODE= Versión española del test del informador sobre deterioro cognitivo en los ancianos; TMT-A= Test del trazo A; WAIS-III= Escala de Test de Inteligencia del Adulto-Tercera Edición; GDS: Escala de depresión geriátrica.

Cognición y tamaño de los ventrículos.

El tamaño del tercer ventrículo fue de $0,42 \pm 0,15$ cm en la visita inicial y 41 sujetos (16.87%) tenían hiperecogenicidad de la SN (SN+). El tamaño del IIIv y los ventrículos laterales (VL) aumentaron desde la visita basal hasta la de seguimiento (IIIv: $0,42 \pm 0,15$ vs $0,50 \pm 0,20$ cm, VL derecho: $1,60 \pm 0,20$ vs $1,68 \pm 0,27$ cm, VL izquierdo $1,59 \pm 0,20$ vs $1,70 \pm 0,26$ cm).

Las etiologías del deterioro cognitivo (DCL o demencia) se atribuyeron a la EA en 3 sujetos, 6 a demencia vascular, 1 a DLB, 2 a demencia mixta y 11 de etiología indeterminada. En comparación con los sujetos sin deterioro cognitivo, aquellos con deterioro cognitivo tuvieron un mayor diámetro del IIIv al inicio ($0,54 \pm 0,14$ vs $0,41 \pm 0,15$ cm; $p = 0,001$) y en el seguimiento ($0,65 \pm 0,22$ vs $0,49 \pm 0,20$ cm; $p = 0,001$) (Tabla 10). El cambio en el diámetro del IIIv después del seguimiento no se asoció con el diagnóstico de deterioro cognitivo ($0,09 \pm 0,10$ frente a $0,10 \pm 0,12$ cm; $p = 0,424$).

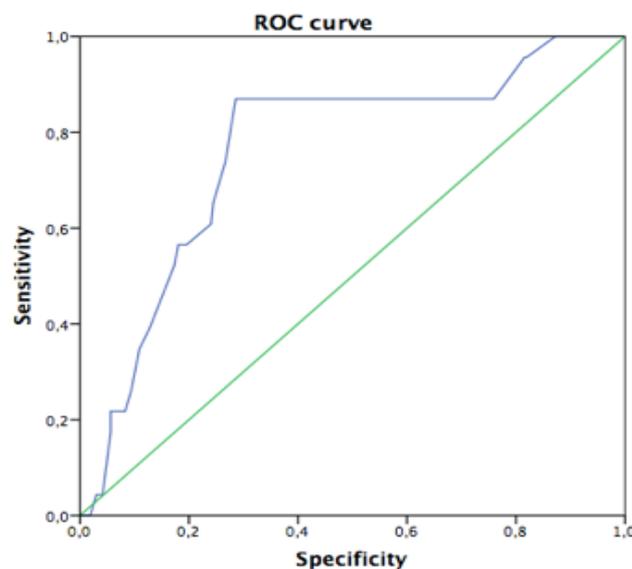
Tabla 10. Comparación de marcadores sonográficos entre sujetos con y sin deterioro cognitivo en el seguimiento.

	Deterioro cognitivo (n=289)		p
	No (n=266)	Sí (n=23)	
SN derecha basal, cm ²	0.12±0,07	0.13±0,05	0.747*
SN izquierda basal, cm ²	0.13±0,07	0.13±0,07	0.721*
SN+ basal, n (%)	43 (16,5)	5 (25)	0.297 [□]
Ancho del IIIv basal, cm	0.41±0,15	0.54±0,14	0.001*
Hipoecogenicidad del rafe basal, n (%)	46 (21.2%)	6 (33.3%)	0.182 [□]
Ventrículo lateral derecho basal, cm	1.59±0,20	1.69±0,17	0.051*
Ventrículo lateral izquierdo basal, cm	1.59±0,20	1.66±0,15	0.222*
Diferencia IIIv (seguimiento-basal), cm	0.09±0,10	0.10±0,12	0.424*
Incremento del ancho IIIv >0.1 cm, n (%)	92/266 (34.6%)	9/23 (39.1%)	0.410 [□]
Seguimiento IIIv, cm	0.49±0.20	0.65±0.22	0.001*

SN= sustancia nigra; SN+= hiperecogenicidad de la SN; IIIv= tercer ventrículo. * = T-test; [□] = chi-square/Fisher test.

Con respecto al tamaño del IIIv basal, el análisis de ROC determinó un punto de corte de 0,465 cm (sensibilidad del 90%, especificidad del 72,1%, valor predictivo positivo (VPP) 20.40%, valor predictivo negativo (VPN) 98.42%) en la predicción de DCL/demencia a largo plazo con un área bajo la curva de 0,79 [0,65-0,92] (Figura 4). En el análisis multivariante ajustado por edad, sexo, nivel educativo y puntuación de riesgo vascular, el diámetro de IIIv igual o superior a 0,465 cm al inicio del estudio se asoció de forma independiente con el diagnóstico de DCL / demencia con un Odds Ratio de 13,44 [3,59-50,37]. A pesar de que mayor edad basal se asoció tanto a mayor diámetro del tercer ventrículo y al diagnóstico de deterioro cognitivo tras el seguimiento, no existe una interacción significativa entre las dos variables, y el diámetro del tercer ventrículo se mantiene asociado independientemente al deterioro cognitivo incidente tras ajustarlo por edad y otras variables.

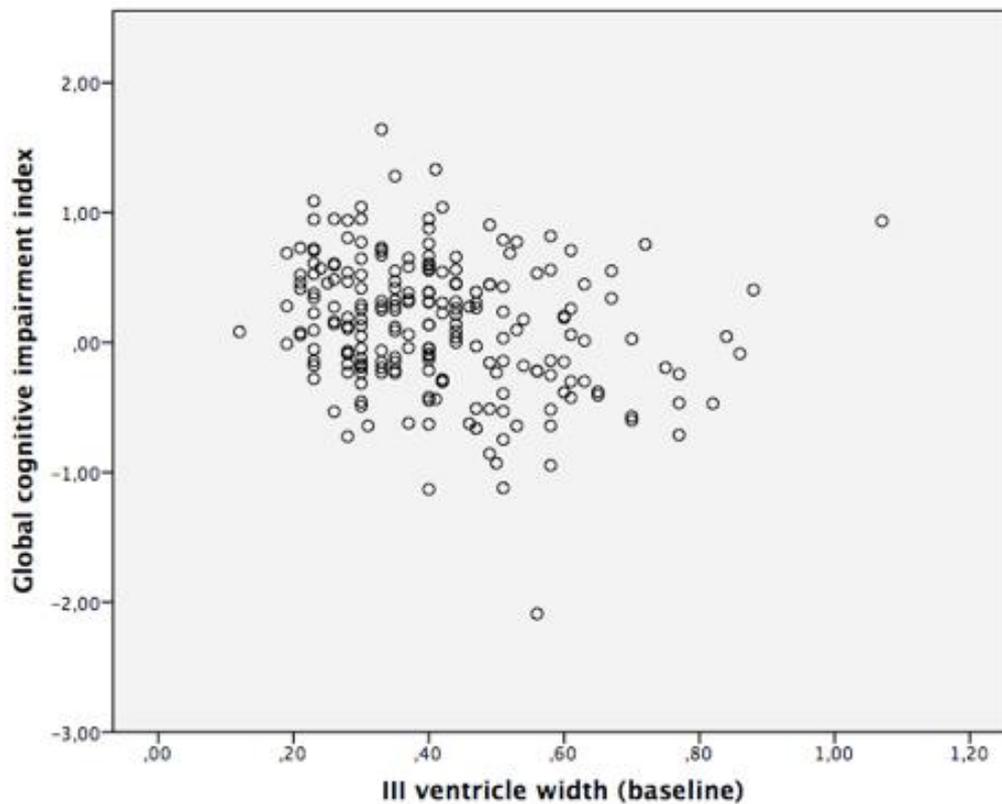
Figura 4. Curva ROC del diámetro basal del tercer ventrículo y el riesgo de deterioro cognitivo a largo plazo.



Además, encontramos una correlación negativa entre el ancho del IIIv en el estudio basal y el GCII en el seguimiento, lo que muestra que un mayor ancho de IIIv en el

estudio basal se asoció con un peor desempeño cognitivo en la visita de seguimiento ($r = -0.232$; $p = 0.001$) (Figura 5).

Figura 5. Correlación negativa entre el ancho del IIIv basal y GCII en el seguimiento



Otras medidas ecográficas

El área de la SN se mantuvo estable a lo largo del tiempo y no se asoció con el diagnóstico de DCL o demencia en nuestra muestra (tabla 10).

6. DISCUSIÓN

Los trabajos presentados como parte de esta tesis doctoral pretenden resaltar la importancia del estudio de biomarcadores no invasivos de deterioro cognitivo fácilmente accesibles y aplicables en la población general.

En el **trabajo número 1**, estudio prospectivo de base poblacional, examinamos el impacto pronóstico de la aterosclerosis cérvico-cerebral subclínica y el IP en el desarrollo de deterioro cognitivo a largo plazo. Se trata del primer estudio longitudinal de base poblacional que explora la relación del IP con el desarrollo de deterioro cognitivo. Nuestro principal hallazgo fue que la presencia de estenosis extra y/o intracraneal mayor del 50% y que un IP en la ACM mayor o igual a 1 se comportaron como predictores independientes de deterioro cognitivo a largo plazo.

En el **trabajo número 2** nuestro objetivo fue evaluar el tamaño del IIIv y otros marcadores ecográficos transcraneales del parénquima cerebral y su asociación con el rendimiento cognitivo y el diagnóstico de deterioro cognitivo en un subgrupo de la cohorte AsIA. Nuestro principal hallazgo fue que un diámetro del IIIv igual o superior a 0,465 cm en la vista basal se asoció de forma independiente con el diagnóstico de deterioro cognitivo. También encontramos que el área de SN y la presencia de hiperecogenicidad de la SN se mantuvieron estables a lo largo del tiempo y no se asociaron con el diagnóstico de deterioro cognitivo en nuestra muestra.

La demencia es una condición médica que progresa lentamente y en la que los mecanismos patógenos comienzan décadas antes del inicio de los síntomas clínicos. Sin embargo, todavía hay datos limitados de biomarcadores en estadios preclínicos de demencia y deterioro cognitivo leve. En la EA, los biomarcadores de líquido cefalorraquídeo han demostrado predecir el riesgo de desarrollar la enfermedad^{100,158} y

la tomografía por emisión de positrones también ha demostrado tener una alta especificidad para detectar las placas de amiloide en la EA¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Ambos biomarcadores son altamente concordantes, ya que muestran un 80-90% de acuerdo entre los estudios^{162,163} pero su coste-efectividad como herramienta de detección todavía es incierto¹⁶⁴. El desarrollo de biomarcadores de diagnóstico no invasivos de enfermedades degenerativas todavía requiere mayor investigación.

Existe un creciente volumen de investigaciones que sugieren que la aterosclerosis sistémica, en general, y cerebral en particular, contribuye de forma importante al deterioro cognitivo en edad avanzada. La ecografía transcraneal y cervical son herramientas no invasivas y de bajo coste que evalúan fácilmente los parámetros anatómicos y funcionales de la vasculatura cerebral, con un alto potencial en el estudio de la demencia vascular¹⁶⁵. Además, el concepto de demencia vascular ha evolucionado con el tiempo y hay estudios que reconocen el papel de la patología vascular en la neurodegeneración^{33,35,166}. De hecho, la hipoperfusión cerebral que puede ser la consecuencia de la estenosis aterosclerótica arterial y la mayor rigidez y resistencia de las arterias intracraneales, finalmente puede afectar el metabolismo cerebral y la unidad neurovascular, contribuyendo a la degeneración neuronal⁶¹. Se han planteado diferentes hipótesis para explicar por qué la ateromatosis intra o extracraneal aumentan el riesgo de deterioro cognitivo. La aterosclerosis puede aumentar los depósitos de la proteína beta-amiloide en el parénquima cerebral y también modificar el aclaramiento de amiloide y, por lo tanto, favorecer la formación de placas de amiloide, una característica fundamental de la enfermedad de Alzheimer³⁵.

Los datos longitudinales sobre el papel de la aterosclerosis intracraneal en la etiología del deterioro cognitivo y la demencia son escasos e inconsistentes. Bos et al., en un estudio prospectivo basado en el estudio poblacional Rotterdam de 2364 sujetos sanos, concluyeron que la calcificación de la pared vascular evaluada por angioTC (como marcador subrogado de aterosclerosis), en particular en las arterias carótidas

extracraneales, está relacionada con un mayor riesgo de demencia y deterioro cognitivo en el seguimiento tras 6 años, pero no se encontró esta asociación para la calcificación en las arterias intracraneales⁴⁷. Es importante tener en cuenta que la presencia de calcificación de las arterias intracraneales no implica una estenosis de la arteria ni una alteración secundaria hemodinámica. En un estudio longitudinal en población china de 423 pacientes con DCL, 116 fueron diagnosticados de EA a los 4 años de seguimiento, y la presencia y el grado de ICAS evaluados mediante Angio-TC se asociaron con una mayor progresión a la demencia⁵². Otro estudio transversal que incluyó 424 pacientes atendidos en un centro especializado en trastornos de la memoria, mostró que la presencia de estenosis intracraneal evaluada mediante Angio-RM se asociaba de forma independiente a deterioro cognitivo vascular⁵³. En el estudio poblacional ARIC se realizó un análisis transversal que demuestra asociaciones entre la aterosclerosis intracraneal y el DCL y la demencia⁵⁴. Un análisis transversal del estudio ARIC mostró asociaciones independientes entre la estenosis intracraneal > 50% y el deterioro cognitivo clínico en participantes blancos, utilizando Angio-RM de alta resolución¹⁶⁷. Un subgrupo de participantes del estudio ARIC se sometió a PET de amiloide, pero las placas o estenosis ateroscleróticas intracraneales no se asociaron con el depósito de β -amiloide cerebral¹⁶⁸. En un análisis transversal del estudio Barcelona-AsIA, la aterosclerosis intracraneal evaluada por Doppler transcraneal y Angio-RM, no se asoció de forma independiente con el rendimiento cognitivo al inicio del estudio⁴². En el presente estudio, después de un seguimiento a largo plazo de la misma cohorte, los sujetos con estenosis intracraneal > 50% tenían una tendencia a desarrollar deterioro cognitivo y esta asociación se volvió estadísticamente significativa al combinar la presencia de estenosis extracraneal e intracraneal > 50%, la llamada estenosis cérico-cerebral. Estos hallazgos refuerzan el hecho de que los cambios ateroscleróticos afectan principalmente el funcionamiento cognitivo del cerebro sólo cuando producen estenosis y déficits de perfusión significativos. Así, en una reciente revisión y metaanálisis que compara los cambios en los parámetros de perfusión antes y después de la revascularización

carotídea en pacientes con estenosis de la arteria carótida, el aumento en el flujo sanguíneo cerebral y la disminución en los parámetros del tiempo de tránsito medio después de la operación fueron indicadores de la mejoría de la cognición a corto plazo¹⁶⁹.

Los hallazgos reportados en la literatura sobre el deterioro cognitivo y el IP, como marcador subrogado de la resistencia vascular intracraneal y rigidez arterial, provienen de estudios de casos y controles, en los que se ha observado que en pacientes con demencia existe un mayor IP^{60-63,132}, que un IP de la ACM > 1 permite diferenciar sujetos con demencia de controles¹⁷⁰ y que los pacientes con demencia vascular presentan un mayor IP que controles⁶⁵. En un análisis transversal de 747 sujetos libres de ictus y demencia del estudio Barcelona-AsIA, un mayor IP se asoció de forma independiente con un peor rendimiento en habilidades visuoespaciales y velocidad al inicio del estudio⁴². Además se estudiaron a 95 de esos sujetos con MRI-DTI (imágenes de tensor de difusión) y se concluyó que ACM-IP puede estar relacionada con la desintegración de la sustancia blanca en el fórnix, los tractos corticoespinales y talámicos anteriores⁶⁶. Hasta la fecha, no se han reportado estudios longitudinales basados en la población que estudien el IP y el deterioro cognitivo incidente. Los resultados de nuestro primer trabajo apoyan los reportados en estudios previos e indican que la aterosclerosis cérico-cerebral subclínica y un IP > 1 emergen como marcadores no invasivos de deterioro cognitivo. De hecho, 1 de cada 4 sujetos con aterosclerosis cervical > 50% y 1 de cada 5 sujetos con aterosclerosis intracraneal > 50% desarrollaron un deterioro cognitivo después de 7 años de seguimiento. De esta manera, la identificación de la aterosclerosis subclínica nos ofrece una oportunidad para poder detectar a aquellos sujetos con alto riesgo de desarrollar un deterioro cognitivo, y, por tanto, aplicar precozmente medidas de prevención. Además, el hecho de que la ultrasonografía sea una prueba no invasiva y fácil de realizar permite aplicarla a grandes poblaciones. Es fundamental, sin embargo, realizar estudios que evalúen si las intervenciones dirigidas a reducir o estabilizar la

aterosclerosis o en optimizar el IP tienen un efecto beneficioso en la aparición del deterioro cognitivo⁴⁷.

La principal fortaleza de nuestro Trabajo 1 es que se trata de un estudio longitudinal de base poblacional. Las limitaciones de este trabajo incluyen la naturaleza observacional del estudio que no nos permite evaluar las estrategias terapéuticas para la aterosclerosis con respecto a la aparición de la demencia y el hecho de que no todos los sujetos tuvieron un estudio neuropsicológico completo en el seguimiento, lo que impide el análisis global de la alteración de algunas pruebas o dominios en concreto. El diagnóstico de demencia en sujetos fallecidos o que no asistieron a la visita de seguimiento se realizó mediante la revisión de los registros médicos electrónicos y este hecho podría haber provocado un infradiagnóstico de casos de demencia o DCL. Sin embargo, un análisis previo del estudio ARIC basado en la población demostró que incluir casos de demencia identificados únicamente por revisión de historias clínicas y basados en una hospitalización previa al alta ICD-9 o certificado de defunción era factible y no alteraba los resultados principales del estudio (siendo la forma más frecuentemente utilizada en este estudio)¹⁷¹. Además, nuestras estimaciones de fechas de inicio son imprecisas en algunos casos y es posible que los primeros síntomas de demencia comenzaran años antes del diagnóstico. Utilizamos la fecha de revisión médica en esos casos. Otra limitación puede ser el bajo número de pacientes con estenosis intracraneal mayor del 50% al inicio del estudio (n= 31) que podrían haber hecho perder poder suficiente en el análisis estadístico. Finalmente, no incluimos el estado de apoE en el análisis multivariado porque el genotipo se realizó solo en 804 sujetos.

La sonografía transcraneal (STC) ha sido extensamente estudiada en el campo de los trastornos del movimiento, sin embargo, el rol de esta prueba diagnóstica en el deterioro cognitivo no ha sido estudiado en profundidad.

El diámetro del IIIv, medido por STC, se ha estudiado escasamente en algunas enfermedades neurológicas y sistémicas¹⁷²⁻¹⁷⁴. El tamaño ventricular se ha propuesto como un marcador de atrofia cerebral preclínica, se puede monitorizar de manera fiable mediante STC y también parece tener una buena reproducibilidad entre observadores^{139,175-177}. Estudios previos con RM han demostrado que la medición seriada del tamaño ventricular y su agrandamiento a lo largo del tiempo se correlacionan con el deterioro cognitivo¹⁷⁷⁻¹⁸⁰. La medición del tamaño del IIIv mediante STC coincide estrechamente con la observada en los estudios de RM y TC^{139,175}, y además, es una técnica menos invasiva, más barata y de mayor disponibilidad que podría aplicarse a grandes poblaciones. En línea con nuestros resultados, Wollenweber et al. estudiaron prospectivamente mediante STC una cohorte de sujetos sanos y sugirieron que el tamaño del IIIv diferenciaba entre aquellos sujetos que desarrollaron un empeoramiento cognitivo después de 5 años de seguimiento¹³⁸. Los resultados de nuestro estudio indican que un mayor diámetro de IIIv basal confiere un mayor riesgo de deterioro cognitivo con una alta sensibilidad y especificidad, independientemente de la edad, el sexo y el nivel educativo. Además, el alto valor predictivo negativo de este marcador podría identificar a sujetos con menor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo, pero su valor predictivo positivo bajo indica que se precisaría de la realización de un segundo test en aquellos sujetos en riesgo de desarrollar deterioro cognitivo. Por lo tanto, la STC podría ser una herramienta útil de detección para detectar poblaciones en alto riesgo de desarrollar deterioro cognitivo. No obstante, se necesitan más estudios prospectivos, en combinación con otros biomarcadores de deterioro cognitivo, para confirmar la rentabilidad de esta técnica en el estudio del deterioro cognitivo.

Aunque no existen muchos estudios al respecto, se ha sugerido una posible asociación entre hiperecogenicidad de la SN y el deterioro en algunas tareas cognitivas en sujetos sanos^{141,142}. Sin embargo, nuestros resultados no apoyan esta teoría ya que

encontramos que la hiperecogenicidad de la SN no se asoció con el diagnóstico de deterioro cognitivo en nuestra población. El papel de la hiperecogenicidad de la SN en el deterioro cognitivo necesita ser investigado en mayor profundidad, ya que podría estar relacionada sólo con algunas etiologías del deterioro cognitivo, como la DLB. Los resultados de los estudios que evaluaron la SN en EA y en la DLB mostraron que la mayoría de los pacientes con EA tienen una ecogenicidad normal del SN, pero la mayoría de los pacientes con DLB tienen una ampliación de la ecogenicidad de la SN¹⁸¹. En nuestra muestra, el área de la SN y la presencia de SN+ se mantienen estables tras siete años de seguimiento en esta cohorte prospectiva de sujetos. La evidencia de que la hiperecogenicidad de la SN no cambia a lo largo del tiempo en el curso de la EP ya fue previamente publicada en un estudio longitudinal¹⁸². De todas formas, estos hallazgos no fueron previamente evaluados en la población general.

Las fortalezas de nuestro Trabajo 2 incluyen el entorno longitudinal con un tamaño de muestra no desdeñable, así como la evaluación de la ecogenicidad del SN y su asociación con el deterioro cognitivo, escasamente estudiado. Sin embargo, también debemos considerar algunas limitaciones. Primero, la muestra incluida en el presente estudio tiene algunas diferencias con la cohorte original de Barcelona-AsIA, lo que excluye las conclusiones desde un punto de vista poblacional. En segundo lugar, se obtuvieron imágenes de parénquima en la visita basal eliminando las estructuras vasculares del polígono de Willis en los planos mesencefálico y talámico, y no se almacenaron explícitamente para evaluar las estructuras del parénquima, por lo que algunas mediciones, como el diámetro de los ventrículos laterales, sólo se evaluaron en un subconjunto de pacientes. Finalmente, también se debe destacar una ventana ósea inadecuada, presente en alrededor del 25% de los participantes en el presente trabajo, limitación de la propia técnica.

7.CONCLUSIONES

1. La presencia de aterosclerosis cérvico-cerebral en la visita basal (definida como la presencia de estenosis carotídea y/o intracraneal $\geq 50\%$), se comportó como un predictor independiente para el desarrollo de deterioro cognitivo incidente en la cohorte de base poblacional del estudio Barcelona-AsIA tras siete años de seguimiento.
2. La presencia de un índice de pulsatilidad ≥ 1 medido en la ACM en la visita basal, se comportó como un predictor independiente para el desarrollo de deterioro cognitivo incidente en la cohorte de base poblacional del estudio Barcelona-AsIA tras siete años de seguimiento.
3. El diámetro del tercer ventrículo, evaluado por ecografía transcraneal, emerge como un predictor independiente de deterioro cognitivo a largo plazo en la población estudiada.
4. La hiperecogenicidad de la sustancia nigra (SN) no se asocia con el diagnóstico de deterioro cognitivo en la población estudiada

8. LÍNEAS DE FUTURO

En el último siglo y especialmente en las últimas décadas hemos sido testigos del avance en la búsqueda de biomarcadores moleculares, técnicas de imagen y estudios neuropsicológicos para diagnosticar el deterioro cognitivo en su fase preclínica.

En esta tesis hemos presentado el estudio de diferentes marcadores de imagen para el diagnóstico de deterioro cognitivo a largo plazo, estudiados mediante ultrasonografía, que, al tratarse de una técnica barata y no invasiva, podría ser considerada como screening de deterioro cognitivo en la población general.

Nuestros trabajos, abren las puertas a otros estudios, que puedan replicar nuestros hallazgos en otras poblaciones. Actualmente nuestro grupo ya tiene en marcha un estudio para evaluar detalladamente los estudios NPS basales y de seguimiento para definir dominios cognitivos afectados y poder realizar una precisa categorización del DCL. Por otro lado, sería interesante evaluar el diámetro del tercer ventrículo en la visita basal de todos los sujetos participantes del estudio poblacional AsIA y no únicamente del subgrupo elegido para la realización de esta tesis. Y finalmente, el desarrollo de estudios poblacionales para la evaluación de estos marcadores de imagen combinados con otros marcadores genéticos y bioquímicos podría ayudarnos a definir en la población a aquellos sujetos en riesgo de padecer deterioro cognitivo en el futuro. Este grupo de sujetos serían los idóneos para ensayar terapias o intervenciones en ensayos clínicos controlados.

En el futuro, un enfoque en la medicina de precisión permitirá que múltiples biomarcadores combinados (clínicos, genéticos, moleculares, imagen) ayuden a caracterizar la enfermedad. Dentro de la heterogeneidad que existe en campo del deterioro cognitivo, la creación de algoritmos diagnósticos precoces permitiría un diagnóstico prematuro y, en un deseado futuro, estos sujetos podrían beneficiarse de

un tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas con terapias modificadoras de la enfermedad.

9.BIBLIOGRAFÍA

1. Livingston, G. *et al.* Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* **390**, 2673–2734 (2017).
2. Nichols, E. *et al.* Global, regional, and national burden of Alzheimer’s disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* **18**, 88–106 (2019).
3. McKhann, G. M. *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.* **7**, 263–9 (2011).
4. Albert, M. S. *et al.* The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer’s disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimers. Dement.* **7**, 270–9 (2011).
5. Sperling, R. A. *et al.* Toward defining the preclinical stages of Alzheimer’s disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimers. Dement.* **7**, 280–92 (2011).
6. Mauri, M., Sinforiani, E., Zucchella, C., Cuzzoni, M. G. & Bono, G. Progression to dementia in a population with amnesic mild cognitive impairment: clinical variables associated with conversion. *Funct. Neurol.* **27**, 49–54
7. Serrano, C. M., Dillon, C., Leis, A., Taragano, F. E. & Allegri, R. F. Mild cognitive impairment: risk of dementia according to subtypes. *Actas Esp. Psiquiatr.* **41**, 330–9
8. Sachs-Ericsson, N. & Blazer, D. G. The new DSM-5 diagnosis of mild neurocognitive disorder and its relation to research in mild cognitive impairment. *Aging Ment. Health* **19**, 2–12 (2015).
9. Petersen, R. C. *et al.* Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J. Intern. Med.* **275**, 214–228 (2014).
10. Crous-Bou, M., Minguillón, C., Gramunt, N. & Molinuevo, J. L. Alzheimer’s disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers. Res. Ther.* **9**, 71 (2017).
11. Stevens, T. *et al.* Islington study of dementia subtypes in the community. *Br. J. Psychiatry* **180**, 270–6 (2002).
12. Dubois, B. *et al.* Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer’s disease: the

- IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* **13**, 614–629 (2014).
13. Sanford, A. M. Lewy Body Dementia. *Clin. Geriatr. Med.* **34**, 603–615 (2018).
 14. Savica, R. *et al.* Survival and Causes of Death Among People With Clinically Diagnosed Synucleinopathies With Parkinsonism. *JAMA Neurol.* **74**, 839 (2017).
 15. Palmqvist, S., Hansson, O., Minthon, L. & Londos, E. Practical suggestions on how to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease with common cognitive tests. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **24**, 1405–12 (2009).
 16. Vann Jones, S. A. & O'Brien, J. T. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol. Med.* **44**, 673–83 (2014).
 17. Galasko, D. Lewy Body Disorders. *Neurol. Clin.* **35**, 325–338 (2017).
 18. Uchikado, H., Lin, W.-L., DeLucia, M. W. & Dickson, D. W. Alzheimer Disease With Amygdala Lewy Bodies. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **65**, 685–697 (2006).
 19. Gorelick, P. B. *et al.* Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* **42**, 2672–713 (2011).
 20. Rodríguez García, P. L. & Rodríguez García, D. Diagnóstico del deterioro cognitivo vascular y sus principales categorías. *Neurología* **30**, 223–239 (2015).
 21. Wang, Y. *et al.* Classification of Subcortical Vascular Cognitive Impairment Using Single MRI Sequence and Deep Learning Convolutional Neural Networks. *Front. Neurosci.* **13**, 627 (2019).
 22. Ceyzériat, K. *et al.* Learning from the Past: a Review of Clinical Trials Targeting Amyloid, Tau and Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Curr. Alzheimer Res.* **17**, (2020).
 23. El Kadmiri, N., Said, N., Slassi, I., El Moutawakil, B. & Nadifi, S. Biomarkers for Alzheimer Disease: Classical and Novel Candidates' Review. *Neuroscience* **370**, 181–190 (2018).
 24. Olsson, B. *et al.* CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* **15**, 673–684 (2016).
 25. Imtiaz, B., Tolppanen, A.-M., Kivipelto, M. & Soininen, H. Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. *Biochem. Pharmacol.* **88**, 661–670 (2014).
 26. Li, J. *et al.* Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology* **76**, 1485–1491 (2011).
 27. Hofman, A. *et al.* Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* **349**, 151–154 (1997).

28. McIlroy, S. P., Dynan, K. B., Lawson, J. T., Patterson, C. C. & Passmore, A. P. Moderately elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and risk for stroke, vascular dementia, and Alzheimer disease in Northern Ireland. *Stroke* **33**, 2351–6 (2002).
29. Ott, A. *et al.* Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet (London, England)* **351**, 1840–3 (1998).
30. Li, L. *et al.* Clinical predictors of cognitive decline in patients with mild cognitive impairment: the Chongqing aging study. *J. Neurol.* **259**, 1303–1311 (2012).
31. Deckers, K. *et al.* Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **30**, 234–46 (2015).
32. Ngandu, T. *et al.* A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* **385**, 2255–63 (2015).
33. Iadecola, C. The Pathobiology of Vascular Dementia. *Neuron* **80**, 844–866 (2013).
34. Kalaria, R. N. & Ballard, C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* **13 Suppl 3**, S115-23
35. Kalaria, R. N., Akinyemi, R. & Ihara, M. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *J. Neurol. Sci.* **322**, 141–147 (2012).
36. Stelzmann, R. A., Norman Schnitzlein, H., Reed Murtagh, F. & Murtagh, F. R. An english translation of alzheimer's 1907 paper, ? über eine eigenartige erkankung der hirnrinde? *Clin. Anat.* **8**, 429–431 (1995).
37. Bell, R. D. & Zlokovic, B. V. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* **118**, 103–13 (2009).
38. Iadecola, C. & Nedergaard, M. Glial regulation of the cerebral microvasculature. *Nat. Neurosci.* **10**, 1369–1376 (2007).
39. Kalaria, R. N. Cerebral vessels in ageing and Alzheimer's disease. *Pharmacol. Ther.* **72**, 193–214 (1996).
40. van Oijen, M. *et al.* Atherosclerosis and risk for dementia. *Ann. Neurol.* **61**, 403–10 (2007).
41. Wendell, C. R. *et al.* Carotid Atherosclerosis and Prospective Risk of Dementia. *Stroke* **43**, 3319–3324 (2012).
42. López-Olóríz, J. *et al.* Asymptomatic cervicocerebral atherosclerosis, intracranial vascular resistance and cognition: the AsIA-neuropsychology study. *Atherosclerosis* **230**, 330–5 (2013).

43. Buratti, L. *et al.* Cognitive Deterioration in Bilateral Asymptomatic Severe Carotid Stenosis. *Stroke* **45**, 2072–2077 (2014).
44. Balestrini, S. *et al.* Severe carotid stenosis and impaired cerebral hemodynamics can influence cognitive deterioration. *Neurology* **80**, 2145–2150 (2013).
45. Sander, K. *et al.* Carotid- intima media thickness is independently associated with cognitive decline. The INVADE study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **25**, 389–394 (2010).
46. Silvestrini, M. *et al.* The Role of Carotid Atherosclerosis in Alzheimer’s Disease Progression. *J. Alzheimer’s Dis.* **25**, 719–726 (2011).
47. Bos, D. *et al.* Atherosclerotic calcification is related to a higher risk of dementia and cognitive decline. *Alzheimer’s Dement.* **11**, 639-647.e1 (2015).
48. Zhong, W. *et al.* Carotid atherosclerosis and 10-year changes in cognitive function. *Atherosclerosis* **224**, 506–510 (2012).
49. Wendell, C. R., Zonderman, A. B., Metter, E. J., Najjar, S. S. & Waldstein, S. R. Carotid intimal medial thickness predicts cognitive decline among adults without clinical vascular disease. *Stroke* **40**, 3180–5 (2009).
50. Buratti, L. *et al.* Markers for the Risk of Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer’s Disease. *J. Alzheimer’s Dis.* **45**, 883–890 (2015).
51. Xie, B., Shi, X., Xing, Y. & Tang, Y. Association between atherosclerosis and Alzheimer’s disease: A systematic review and meta-analysis. *Brain and Behavior* **10**, (2020).
52. Zhu, J., Wang, Y., Li, J., Deng, J. & Zhou, H. Intracranial artery stenosis and progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology* **82**, 842–9 (2014).
53. Hilal, S. *et al.* Intracranial stenosis in cognitive impairment and dementia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **37**, 2262–2269 (2017).
54. Dearborn, J. L. *et al.* Intracranial atherosclerosis and dementia. *Neurology* **88**, 1556–1563 (2017).
55. Webb, A. J. S. *et al.* Increased cerebral arterial pulsatility in patients with leukoaraiosis: arterial stiffness enhances transmission of aortic pulsatility. *Stroke* **43**, 2631–6 (2012).
56. Heliopoulos, I. *et al.* Association of ultrasonographic parameters with subclinical white-matter hyperintensities in hypertensive patients. *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.* **2012**, 616572 (2012).
57. Mok, V. *et al.* Transcranial Doppler ultrasound for screening cerebral small vessel disease: a community study. *Stroke* **43**, 2791–3 (2012).
58. Purkayastha, S. *et al.* Impaired cerebrovascular hemodynamics are associated with cerebral white matter damage. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **34**, 228–34 (2014).

59. Ghorbani, A., Ahmadi, M. J. & Shemshaki, H. The value of transcranial Doppler derived pulsatility index for diagnosing cerebral small-vessel disease. *Adv. Biomed. Res.* **4**, 54 (2015).
60. Roher, A. E. *et al.* Interaction of cardiovascular disease and neurodegeneration: transcranial Doppler ultrasonography and Alzheimer's disease. *Neurol. Res.* **28**, 672–8 (2006).
61. Roher, A. E. *et al.* Transcranial doppler ultrasound blood flow velocity and pulsatility index as systemic indicators for Alzheimer's disease. *Alzheimers. Dement.* **7**, 445–55 (2011).
62. Provinciali, L., Minciotti, P., Ceravolo, G., Angeleri, F. & Sanguinetti, C. M. Transcranial Doppler sonography as a diagnostic tool in vascular dementia. *Eur. Neurol.* **30**, 98–103 (1990).
63. Vicenzini, E. *et al.* Cerebrovascular Reactivity in Degenerative and Vascular Dementia: A Transcranial Doppler Study. *Eur. Neurol.* **58**, 84–89 (2007).
64. Silvestrini, M. *et al.* Carotid atherosclerosis and cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* **30**, 1177–1183 (2009).
65. Sabayan, B. *et al.* Cerebrovascular hemodynamics in Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis of transcranial Doppler studies. *Ageing Res. Rev.* **11**, 271–7 (2012).
66. López-Olóriz, J. *et al.* Diffusion tensor imaging, intracranial vascular resistance and cognition in middle-aged asymptomatic subjects. *Cerebrovasc. Dis.* **38**, 24–30 (2014).
67. Chien, D. T. *et al.* Early Clinical PET Imaging Results with the Novel PHF-Tau Radioligand [F-18]-T807. *J. Alzheimer's Dis.* **34**, 457–468 (2013).
68. Brier, M. R. *et al.* Tau and A β imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease. *Sci. Transl. Med.* **8**, 338ra66-338ra66 (2016).
69. Fujishiro, H., Nakamura, S., Sato, K. & Iseki, E. Prodromal dementia with Lewy bodies. *Geriatr. Gerontol. Int.* **15**, 817–826 (2015).
70. Schenck, C. H., Boeve, B. F. & Mahowald, M. W. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: A 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med.* **14**, 744–748 (2013).
71. Iranzo, A. *et al.* Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol.* **5**, 572–577 (2006).
72. Mahlkecht, P. *et al.* Olfactory dysfunction predicts early transition to a Lewy body disease in idiopathic RBD. *Neurology* **84**, 654–8 (2015).

73. Vilas, D. Moving forward the in vivo diagnosis of the synucleinopathies. *Clinical Autonomic Research* **29**, 575–576 (2019).
74. Doppler, K. *et al.* Dermal phospho-alpha-synuclein deposits confirm REM sleep behaviour disorder as prodromal Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* **133**, 535–545 (2017).
75. Lo, R. Y., Jagust, W. J. & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Effect of cognitive reserve markers on Alzheimer pathologic progression. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* **27**, 343–50 (2013).
76. Jonsson, T. *et al.* A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature* **488**, 96–99 (2012).
77. Sidransky, E. & Lopez, G. The link between the GBA gene and parkinsonism. *Lancet Neurol.* **11**, 986–998 (2012).
78. Nalls, M. A. *et al.* A multicenter study of glucocerebrosidase mutations in dementia with Lewy bodies. *JAMA Neurol.* **70**, 727–735 (2013).
79. Sidransky, E. *et al.* Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1651–1661 (2009).
80. Donohue, M. C. *et al.* Estimating long-term multivariate progression from short-term data. *Alzheimers. Dement.* **10**, S400-10 (2014).
81. Young, A. L. *et al.* A data-driven model of biomarker changes in sporadic Alzheimer's disease. *Brain* **137**, 2564–2577 (2014).
82. Xiong, C. *et al.* Longitudinal relationships among biomarkers for Alzheimer disease in the Adult Children Study. *Neurology* **86**, 1499–1506 (2016).
83. Jack, C. R. *et al.* Amyloid-first and neurodegeneration-first profiles characterize incident amyloid PET positivity. *Neurology* **81**, 1732–40 (2013).
84. Blennow, K. *et al.* Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* **11**, 58–69 (2015).
85. Duits, F. H. *et al.* The cerebrospinal fluid "Alzheimer profile"; easily said, but what does it mean? *Alzheimers. Dement.* **10**, 713-723.e2 (2014).
86. Ewers, M. *et al.* CSF biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer's disease: A large-scale international multicenter study. *Alzheimers. Dement.* **11**, 1306–15 (2015).
87. Simonsen, A. H. *et al.* The utility of α -synuclein as biofluid marker in neurodegenerative diseases: A systematic review of the literature. *Biomark. Med.* **10**, 19–34 (2016).
88. Lim, X., Yeo, J. M., Green, A. & Pal, S. The diagnostic utility of cerebrospinal fluid alpha-synuclein analysis in dementia with Lewy bodies - A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism and Related Disorders* **19**, 851–858 (2013).

89. Delgado-Alvarado, M., Gago, B., Navalpotro-Gomez, I., Jiménez-Urbieto, H. & Rodriguez-Oroz, M. C. Biomarkers for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders* **31**, 861–881 (2016).
90. van Steenoven, I. *et al.* α -Synuclein species as potential cerebrospinal fluid biomarkers for dementia with lewy bodies. *Mov. Disord.* **33**, 1724–1733 (2018).
91. McKeith, I. G. *et al.* Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. *Neurology* **89**, 88–100 (2017).
92. Fagan, A. M. *et al.* Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann. Neurol.* **59**, 512–9 (2006).
93. Mintun, M. A. *et al.* [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* **67**, 446–52 (2006).
94. Jack, C. R. *et al.* Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain* **132**, 1355–65 (2009).
95. Aizenstein, H. J. *et al.* Frequent Amyloid Deposition Without Significant Cognitive Impairment Among the Elderly. *Arch. Neurol.* **65**, 1509 (2008).
96. Pike, K. E. *et al.* Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* **130**, 2837–44 (2007).
97. Johnson, K. A., Fox, N. C., Sperling, R. A. & Klunk, W. E. Brain imaging in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2**, (2012).
98. Li, G. *et al.* CSF tau/Abeta42 ratio for increased risk of mild cognitive impairment: a follow-up study. *Neurology* **69**, 631–9 (2007).
99. Resnick, S. M. *et al.* Longitudinal cognitive decline is associated with fibrillar amyloid-beta measured by [11C]PiB. *Neurology* **74**, 807–15 (2010).
100. Fagan, A. M. *et al.* Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid(42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Arch. Neurol.* **64**, 343–9 (2007).
101. Skoog, I. *et al.* Cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 is reduced before the onset of sporadic dementia: a population-based study in 85-year-olds. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **15**, 169–76 (2003).
102. Stomrud, E., Hansson, O., Blennow, K., Minthon, L. & Londos, E. Cerebrospinal fluid biomarkers predict decline in subjective cognitive function over 3 years in healthy elderly. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **24**, 118–24 (2007).
103. Bohnen, N. I., Djang, D. S. W., Herholz, K., Anzai, Y. & Minoshima, S. Effectiveness and safety of 18F-FDG PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literature. *J. Nucl. Med.* **53**, 59–71 (2012).
104. Dubois, B. *et al.* Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers. Dement.* **12**, 292–323 (2016).

105. Nobili, F. *et al.* Principal component analysis of FDG PET in amnesic MCI. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **35**, 2191–2202 (2008).
106. Inui, Y., Ito, K., Kato, T. & SEAD-J Study Group. Longer-Term Investigation of the Value of 18F-FDG-PET and Magnetic Resonance Imaging for Predicting the Conversion of Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease: A Multicenter Study. *J. Alzheimer's Dis.* **60**, 877–887 (2017).
107. Landau, S. M. *et al.* Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology* **75**, 230–238 (2010).
108. Higuchi, M. *et al.* Glucose hypometabolism and neuropathological correlates in brains of dementia with Lewy bodies. *Exp. Neurol.* **162**, 247–56 (2000).
109. Minoshima, S. *et al.* Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann. Neurol.* **50**, 358–65 (2001).
110. Persson, K. *et al.* MRI-assessed atrophy subtypes in Alzheimer's disease and the cognitive reserve hypothesis. *PLoS One* **12**, e0186595 (2017).
111. Doré, V. *et al.* Cross-sectional and longitudinal analysis of the relationship between A β deposition, cortical thickness, and memory in cognitively unimpaired individuals and in Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* **70**, 903–11 (2013).
112. Martin, S. B., Smith, C. D., Collins, H. R., Schmitt, F. A. & Gold, B. T. Evidence that volume of anterior medial temporal lobe is reduced in seniors destined for mild cognitive impairment. *Neurobiol. Aging* **31**, 1099–106 (2010).
113. Blanc, F. *et al.* Grey matter atrophy in prodromal stage of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res. Ther.* **8**, (2016).
114. Roquet, D. *et al.* Insular atrophy at the prodromal stage of dementia with Lewy bodies: a VBM DARTEL study. *Sci. Rep.* **7**, 9437 (2017).
115. Blanc, F. *et al.* Cortical thickness in dementia with lewy bodies and alzheimer's disease: A comparison of prodromal and dementia stages. *PLoS One* **10**, (2015).
116. Botzung, A., Philippi, N., Noblet, V., Loureiro De Sousa, P. & Blanc, F. Pay attention to the basal ganglia: A volumetric study in early dementia with Lewy bodies. *Alzheimer's Res. Ther.* **11**, (2019).
117. Durcan, R., Donaghy, P., Osborne, C., Taylor, J. P. & Thomas, A. J. Imaging in prodromal dementia with Lewy bodies: Where do we stand? *International Journal of Geriatric Psychiatry* **34**, 635–646 (2019).
118. Jokinen, H. *et al.* Global Burden of Small Vessel Disease-Related Brain Changes on MRI Predicts Cognitive and Functional Decline. *Stroke* **51**, 170–178 (2020).
119. Benjamin, P. *et al.* Lacunar infarcts, but not perivascular spaces, are predictors of cognitive decline in cerebral small-vessel disease. *Stroke* **49**, 586–593 (2018).

120. Lazarczyk, M. J., Hof, P. R., Bouras, C. & Giannakopoulos, P. Preclinical Alzheimer disease: identification of cases at risk among cognitively intact older individuals. *BMC Med.* **10**, 127 (2012).
121. Wolk, D. A. *et al.* Medial temporal lobe subregional morphometry using high resolution MRI in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* **49**, 204–213 (2017).
122. Berg, D., Godau, J. & Walter, U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol.* **7**, 1044–1055 (2008).
123. Berg, D. *et al.* Depression in Parkinson's disease: brainstem midline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging. *J. Neurol.* **246**, 1186–93 (1999).
124. Yilmaz, R. *et al.* Structural Ultrasound of the Medial Temporal Lobe in Alzheimer's Disease. *Ultraschall der Medizin - Eur. J. Ultrasound* **38**, 294–300 (2017).
125. Knecht, S. *et al.* Noninvasive determination of language lateralization by functional transcranial Doppler sonography: a comparison with the Wada test. *Stroke* **29**, 82–6 (1998).
126. Somers, M. *et al.* The Measurement of Language Lateralization with Functional Transcranial Doppler and Functional MRI: A Critical Evaluation. *Front. Hum. Neurosci.* **5**, 31 (2011).
127. Urbanova, B. *et al.* Neurosonological Examination: A Non-Invasive Approach for the Detection of Cerebrovascular Impairment in AD. *Front. Behav. Neurosci.* **8**, (2014).
128. Schreiber, S. J., Doepp, F., Spruth, E., Kopp, U. A. & Valdueza, J. M. Ultrasonographic measurement of cerebral blood flow, cerebral circulation time and cerebral blood volume in vascular and Alzheimer's dementia. *J. Neurol.* **252**, 1171–7 (2005).
129. Stefani, A. *et al.* CSF biomarkers, impairment of cerebral hemodynamics and degree of cognitive decline in Alzheimer's and mixed dementia. *J. Neurol. Sci.* **283**, 109–115 (2009).
130. Sun, Z.-W. *et al.* Decreased cerebral blood flow velocity in apolipoprotein E ϵ 4 allele carriers with mild cognitive impairment. *Eur. J. Neurol.* **14**, 150–155 (2007).
131. Ruitenbergh, A. *et al.* Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: The Rotterdam study. *Ann. Neurol.* **57**, 789–794 (2005).
132. Silvestrini, M. *et al.* Cerebral hemodynamics and cognitive performance in patients with asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* **72**, 1062–1068 (2009).
133. Bär, K.-J. *et al.* Influence of galantamine on vasomotor reactivity in Alzheimer's disease and vascular dementia due to cerebral microangiopathy. *Stroke* **38**, 3186–92 (2007).
134. Gucuyener, D. O. *et al.* An analysis of changes in cerebral blood flow velocities in

- depressive pseudo-dementia and Alzheimer disease patients. *Neurologist* **16**, 358–63 (2010).
135. Lee, Y.-H. & Yeh, S.-J. Correlation of common carotid artery intima media thickness, intracranial arterial stenosis and post-stroke cognitive impairment. *Acta Neurol. Taiwan.* **16**, 207–13 (2007).
 136. Rosengarten, B. *et al.* Acetylcholine esterase inhibitor donepezil improves dynamic cerebrovascular regulation in Alzheimer patients. *J. Neurol.* **253**, 58–64 (2006).
 137. Monaco, D. *et al.* The predictive power of transcranial sonography in movement disorders: a longitudinal cohort study. *Neurol. Sci.* **39**, 1887–1894 (2018).
 138. Wollenweber, F. A. *et al.* Width of the third ventricle assessed by transcranial sonography can monitor brain atrophy in a time- and cost-effective manner--results from a longitudinal study on 500 subjects. *Psychiatry Res.* **191**, 212–6 (2011).
 139. Berg, D., Mäurer, M., Warmuth-Metz, M., Rieckmann, P. & Becker, G. The correlation between ventricular diameter measured by transcranial sonography and clinical disability and cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* **57**, 1289–92 (2000).
 140. Laučkaitė, K. *et al.* Specificity of transcranial sonography in parkinson spectrum disorders in comparison to degenerative cognitive syndromes. *BMC Neurol.* **12**, 12 (2012).
 141. Liepelt, I. *et al.* Substantia nigra hyperechogenicity assessed by transcranial sonography is related to neuropsychological impairment in the elderly population. *J. Neural Transm.* **115**, 993–9 (2008).
 142. Yilmaz, R. *et al.* Substantia nigra hyperechogenicity is related to decline in verbal memory in healthy elderly adults. *Eur. J. Neurol.* **23**, 973–8 (2016).
 143. López-Cancio, E. *et al.* The population-based Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis Study (ASIA): rationale and design. *BMC Neurol.* **11**, 22 (2011).
 144. Planas-Ballvé, A. *et al.* The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis study: Subclinical intracranial atherosclerosis as predictor of long-term vascular events. *Atherosclerosis* **282**, 132–136 (2019).
 145. Suades-González, E., Jódar-Vicente, M. & Pérdrix-Solàs, D. [Memory deficit in patients with subcortical vascular cognitive impairment versus Alzheimer-type dementia: the sensitivity of the ‘word list’ subtest on the Wechsler Memory Scale-III]. *Rev. Neurol.* **49**, 623–9
 146. Wechsler, D. A Standardized Memory Scale for Clinical Use. *J. Psychol.* **19**, 87–95 (1945).
 147. Reitan, R. M. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Percept. Mot. Skills* **8**, 271–276 (1958).

148. Ruff, R. M. & Parker, S. B. Gender- and age-specific changes in motor speed and eye-hand coordination in adults: normative values for the Finger Tapping and Grooved Pegboard Tests. *Percept. Mot. Skills* **76**, 1219–30 (1993).
149. Luotto, M. The Digit Symbol Subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale as an Indicator of Learning. (1963).
150. Harrison, J. E., Buxton, P., Husain, M. & Wise, R. Short test of semantic and phonological fluency: Normal performance, validity and test-retest reliability. *Br. J. Clin. Psychol.* **39**, 181–191 (2000).
151. Mack, W. J., Freed, D. M., Williams, B. W. & Henderson, V. W. Boston Naming Test: Shortened Versions for Use in Alzheimer's Disease. *J. Gerontol.* **47**, P154–P158 (1992).
152. Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* **12**, 189–98 (1975).
153. Morales González, J. M., González-Montalvo, J. I., Del Ser Quijano, T. & Bermejo Pareja, F. [Validation of the S-IQCODE: the Spanish version of the informant questionnaire on cognitive decline in the elderly]. *Arch. Neurobiol. (Madr).* **55**, 262–6
154. Yesavage, J. A. *et al.* Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J. Psychiatr. Res.* **17**, 37–49
155. Baumgartner, R. W., Mattle, H. P. & Schroth, G. Assessment of $\geq 50\%$ and $< 50\%$ Intracranial Stenoses by Transcranial Color-Coded Duplex Sonography. *Stroke* **30**, 87–92 (1999).
156. Balsis, S., Bengtson, J. F., Lowe, D. A., Geraci, L. & Doody, R. S. How Do Scores on the ADAS-Cog, MMSE, and CDR-SOB Correspond? *Clin. Neuropsychol.* **29**, 1002–1009 (2015).
157. Réthelyi, J. M. *et al.* General and domain-specific neurocognitive impairments in deficit and non-deficit schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **262**, 107–15 (2012).
158. Gustafson, D. R., Skoog, I., Rosengren, L., Zetterberg, H. & Blennow, K. Cerebrospinal fluid beta-amyloid 1-42 concentration may predict cognitive decline in older women. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **78**, 461–4 (2007).
159. Villeneuve, S. *et al.* Existing Pittsburgh Compound-B positron emission tomography thresholds are too high: statistical and pathological evaluation. *Brain* **138**, 2020–33 (2015).
160. Murray, M. E. *et al.* Clinicopathologic and 11C-Pittsburgh compound B implications of Thal amyloid phase across the Alzheimer's disease spectrum. *Brain* **138**, 1370–81 (2015).

161. Curtis, C. *et al.* Phase 3 Trial of Flutemetamol Labeled With Radioactive Fluorine 18 Imaging and Neuritic Plaque Density. *JAMA Neurol.* **72**, 287 (2015).
162. Palmqvist, S. *et al.* Accuracy of brain amyloid detection in clinical practice using cerebrospinal fluid β -amyloid 42: a cross-validation study against amyloid positron emission tomography. *JAMA Neurol.* **71**, 1282–9 (2014).
163. Mattsson, N. *et al.* Independent information from cerebrospinal fluid amyloid- β and florbetapir imaging in Alzheimer's disease. *Brain* **138**, 772–83 (2015).
164. Lee, S. A. W., Sposato, L. A., Hachinski, V. & Cipriano, L. E. Cost-effectiveness of cerebrospinal biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers. Res. Ther.* **9**, 18 (2017).
165. Tsivgoulis, G. *et al.* The role of neurosonology in the diagnosis of vascular dementia. in *Journal of Alzheimer's Disease* **42**, S251–S257 (IOS Press, 2014).
166. Gupta, A. & Iadecola, C. Impaired A β clearance: A potential link between atherosclerosis and Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* **7**, (2015).
167. Fareed, M. *et al.* Cognitive impairment and intracranial atherosclerotic stenosis in general population. *Neurology* **90**, E1240–E1247 (2018).
168. Gottesman, R. F. *et al.* Association of Intracranial Atherosclerotic Disease with Brain β -Amyloid Deposition: Secondary Analysis of the ARIC Study. *JAMA Neurol.* **77**, 350–357 (2020).
169. Zhang, X. *et al.* Neurocognitive Changes After Carotid Revascularization According to Perfusion Parameters: A Meta-analysis of Current Literature. *Annals of Vascular Surgery* **64**, 361–374 (2020).
170. Roher, A. E. *et al.* Intracranial atherosclerosis as a contributing factor to Alzheimer's disease dementia. *Alzheimer's Dement.* **7**, 436–444 (2011).
171. Gottesman, R. F. *et al.* Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol.* **74**, 1246–1254 (2017).
172. Pavlovic, A. M. *et al.* Increased frequency of pathologic findings on transcranial B-mode parenchymal sonography in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Ultrasound Med. Biol.* **41**, 982–8 (2015).
173. Prell, T., Schenk, A., Witte, O. W., Grosskreutz, J. & Günther, A. Transcranial brainstem sonography as a diagnostic tool for amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener.* **15**, 244–9 (2014).
174. Kostić, V. S. *et al.* Transcranial brain sonography findings in two main variants of progressive supranuclear palsy. *Eur. J. Neurol.* **20**, 552–7 (2013).
175. Becker, G. *et al.* Identification of ventricular enlargement and estimation of intracranial pressure by transcranial color-coded real-time sonography. *J.*

- Neuroimaging* **4**, 17–22 (1994).
176. Seidel, G., Kaps, M., Gerriets, T. & Hutzelmann, A. Evaluation of the ventricular system in adults by transcranial duplex sonography. *J. Neuroimaging* **5**, 105–8 (1995).
 177. Schminke, U. *et al.* Diameter Assessment of the Third Ventricle with Transcranial Sonography in Patients with Multiple Sclerosis. *J. Neuroimaging* **20**, 53–57 (2010).
 178. Kallmann, B.-A. *et al.* Determination of ventricular diameters in multiple sclerosis patients with transcranial sonography (TCS)--a two year follow-up study. *J. Neurol.* **251**, 30–4 (2004).
 179. Nestor, S. M. *et al.* Ventricular enlargement as a possible measure of Alzheimer's disease progression validated using the Alzheimer's disease neuroimaging initiative database. *Brain* **131**, 2443–2454 (2008).
 180. Jack, C. R. *et al.* Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology* **62**, 591–600 (2004).
 181. Favaretto, S. *et al.* Accuracy of transcranial brain parenchyma sonography in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Eur. J. Neurol.* **23**, 1322–1328 (2016).
 182. Berg, D., Merz, B., Reiners, K., Naumann, M. & Becker, G. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **20**, 383–5 (2005).

10.ANEXOS

- 10.1 ANEXO 1: Artículo publicado del Trabajo 1** Crespo-Cuevas AM et al. "The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis (AsIA) study: Subclinical cervico-cerebral stenosis and middle cerebral artery pulsatility index as predictors of long-term incident cognitive impairment". *Atherosclerosis*. 2020 Sep 3:S0021-9150(20)30469-X. PMID: 32921430.

Crespo-Cuevas AM et al. "The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis (AsIA) study: Subclinical cervico-cerebral stenosis and middle cerebral artery pulsatility index as predictors of long-term incident cognitive impairment". *Atherosclerosis*. 2020 Sep 3:S0021-9150(20)30469-X. PMID: 32921430.

Crespo-Cuevas AM et al. "The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis (AsIA) study: Subclinical cervico-cerebral stenosis and middle cerebral artery pulsatility index as predictors of long-term incident cognitive impairment". *Atherosclerosis*. 2020 Sep 3:S0021-9150(20)30469-X. PMID: 32921430.

Crespo-Cuevas AM et al. "The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis (AsIA) study: Subclinical cervico-cerebral stenosis and middle cerebral artery pulsatility index as predictors of long-term incident cognitive impairment". *Atherosclerosis*. 2020 Sep 3:S0021-9150(20)30469-X. PMID: 32921430.

Crespo-Cuevas AM et al. "The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis (AsIA) study: Subclinical cervico-cerebral stenosis and middle cerebral artery pulsatility index as predictors of long-term incident cognitive impairment". *Atherosclerosis*. 2020 Sep 3:S0021-9150(20)30469-X. PMID: 32921430.

Crespo-Cuevas AM et al. "The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis (AsIA) study: Subclinical cervico-cerebral stenosis and middle cerebral artery pulsatility index as predictors of long-term incident cognitive impairment". *Atherosclerosis*. 2020 Sep 3:S0021-9150(20)30469-X. PMID: 32921430.

10.2 ANEXO 2: Artículo publicado del Trabajo 2 Crespo-Cuevas AM et al. "Third Ventricle Width Assessed by Transcranial Sonography as Predictor of Long-Term Cognitive Impairment". J Alzheimers Dis. 2020;73(2):741-749. doi: 10.3233/JAD-190949. PMID: 31884478.

Crespo-Cuevas AM et al. "Third Ventricle Width Assessed by Transcranial Sonography as Predictor of Long-Term Cognitive Impairment". *J Alzheimers Dis.* 2020;73(2):741-749. doi: 10.3233/JAD-190949. PMID: 31884478.

Crespo-Cuevas AM et al. "Third Ventricle Width Assessed by Transcranial Sonography as Predictor of Long-Term Cognitive Impairment". *J Alzheimers Dis.* 2020;73(2):741-749. doi: 10.3233/JAD-190949. PMID: 31884478.

Crespo-Cuevas AM et al. "Third Ventricle Width Assessed by Transcranial Sonography as Predictor of Long-Term Cognitive Impairment". *J Alzheimers Dis.* 2020;73(2):741-749. doi: 10.3233/JAD-190949. PMID: 31884478.

Crespo-Cuevas AM et al. "Third Ventricle Width Assessed by Transcranial Sonography as Predictor of Long-Term Cognitive Impairment". *J Alzheimers Dis.* 2020;73(2):741-749. doi: 10.3233/JAD-190949. PMID: 31884478.

Crespo-Cuevas AM et al. "Third Ventricle Width Assessed by Transcranial Sonography as Predictor of Long-Term Cognitive Impairment". *J Alzheimers Dis.* 2020;73(2):741-749. doi: 10.3233/JAD-190949. PMID: 31884478.

Crespo-Cuevas AM et al. "Third Ventricle Width Assessed by Transcranial Sonography as Predictor of Long-Term Cognitive Impairment". *J Alzheimers Dis.* 2020;73(2):741-749. doi: 10.3233/JAD-190949. PMID: 31884478.

Crespo-Cuevas AM et al. "Third Ventricle Width Assessed by Transcranial Sonography as Predictor of Long-Term Cognitive Impairment". *J Alzheimers Dis.* 2020;73(2):741-749. doi: 10.3233/JAD-190949. PMID: 31884478.

Crespo-Cuevas AM et al. "Third Ventricle Width Assessed by Transcranial Sonography as Predictor of Long-Term Cognitive Impairment". J Alzheimers Dis. 2020;73(2):741-749. doi: 10.3233/JAD-190949. PMID: 31884478.