

**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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**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>



TESIS DOCTORAL

CAMBIOS EN EL GROSOR COROIDEO CUANTIFICADOS CON  
TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN EL DETERIORO  
COGNITIVO TIPO ALZHEIMER Y TIPO VASCULAR: LA  
COHORTE NORFACE

Luis Castilla Martí

Dr. Miguel Castilla Martí

**Director de tesis**

Dr. José García Arumí

**Director de tesis**

Dra. Marta Marquié Sayagués

**Directora de tesis**

Dr. José García Arumí

**Tutor de tesis**

Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas

Departamento de Cirugía

Facultad de Medicina

Universitat Autònoma Barcelona

2024



TESIS DOCTORAL

CAMBIOS EN EL GROSOR COROIDEO CUANTIFICADOS CON  
TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN EL DETERIORO  
COGNITIVO TIPO ALZHEIMER Y TIPO VASCULAR: LA  
COHORTE NORFACE

Luis Castilla Martí

Dr. José García-Arumí

**Director de tesis**

Dr. Miguel Castilla Martí

**Director de tesis**

Dra. Marta Marquié

**Directora de tesis**

Dr. José García-Arumí

**Tutor de tesis**

Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas

Departamento de Cirugía

Facultad de Medicina

Universitat Autònoma Barcelona

2024

# AGRADECIMIENTOS

---



## *AGRADECIMIENTOS*

---

A mi familia por su apoyo incondicional y ánimos, en especial a mi hermano Miguel y a mis padres, que me empujaron a la realización de este proyecto.

A los astros y Astrid por acompañarme con su creatividad, cariño, inspiración y sobre todo por su paciencia.

A Luca por enseñarme el 75%.

A la Fundación ACE y todo su equipo, por darme la oportunidad de formar parte de este proyecto.

A mis tutores: Profesor García-Arumí, al Dr. Miguel Castilla y, sobre todo, a la Dra. Marta Marquié, por sus inestimables consejos y enseñanzas.

# ABREVIATURAS

---

|             |                                                                    |
|-------------|--------------------------------------------------------------------|
| ADRDA       | Alzheimer's Disease and Related Disorders Association              |
| ACP         | Arterias ciliares posteriores                                      |
| AF          | Autofluorescencia                                                  |
| IA          | Inteligencia Artificial                                            |
| APOE        | Apolipoproteína E                                                  |
| APP / PPA   | Amyloid Precursor Protein / Proteína Precursora de Amiloide        |
| AV          | Agudeza visual                                                     |
| AHA-ASA     | American Heart Association- American stroke association            |
| βA          | Beta-Amiloide                                                      |
| MBr         | Membrana de Bruch                                                  |
| CIC         | Correlación intraclase                                             |
| CDR         | Clinical Dementia Rating                                           |
| CFH         | Capa de fibras de Henle                                            |
| CV          | Campo visual                                                       |
| CFNR / RFNL | Capa de fibras nerviosas de la retina / Retinal fibers nerve layer |
| CCG / GCL   | Capa de células ganglionares / Ganglion Cell Layer                 |
| CNE         | Capa nuclear externa                                               |
| CNI         | Capa nuclear interna                                               |
| CPE         | Capa plexiforme externa                                            |
| CPI         | Capa plexiforme interna                                            |
| ICE         | Interfase coroido-escleral                                         |
| CTL         | Grupo Control                                                      |
| D           | Dioptrías                                                          |

|             |                                                                                                           |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DC          | Deterioro cognitivo                                                                                       |
| DCL         | Deterioro Cognitivo Leve                                                                                  |
| DCS         | Deterioro cognitivo subjetivo                                                                             |
| DE          | Desviación Estándar                                                                                       |
| DCL-EA      | Deterioro cognitivo leve tipo Enfermedad de Alzheimer                                                     |
| DCL-Va      | Deterioro cognitivo leve tipo Vascular                                                                    |
| DCV         | Deterioro cognitivo Vascular                                                                              |
| DVa         | Demencia tipo vascular                                                                                    |
| DTA         | Demencia tipo Alzheimer                                                                                   |
| DLB         | Demencia Cuerpos de Lewy                                                                                  |
| DM          | Diabetes Mellitus                                                                                         |
| DMAE        | Degeneración Macular Asociada a la Edad                                                                   |
| DV          | Densidad vascular                                                                                         |
| DSM IV      | Diagnostic and Statistical Manual 4th edition                                                             |
| DSM V       | Diagnostic and Statistical Manual 5th edition                                                             |
| EA          | Enfermedad de Alzheimer                                                                                   |
| EDI / IPM   | Enhanced Depth Imaging / Imagen de profundidad mejorada                                                   |
| EPR         | Epitelio pigmentario de la retina                                                                         |
| ETDRS       | Early Treatment Diabetic Retinopathy Study / Estudio del tratamiento temprano en la retinopatía diabética |
| ECV         | Enfermedades cerebrovasculares                                                                            |
| EPOC        | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica                                                                   |
| E. Inferior | Radio externo (Outer) de 6mm ETDRS Inferior                                                               |
| E. Nasal    | Radio externo (Outer) de 6mm ETDRS Nasal                                                                  |
| E. Superior | Radio externo (Outer) de 6mm ETDRS Superior                                                               |

|             |                                                                                      |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| E. Temporal | Radio externo (Outer) de 6mm ETDRS Temporal                                          |
| FRCV        | Factores de riesgo cardiovascular                                                    |
| FACEHBI     | Fundació ACE Healthy Brain Initiative                                                |
| FTD         | Demencia Frontotemporal                                                              |
| GM          | Grosor macular                                                                       |
| GC          | Grosor Coroideo                                                                      |
| GDS / EDG   | Global Deterioration Scale / Escala de Deterioro Global                              |
| HTA         | Hipertensión arterial                                                                |
| HAD's       | Hospital Anxiety and Depression Scale / Escala hospitalaria de ansiedad y depresión. |
| I. Inferior | Radio interno (inner) de 3mm ETDRS Inferior                                          |
| I. Nasal    | Radio interno (inner) de 3mm ETDRS Nasal                                             |
| I. Superior | Radio interno (inner) de 3mm ETDRS Superior                                          |
| I. Tempora  | Radio interno (inner) de 3mm ETDRS Temporal                                          |
| IACEs       | Inhibidores de la acetilcolinesterasa                                                |
| CCI         | Coeficiente de Correlación Intraclase                                                |
| IWG         | International Working Group                                                          |
| LCR         | Líquido cefalorraquídeo                                                              |
| ELM         | External limitant membrane                                                           |
| MLI         | Membrana limitante interna                                                           |
| MLM         | Membrana limitante media                                                             |
| Mm          | Milímetros                                                                           |
| MMSE        | Mini-Mental State Examination                                                        |
| N           | Nasal                                                                                |

|              |                                                                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NO           | Nervio óptico                                                                                                                                   |
| NIA-AA       | National Institute of Aging - Alzheimer's Association                                                                                           |
| NBACE        | Batería Neuropsicológica de Fundació ACE                                                                                                        |
| NINCDS-AIREN | National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences |
| OCT / TCO    | Optical Coherence Tomography / Tomografía de coherencia óptica                                                                                  |
| OCTA / ATCO  | Optical Coherence Tomography Angiography / Angiografía por tomografía de coherencia óptica                                                      |
| OMS          | Organización Mundial de la Salud                                                                                                                |
| ONF          | Ovillos neurofibrilares                                                                                                                         |
| OD           | Ojo derecho                                                                                                                                     |
| OI           | Ojo izquierdo                                                                                                                                   |
| PL           | Punción lumbar                                                                                                                                  |
| PIO          | Presión intraocular                                                                                                                             |
| PET / TEP    | Positron Emission Tomography / Tomografía por Emisión de Positrones                                                                             |
| P-tau        | Proteína tau fosforilada                                                                                                                        |
| QSC          | Quejas subjetivas cognitivas                                                                                                                    |
| RM           | Resonancia magnética                                                                                                                            |
| S            | Superior                                                                                                                                        |
| SD-OCT       | Spectral Domain-Optical Coherence Tomography, Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral                                              |
| SNC          | Sistema nervioso central                                                                                                                        |

## ABREVIATURAS

---

|                |                                                                                       |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SS-OCT</b>  | Swept Source-Optical Coherence Tomography, Tomografía de coherencia óptica de barrido |
| <b>T</b>       | Temporal                                                                              |
| <b>TC-SCAN</b> | Computed tomography scan / tomografía computarizada scanner                           |
| <b>VEGF</b>    | Vascular endotelial growth factor / Factor de crecimiento vascular endotelial         |
| <b>ZAF</b>     | Zona avascular foveal                                                                 |



# ÍNDICE

---



**RESUMEN .....20**

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| INTRODUCCIÓN .....          | 21 |
| ANTECEDENTES.....           | 21 |
| OBJETIVO PRINCIPAL .....    | 22 |
| OBJETIVOS SECUNDARIOS ..... | 22 |
| MÉTODOS.....                | 22 |
| RESULTADOS .....            | 23 |
| CONCLUSIÓN .....            | 23 |

**ABSTRACT.....24**

|                    |    |
|--------------------|----|
| INTRODUCTION ..... | 26 |
| BACKGROUND .....   | 26 |
| OBJECTIVES .....   | 27 |
| METHODS.....       | 27 |
| RESULTS .....      | 28 |
| CONCLUSION.....    | 28 |

**1. INTRODUCCIÓN.....29**

**1.1 EL DETERIORO COGNITIVO POR EA Y PATOLOGÍA CEREBROVASCULAR ..... 31**

|                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.1.1 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA).....                                                                          | 31 |
| 1.1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO .....                                                                 | 31 |
| 1.1.1.2 FISIOPATOLOGÍA.....                                                                                      | 34 |
| 1.1.1.3 SÍNTOMAS Y FASES CLÍNICAS .....                                                                          | 36 |
| 1.1.1.3.1 DETERIORO COGNITIVO SUBJETIVO .....                                                                    | 37 |
| 1.1.1.3.2 DETERIORO COGNITIVO LEVE DEBIDO A LA EA.....                                                           | 38 |
| 1.1.1.3.3 DEMENCIA POR EA.....                                                                                   | 39 |
| 1.1.1.4 BIOMARCADORES .....                                                                                      | 40 |
| 1.1.1.4.1 BIOMARCADORES CLÁSICOS EN EA.....                                                                      | 40 |
| 1.1.1.4.2 BIOMARCADORES EN FLUIDOS CORPORALES .....                                                              | 42 |
| 1.1.1.4.3 BIOMARCADORES DE IMAGEN .....                                                                          | 43 |
| 1.1.1.5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EA .....                                                                          | 45 |
| 1.1.1.5.1 CRITERIOS NIA-AA.....                                                                                  | 45 |
| 1.1.1.5.2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DCL: PETERSEN, NIA-AA Y LOS CRITERIOS DEL ESTUDIO DE SALUD CARDIOVASCULAR ..... | 48 |
| 1.1.1.6 TRATAMIENTO .....                                                                                        | 50 |
| 1.1.1.6.1 TRATAMIENTO ACTUAL DE LA EA, NO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD .....                                     | 50 |
| 1.1.1.6.2 NUEVAS TERAPIAS MODIFICADORAS DE LA ENFERMEDAD .....                                                   | 51 |
| 1.1.2 DETERIORO COGNITIVO VASCULAR .....                                                                         | 52 |
| 1.1.2.1 EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO .....                                                                 | 52 |
| 1.1.2.2 ETIOLOGÍA.....                                                                                           | 53 |

|                                                                            |           |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.1.2.3 SÍNTOMAS Y FASES CLÍNICAS .....                                    | 54        |
| 1.1.2.4 BIOMARCADORES .....                                                | 55        |
| 1.1.2.5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DVA: NINDS AIREN .....                      | 56        |
| 1.1.2.6 TRATAMIENTO.....                                                   | 58        |
| <b>1.2 EL SISTEMA VISUAL .....</b>                                         | <b>59</b> |
| 1.2.1 RETINA .....                                                         | 59        |
| 1.2.2 COROIDES .....                                                       | 62        |
| 1.2.2.1 EMBRIOLOGÍA.....                                                   | 63        |
| 1.2.2.2 HISTOLOGÍA .....                                                   | 65        |
| 1.2.2.3 GROSOR COROIDEO (GC) .....                                         | 67        |
| 1.2.3 ESCLERÓTICA O ESCLERA Y VITREO.....                                  | 68        |
| 1.2.4 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT) .....                          | 68        |
| 1.2.4.1 PROTOCOLOS DE SEGMENTACIÓN AUTOMATIZADA EN DRI-TRITON SS-OCT ..... | 70        |
| <b>1.3 LA RELACIÓN ENTRE EL SISTEMA VISUAL Y LA EA.....</b>                | <b>71</b> |
| 1.3.1 COMORBILIDAD OFTALMOLÓGICA EN LA EA.....                             | 71        |
| 1.3.2 BIOMARCADORES OCULARES EN LA EA.....                                 | 71        |
| 1.3.2.1 BIOMARCADORES RETINIANOS .....                                     | 71        |
| 1.3.2.2 ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS POST MORTEM .....                        | 72        |
| 1.3.2.3 ESTUDIOS MEDIANTE OCT .....                                        | 74        |
| 1.3.2.4 GROSOR COROIDEO (GC) .....                                         | 75        |
| 1.3.2.5 PROTEINOPATIAS RETINIANAS EN LA EA.....                            | 82        |
| 1.3.2.6 CAMBIOS VASCULARES EN LA RETINA EN LA EA.....                      | 82        |
| <b>2. HIPÓTESIS.....</b>                                                   | <b>85</b> |
| 2.1 HIPÓTESIS PRINCIPAL .....                                              | 87        |
| 2.2 HIPÓTESIS SECUNDARIAS.....                                             | 87        |
| <b>3. OBJETIVOS.....</b>                                                   | <b>88</b> |
| 3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....                                                | 90        |
| 3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS .....                                            | 90        |
| <b>4. MÉTODOS.....</b>                                                     | <b>91</b> |
| 4.1 SUJETOS DEL ESTUDIO .....                                              | 93        |
| 4.2 GRUPOS DIAGNÓSTICOS CLÍNICO .....                                      | 93        |
| 4.3 EVALUACIÓN NEUROOFTALMOLÓGICA.....                                     | 95        |
| 4.4 CRITERIO GENERALES DE INCLUSION Y EXCLUSION.....                       | 96        |
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN NEUROLOGICOS Y GENERALES.....                       | 96        |
| CRITERIOS DE EXCLUSION OFTALMOLÓGICOS .....                                | 97        |
| 4.5 MEDICIÓN DEL GC MEDIANTE OCT .....                                     | 97        |

|                                                                                                                                                               |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.5.1 MEDICIONES AUTOMATIZADAS DEL GC MEDIANTE SOFTWARE DRI TRITON-OCT.....                                                                                   | 97         |
| 4.5.2 MEDICIONES MANUALES DEL GC .....                                                                                                                        | 99         |
| <b>4.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....</b>                                                                                                                        | <b>101</b> |
| <b>4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>                                                                                                                         | <b>101</b> |
| 4.7.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS MEDICIONES DEL GC ENTRE GRUPOS DIAGNÓSTICOS .....                                                                           | 101        |
| 4.7.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA CONCORDANCIA ENTRE MEDICIONES MANUALES Y MEDICIONES AUTOMATIZADAS .....                                                      | 103        |
| <b>5. RESULTADOS.....</b>                                                                                                                                     | <b>105</b> |
| <b>5.1 DIVISIÓN FINAL DE LA MUESTRA.....</b>                                                                                                                  | <b>107</b> |
| 5.1.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA COHORTE.....                                                                                              | 109        |
| 5.1.2 CAUSAS NEUROLÓGICAS Y GENERALES DE EXCLUSIÓN.....                                                                                                       | 111        |
| 5.1.3 CAUSAS OFTALMOLÓGICAS DE EXCLUSIÓN.....                                                                                                                 | 112        |
| <b>5.2 ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTINOMIAL .....</b>                                                                                                            | <b>113</b> |
| 5.2.1 ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTINOMIAL DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA EDAD, EL SEXO Y LA EDUCACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DIAGNÓSTICO .....                              | 113        |
| 5.2.1.1 INTERPRETACIÓN .....                                                                                                                                  | 114        |
| 5.2.2 ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTINOMIAL DE LA DISTRIBUCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES ENTRE LOS GRUPOS DIAGNÓSTICO. ....                      | 114        |
| 5.2.2.1 INTERPRETACIÓN DEL ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTINOMIAL DE LA DISTRIBUCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES ENTRE LOS GRUPOS DIAGNÓSTICO ..... | 115        |
| 5.2.3 ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTINOMIAL DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA CALIDAD DE IMAGEN DE LA OCT ENTRE LOS GRUPOS DIAGNÓSTICO .....                               | 116        |
| 5.2.3.1 INTERPRETACIÓN .....                                                                                                                                  | 117        |
| <b>5.3 ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE.....</b>                                                                                                           | <b>117</b> |
| 5.3.1 ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE LAS MEDIDAS DE GROSOR COROIDEO .....                                                                             | 117        |
| 5.3.1.1 INTERPRETACIÓN ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE LAS MEDIDAS DEL GROSOR COROIDEO .....                                                           | 121        |
| SEXO .....                                                                                                                                                    | 121        |
| EDAD .....                                                                                                                                                    | 122        |
| EDUCACIÓN .....                                                                                                                                               | 122        |
| DIABETES MELLITUS .....                                                                                                                                       | 122        |
| CALIDAD DE IMAGEN DE OCT.....                                                                                                                                 | 123        |
| OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....                                                                                                                  | 123        |
| GRUPOS DIAGNÓSTICOS .....                                                                                                                                     | 123        |
| CUADRANTE CENTRAL .....                                                                                                                                       | 127        |
| CUADRANTE INTERIOR TEMPORAL.....                                                                                                                              | 127        |
| CUADRANTE INTERIOR SUPERIOR.....                                                                                                                              | 127        |

|                                                                                                                                                                             |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| CUADRANTE INTERIOR NASAL .....                                                                                                                                              | 127        |
| CUADRANTE INTERIOR INFERIOR.....                                                                                                                                            | 128        |
| CUADRANTE EXTERIOR TEMPORAL.....                                                                                                                                            | 128        |
| CUADRANTE EXTERIOR SUPERIOR .....                                                                                                                                           | 128        |
| CUADRANTE EXTERIOR NASAL .....                                                                                                                                              | 128        |
| CUADRANTE EXTERIOR INFERIOR.....                                                                                                                                            | 129        |
| ESPESOR MEDIO .....                                                                                                                                                         | 129        |
| GROSOR CENTRO FOVEAL.....                                                                                                                                                   | 129        |
| VOLUMEN TOTAL .....                                                                                                                                                         | 129        |
| CENTRAL / INTERIOR SUPERIOR / GROSOR CENTRO FOVEAL .....                                                                                                                    | 130        |
| NOTA ADICIONAL .....                                                                                                                                                        | 130        |
| <b>5.3.2 ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE LAS MEDICIONES DEL GC SIN FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES COMO VARIABLES DE AJUSTE. ....</b>                            | <b>132</b> |
| 5.3.2.1 INTERPRETACIÓN ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE LAS MEDICIONES DEL GC SIN FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES COMO VARIABLES DE AJUSTE.....                   | 134        |
| <b>5.3.3 ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE LAS DIFERENCIAS DEL GC BRUTOS (NO AJUSTADO) Y AJUSTADO ENTRE LOS GRUPOS DIAGNÓSTICOS.....</b>                               | <b>135</b> |
| 5.3.3.1 INTERPRETACIÓN DIFERENCIAS DEL GC BRUTA (U NO AJUSTADAS) Y AJUSTADA ENTRE LOS GRUPOS DIAGNÓSTICOS .....                                                             | 138        |
| <b>5.3.4 ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE LA INTERACCIÓN DEL SEXO Y EL DIAGNÓSTICO EN LA PREDICCIÓN DE LAS MEDICIONES DEL GROSOR COROIDEO .....</b>                   | <b>139</b> |
| 5.3.4.1 INTERPRETACIÓN ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE LA INTERACCIÓN DEL SEXO Y EL DIAGNÓSTICO EN LA PREDICCIÓN DE LAS MEDICIONES DEL GROSOR COROIDEO .....         | 140        |
| <b>5.3.5 ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE LAS MEDICIONES DEL GROSOR COROIDEO EXCLUYENDO CASOS EXTREMOS U OUTLIERS.....</b>                                            | <b>141</b> |
| 5.3.5.1 INTERPRETACIÓN ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE LAS MEDICIONES DEL GROSOR COROIDEO EXCLUYENDO CASOS EXTREMOS U OUTLIERS.....                                  | 145        |
| <b>5.3.6 ANÁLISIS DE LA CORRELACIÓN PARCIAL DE LAS MEDICIONES DEL GC CON LAS PUNTUACIONES DEL MMSE.....</b>                                                                 | <b>147</b> |
| 5.3.6.1 INTERPRETACIÓN DE LA CORRELACIÓN PARCIAL DE LAS MEDICIONES DEL GC CON LAS PUNTUACIONES DEL MMSE.....                                                                | 149        |
| <b>5.4 CORRELACIÓN ENTRE LAS MEDICIONES MANUALES Y MEDICIONES AUTOMATIZADAS DEL GC.....</b>                                                                                 | <b>149</b> |
| 5.4.1 ANÁLISIS DEL COEFICIENTE DE CORRELACIÓN INTERCLASE (CCI) DE EFECTOS MIXTOS ENTRE MEDICIONES MANUALES Y MEDICIONES AUTOMATIZADAS. ....                                 | 149        |
| 5.4.2 INTERPRETACIÓN DEL ANÁLISIS DEL COEFICIENTE DE CORRELACIÓN INTERCLASE (CCI) DE EFECTOS MIXTOS ENTRE MEDICIONES MANUALES Y MEDICIONES AUTOMATIZADAS DE GC EN OCT ..... | 150        |
| <b>6. DISCUSIÓN .....</b>                                                                                                                                                   | <b>153</b> |

|                                                                                                       |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| EL ESTUDIO NORFACE.....                                                                               | 155        |
| AUMENTO DE GROSOR COROIDEO EN EL DETERIORO COGNITIVO .....                                            | 157        |
| LITERATURA SOBRE CAMBIOS DE GROSOR COROIDEO EN EL DETERIORO COGNITIVO .....                           | 158        |
| HIPÓTESIS SOBRE LOS CAMBIOS DE GROSOR COROIDEO EN EL DETERIORO COGNITIVO .....                        | 160        |
| CAMBIOS DEL GROSOR COROIDEO EN REGIONES CENTRALES MACULARES .....                                     | 162        |
| GROSOR COROIDEO Y RENDIMIENTO COGNITIVO .....                                                         | 163        |
| EFFECTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR .....                                                | 164        |
| EFFECTO DEL SEXO EN LA RELACIÓ ENTRE GC Y GRUPOS DIAGNÓSTICOS.....                                    | 164        |
| MEDICIONES AUTOMÁTICAS DE GROSOR COROIDEO CON OCT .....                                               | 164        |
| DISCREPANCIAS CON LITERATURA PREVIA SOBRE CAMBIOS DEL GROSOR COROIDEO EN EL DETERIORO COGNITIVO ..... | 165        |
| PATOLOGÍAS OCULARES Y EA .....                                                                        | 166        |
| FORTALEZAS DEL ESTUDIO .....                                                                          | 167        |
| LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....                                                                        | 168        |
| FUTURAS INVESTIGACIONES .....                                                                         | 169        |
| OBSERVACIONES FINALES .....                                                                           | 170        |
| <b>7. CONCLUSIONES .....</b>                                                                          | <b>171</b> |
| <b>8. LÍNEAS DE FUTURO .....</b>                                                                      | <b>174</b> |
| 8. 1 LÍNEAS DE FUTURO QUE SE DESPRENDEN DE LA INVESTIGACIÓN .....                                     | 176        |
| <b>9. BIBLIOGRAFÍA .....</b>                                                                          | <b>178</b> |

# RESUMEN

---

### INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Alzheimer (EA), es la primera causa de demencia a nivel mundial, seguida por la demencia vascular (DVa). Tradicionalmente, su diagnóstico se fundamenta en criterios clínicos, complementados con biomarcadores de neuroimagen, como resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC), y análisis de líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, estos métodos resultan costosos, intrusivos y de limitado acceso. Dada la similitud embriológica y neuronal entre la retina, coroides y cerebro, es plausible que la EA y la DVa, al igual que afecta al cerebro, también incida en el ojo. A diferencia del cerebro, el ojo es accesible de manera no invasiva y económica mediante tecnología de tomografía de coherencia óptica (OCT), facilitando la exploración de alteraciones patológicas retinianas en el contexto de la EA y la DVa.

### ANTECEDENTES

Estudios previos han reportado una reducción del grosor de la Capa Fibras Nerviosas de la retina (RNFL) cuantificada mediante OCT en la EA. Esto sugiere un paralelismo en la pérdida neuronal observada en el cerebro y en la retina. Sin embargo, otras investigaciones con muestras más amplias y metodológicamente robustas no han logrado establecer esta relación de forma consistente, evidenciando la necesidad de investigaciones adicionales y la exploración de otras estructuras oculares en relación con la EA. Recientes estudios subrayan la importancia del componente vascular en la EA, destacando la angiopatía amiloide como un área de interés. En este marco, la coroides se presenta como foco crucial de estudio debido a su función primordial como el estrato vascular del ojo. La exploración del grosor coroideo (GC), mediante OCT, como biomarcador potencial en la EA y DVa ha revelado resultados variados, suscitando interrogantes significativos. Mientras algunos análisis manuales del GC indican su reducción en pacientes con EA, investigaciones anatopatológicas sugieren un incremento del mismo. Esta discrepancia señala cambios en el GC relacionados tanto con la EA como con la DVa, aunque la dirección de estos cambios y su momento de aparición en la progresión de la enfermedad permanecen inciertos, justificando así nuestro estudio.

### OBJETIVO PRINCIPAL

1- Determinar si existen cambios en el GC a nivel de la mácula en individuos con deterioro cognitivo, clasificado en cuatro grupos diagnósticos según su grado y etiología subyacente (DCL-EA, DCL-Va, DVa y DTA), en comparación con un grupo control (CTL), utilizando OCT DRI-Triton. Además, en caso de detectar cambios, determinar en qué regiones ETDRS de la retina ocurren y si existe un patrón diferencial de los cambios en el GC según la etiología subyacente del deterioro cognitivo (EA vs DVa).

### OBJETIVOS SECUNDARIOS

2- Determinar si existe una correlación significativa entre el GC y las puntuaciones en el Mini-Mental State Examination (MMSE).

3- Determinar la relevancia de las variables demográficas (edad, sexo, escolaridad) y los FRCV (HTA, DM, DLP, Cardiopatías, tabaquismo, Ictus y EPOC) en el GC.

4- Determinar la influencia del sexo en la relación entre el GC y el deterioro cognitivo.

5- Determinar el grado de fiabilidad entre las mediciones automatizadas y manuales del GC realizadas mediante OCT.

### MÉTODOS

Se empleó un diseño observacional transversal analizando datos de 1280 pacientes de la cohorte Neurophthalmology Research at Fundació Ace (NORFACE), tras la aplicación de criterios de inclusión y exclusión clínicos y oftalmológicos. Los diagnósticos de deterioro cognitivo tipo EA y Vascular se establecieron mediante evaluaciones neurológicas y neuropsicológicas, complementadas con pruebas de neuroimagen y analíticas de sangre tras la aplicación de los criterios diagnósticos apropiados. La evaluación neurooftalmológica se realizó utilizando OCT para medir el GC en la mácula, excluyendo pacientes con condiciones oculares que pudieran interferir con las mediciones. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el software R, evaluando las variables mediante ANOVA, pruebas Chi<sup>2</sup> de Pearson, y regresiones multivariantes.

### RESULTADOS

1- Tras ajustar por factores demográficos, clínicos y calidad de imagen de OCT, se evidenció un aumento significativo en el GC en las regiones periféricas de la cuadrícula ETDRS para pacientes con diversos grados de deterioro cognitivo comparados con el grupo CTL, siendo más notable en pacientes con DVa. Se observó un patrón diferencial en los cambios del GC según la etiología subyacente del DC. Los individuos con DC de etiología cerebrovasculares mostraron un aumento del GC tanto en la fase inicial (DCL-Va) como en la fase de demencia vascular (DVa). En contraste, las etiologías asociadas a la enfermedad de Alzheimer (EA) presentaron un aumento del GC únicamente en la fase inicial (DCL-EA), sin observarse este aumento en la fase de demencia (DTA).

2- No se encontró una correlación significativa entre el GC y las puntuaciones del del Mini-Mental State Examination (MMSE).

3- Factores de riesgo cardiovascular (FRCV) como la hipertensión, diabetes mellitus, cardiopatías, ictus, tabaquismo y EPOC mostraron una influencia significativa en la relación del GC con los grupos diagnósticos.

4- No se detectó ningún efecto significativo entre el sexo y el grupo diagnóstico en la predicción del GC.

5- El estudio confirmó una buena fiabilidad entre las mediciones automatizadas y manuales del GC mediante OCT, validando el uso de mediciones automatizadas.

### CONCLUSIÓN

Nuestro estudio indica que existe un aumento del GC en las zonas periféricas maculares según la cuadrícula ETDRS de la retina en pacientes con DVa, DCL-Va y DCL-EA comparado con controles cognitivamente sanos. Estos hallazgos sugieren que el GC, cuantificado por OCT, podría ser utilizado como potencial biomarcador retiniano de la EA y DVa. A pesar de la ausencia de correlación del GC con el MMSE así como el sexo y la variabilidad en la influencia de los FRCV, estos resultados promueven la necesidad de realizar más estudios para confirmar la validez del GC como biomarcador retiniano de la EA y D.

# ABSTRACT

---



### INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia globally, resulting in Alzheimer's type Dementia (ADD), followed by vascular dementia (VD). Traditionally, its diagnosis is based on clinical criteria, complemented by neuroimaging biomarkers such as magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT), and cerebrospinal fluid analysis. However, these methods are costly, invasive, and have limited accessibility. Given the embryological and neuronal similarities between the retina, choroid, and brain, it is plausible that AD and VD, just as they affect the brain, may also impact the eye. Unlike the brain, the eye is accessible in a non-invasive and cost-effective manner through optical coherence tomography (OCT) technology, facilitating the exploration of retinal pathological alterations in the context of AD and VD.

### BACKGROUND

Previous studies have reported a reduction in the thickness of the Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL), as quantified by OCT, in AD. This suggests a parallel between the neuronal loss observed in both the brain and retina. However, other research involving larger and more methodologically robust samples has not consistently established this relationship, highlighting the need for further investigation and exploration of other ocular structures in relation to AD. Recent studies emphasize the importance of the vascular component in AD, with amyloid angiopathy emerging as a key area of interest. In this context, the choroid presents itself as a crucial focus of study due to its primary role as the eye's vascular layer. The exploration of choroidal thickness (CT) using OCT as a potential biomarker in AD and VD has yielded mixed results, raising significant questions. While some manual CT analyses indicate a reduction in patients with AD, histopathological studies suggest an increase in CT. This discrepancy points to changes in CT associated with both AD and VD, though the direction of these changes and their timing during disease progression remain uncertain, thus justifying our study.

### OBJECTIVES

1. To determine whether there are changes in choroidal thickness (CT) at the macular level in individuals with cognitive impairment, classified into four diagnostic groups based on their severity and underlying etiology (MCI-AD, MCI-Va, VD, and ADD), compared to a control group (CTL), using DRI-Triton OCT. Additionally, if changes are detected, to determine in which ETDRS regions of the retina they occur and whether there is a differential pattern of CT changes depending on the underlying etiology of cognitive impairment (AD vs. VD).
2. To determine whether there is a significant correlation between CT and scores on the Mini-Mental State Examination (MMSE).
3. To determine the relevance of demographic variables (age, sex, level of education) and cardiovascular risk factors (HTN, DM, DLP, heart disease, smoking, stroke, and COPD) in CT.
4. To determine the influence of sex on the relationship between CT and cognitive impairment.
5. To determine the degree of reliability between automated and manual CT measurements performed using OCT.

### METHODS

A cross-sectional observational design was employed, analyzing data from 1,280 patients from the Neurophthalmology Research at Fundació Ace (NORFACE) cohort, following the application of clinical and ophthalmological inclusion and exclusion criteria. Diagnoses of cognitive impairment of AD and VD types were established through neurological and neuropsychological evaluations, complemented by neuroimaging tests and blood analyses, applying the appropriate diagnostic criteria. Neuro-ophthalmological evaluation was performed using OCT to measure choroidal thickness (CT) in the macula, excluding patients with ocular conditions that could interfere with the measurements. Statistical analysis was performed using R software, evaluating variables through ANOVA, Pearson's Chi-square tests, and multivariate regressions.

### RESULTS

1. After adjusting for demographic, clinical, and OCT image quality factors, a significant increase in CT was observed in the peripheral regions of the ETDRS grid in patients with various degrees of cognitive impairment compared to the CTL group, with the most notable increase seen in patients with VD.
2. A differential pattern of CT changes was observed according to the underlying etiology of cognitive impairment (CI). Individuals with CI of cerebrovascular etiology showed an increase in CT in both the early phase (MCI-Va) and the vascular dementia phase (VaD). In contrast, etiologies associated with Alzheimer's disease (AD) showed an increase in CT only in the early phase (MCI-AD), with no increase observed in the dementia phase (ADD).
3. No significant correlation was found between CT and scores on the Mini-Mental State Examination (MMSE).
4. Cardiovascular risk factors (CVRFs) such as hypertension, diabetes mellitus, heart disease, stroke, smoking, and COPD had a significant influence on the relationship between CT and the diagnostic groups.
5. No significant effect of sex and diagnostic group on predicting CT was detected.
6. The study confirmed good reliability between automated and manual CT measurements using OCT, validating the use of automated measurements.

### CONCLUSION

Our study indicates an increase in choroidal thickness (CT) in the peripheral macular areas of the retina, as per the ETDRS grid, in patients with VD, MCI-Va, and MCI-AD compared to cognitively healthy controls. These findings suggest that CT, quantified by OCT, could be used as a potential retinal biomarker for AD and VD. Despite the lack of correlation between CT and MMSE scores, as well as sex, and the variability in the influence of cardiovascular risk factors (CVRFs), these results highlight the need for further studies to confirm the validity of CT as a retinal biomarker for AD and VaD.

# 1. INTRODUCCIÓN

---



# 1.1 EL DETERIORO COGNITIVO POR EA Y PATOLOGÍA CEREBROVASCULAR

---

## 1.1.1 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)

---

### 1.1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

---

Según el DSM V (1) la demencia es un trastorno neurocognitivo mayor, en el que existe evidencia de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social). Este declive en la función cognitiva debe estar preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa (1). Se estima que en el mundo hay 46 millones de personas que padecen demencia, y se pronostica que para el año 2050 esta cifra aumentará hasta 131 millones, la mayoría de ellas en países en vías de desarrollo (2). La principal causa subyacente de la demencia es la Enfermedad de Alzheimer (EA), la cual supone más de la mitad de los casos y cuya incidencia aumenta exponencialmente con la edad a partir de los 65 años (3). En 2019, la EA fue catalogada oficialmente como la quinta causa de muerte entre los estadounidenses mayores de 65 años (4).

Durante años, se ha alertado sobre la carga económica y socio-sanitaria de la EA y la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha instado a tomar medidas para reducir su impacto en la salud pública global (5), ya que conlleva un considerable coste sociosanitario y se prevé que este aumente en el futuro próximo. En términos económicos, se observa que el gasto anual para pacientes en la comunidad es de 28.100 dólares, mientras que para pacientes institucionalizados (6), asciende a 75.000 dólares (7). En España, el costo por paciente varía entre 17.100 y 28.200 euros al año (6,8,9). Los gastos relacionados con la EA en pacientes mayores de 65 años alcanzan los 10.000 millones de euros anuales, correspondiendo al 1,5% del producto interno bruto nacional, siendo los cuidados informales y medicamentos los costos más significativos. La complejidad del problema demanda la búsqueda de biomarcadores

## 1. INTRODUCCIÓN

---

asequibles y eficaces que puedan integrarse en el sistema sanitario actual y contribuir a una mejor supervisión de la enfermedad, reduciendo los costes asociados y favoreciendo la prevención basada en el diagnóstico temprano (10).

La EA es una enfermedad neurodegenerativa cuya etiología en los casos esporádicos no determinados genéticamente aún no se ha establecido con certeza. Los factores de riesgo son situaciones o condiciones que aumentan la probabilidad de desarrollar la enfermedad. En la literatura científica se ha establecido una distinción entre los factores de riesgo modificables, y aquellos no modificables. Entre los *factores de riesgo no modificables* encontramos la edad, el sexo y los factores genéticos (en particular el haplotipo APOE ε4) (11–13). Cabe destacar que la edad constituye el primer y más importante marcador de riesgo para la EA. Por otro lado, entre aquellos *factores de riesgo modificables*, tienen un papel significativo los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV), entre los que se encuentran la hipertensión arterial (HTA), dislipemia, Cardiopatía, obesidad, sedentarismo, tabaquismo y diabetes mellitus (DM) (10). Un estudio reciente ha demostrado que la puntuación de riesgo Framingham (14,15), la cual es una escala compuesta por diversos FRCV, está relacionada con la progresión del deterioro cognitivo (10). En 2017 la comisión Lancet sobre prevención, intervención y atención de la demencia identificó 9 factores de riesgo modificables de progresión a demencia (**TABLA 1**), los cuales son: bajo nivel educativo, HTA, discapacidad auditiva, tabaquismo, obesidad, depresión, inactividad física, DM y contacto social infrecuente (10,16). En la comisión Lancet de 2020, se encontraron nuevas evidencias sobre 3 nuevos factores de riesgo modificables de progresión de demencia, los cuales incluyen: consumo excesivo de alcohol, traumatismos craneoencefálicos y contaminación atmosférica (10). Según dicha comisión, modificar estos 12 factores de riesgo podría prevenir o retrasar hasta el 40% de las demencias. Se han relacionado otros factores de riesgo con la EA, como los traumatismos craneoencefálicos ya sea único o repetidos o la carga de lesiones cerebrovasculares u micro infartos (17). Esta última se ha asociado con el tabaquismo, la HTA, dislipemias, aterosclerosis, cardiopatías, la obesidad y la DM (17). Además, se ha sugerido que la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados, folato, homocisteína y vitamina B12, o antioxidantes como las vitaminas C y E, podrían reducir el riesgo de desarrollar EA. También se ha encontrado evidencia de que la DM puede aumentar el riesgo de demencia, tanto a través de mecanismos vasculares como a través de su impacto en la fisiopatología de la EA (17).

## 1. INTRODUCCIÓN

La más reciente revisión de Lancet en 2024 (18), resulta particularmente interesante ya que ha añadido dos nuevos factores de riesgo de demencia a los 12 ya identificados en 2020 (10). niveles elevados de colesterol LDL y pérdida de visión no tratada. El colesterol LDL elevado en la mediana edad se considera un factor significativo, al que se atribuye el 7% de los casos de demencia. Asimismo, la pérdida visual no tratada podría ser responsable de hasta el 2% de los casos de demencia, según los autores. Un meta-análisis reveló que el mayor riesgo de demencia está asociado principalmente con cataratas y retinopatía diabética, mientras que no se encontró una relación significativa con el glaucoma o la degeneración macular relacionada con la edad (19,20). Toda esta nueva evidencia resalta la complejidad multifactorial que influye en el desarrollo del Alzheimer y nos ayuda a comprender cada día un poco mejor esta enfermedad.

| FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES | FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES |
|---------------------------------|------------------------------------|
| Hipertensión                    | Edad                               |
| Dislipemia                      | Sexo                               |
| Obesidad                        | Genética (genotipo APOE E4)        |
| Sedentarismo                    |                                    |
| Tabaquismo                      |                                    |
| Diabetes mellitus               |                                    |
| Bajo nivel educativo            |                                    |
| Discapacidad auditiva           |                                    |
| Depresión                       |                                    |
| Inactividad física              |                                    |
| Contacto social infrecuente     |                                    |
| Consumo excesivo de alcohol     |                                    |
| Traumatismos craneoencefálicos  |                                    |
| Contaminación atmosférica       |                                    |
| Colesterol LDL alto             |                                    |
| Pérdida visual no tratada       |                                    |

**TABLA 1:** Factores de riesgo modificables y no modificables (18).

La depresión en la vejez no solo puede presentarse como un diagnóstico diferencial frente a los síntomas de demencia, sino que además se ha comprobado que actúa como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la enfermedad (21). Investigaciones prospectivas

## 1. INTRODUCCIÓN

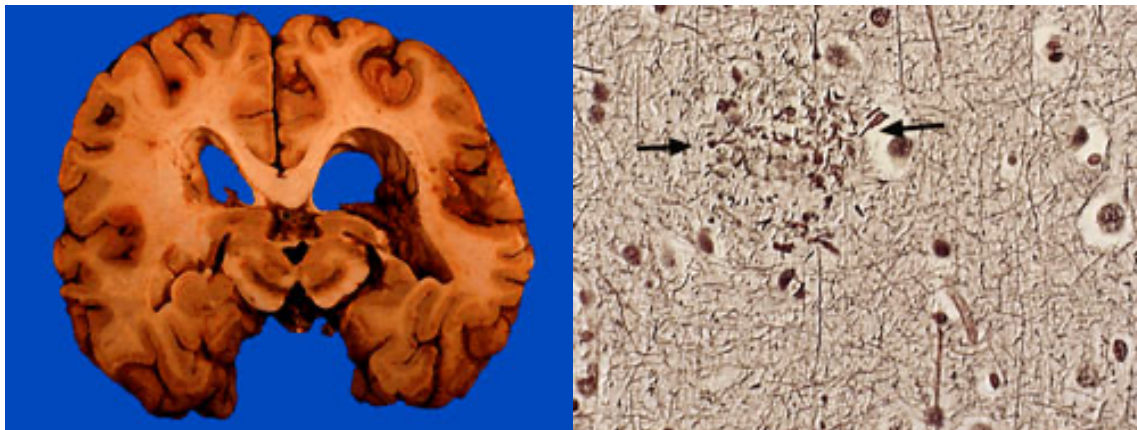
---

con cohortes poblacionales han demostrado que padecer depresión durante etapas tempranas o medias de la vida incrementa significativamente el riesgo de desarrollar demencia en la vejez. Esto se relaciona con la observación de que la participación en actividades que fomenten el estímulo cognitivo se asocia con una menor probabilidad de desarrollar demencia (22). Asimismo, se ha determinado que un bajo nivel educativo, que no promueva la estimulación cognitiva, podría precipitar la aparición de los síntomas clínicos de la enfermedad, debido a una reserva cognitiva reducida (22). En la actualidad, una de las estrategias más efectivas para disminuir la incidencia de la Enfermedad de Alzheimer es la intervención sobre los factores de riesgo modificables durante la mediana edad, lo que se ha mostrado como una medida preventiva clave.

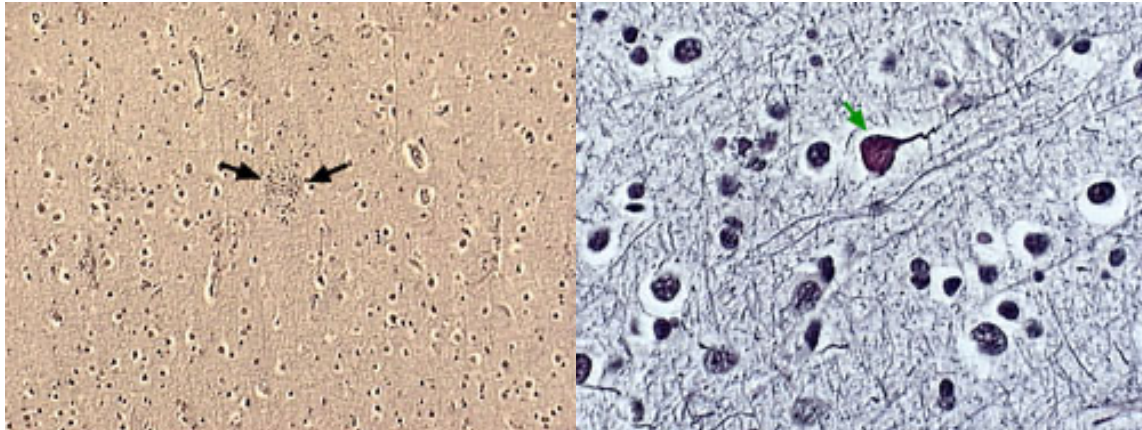
### 1.1.1.2 FISIOPATOLOGÍA

---

Desde un punto de vista anatopatológico (**FIGURA 1**), las lesiones características de la EA son las *placas seniles o neuríticas* (depósitos extraneuronales de la proteína  $\beta$ -amiloide), y los *ovillos neurofibrilares* intraneuronales (depósitos intracelulares cuyo principal componente es la proteína tau hiperfosforilada (P-tau) (3). Ambos sucesos comienzan 10-20 años antes de la aparición de los primeros síntomas cognitivos (23).



**FIGURA 1.a:** Corte cerebral con signos de atrofia. **FIGURA 1.b:** Placas seniles difusas.



**FIGURA 1.c:** Placas neurítica.

**FIGURA 1.d:** Ovillos neurofibrilares.

*FIGURA 1: Cortes anatopatológicos de la EA. Todas las imágenes han sido obtenidas de Margaret Grunnet de Connecticut University.*

Un aspecto interesante es que la acumulación de depósitos de amiloide no se asocia fuertemente con el deterioro cognitivo, mientras que se ha identificado una relación más clara entre la pérdida de conexiones sinápticas y los niveles de oligómeros de  $\beta$ -amiloide (24). Tanto la evidencia clínica como los estudios experimentales indican que, en las formas genéticas y en los casos de inicio tardío de la enfermedad, un desequilibrio entre la generación y la eliminación de ciertas formas de la proteína precursora del amiloide (PPA), especialmente la isoforma  $A\beta_{42}$ , podría ser un factor desencadenante o, al menos, jugar un papel temprano en el desarrollo de la EA (25). La hipótesis de la cascada amiloide, que es ampliamente aceptada para describir la fisiopatología de la EA, sostiene que un desbalance en la producción y el aclaramiento de  $\beta$ -amiloide en el cerebro provoca la formación de placas amiloides. Se ha demostrado que tanto la sobreproducción de  $\beta$ -amiloide, derivada de mutaciones en los genes APP, PSEN1 y PSEN2, como la disminución en su eliminación, provocada por factores ambientales o la presencia del alelo ApoE4, son factores que pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad (26).

*Tau* es una proteína axonal que se une a los microtúbulos y mantiene su estabilidad y ensamblaje (27). La alteración en el equilibrio entre quinasas y fosfatasas conduce a una proteína tau anormalmente hiperfosforilada, lo que lleva a la formación de polímeros tau y a una alteración estructural de los microtúbulos y del flujo axonal. Tanto las placas seniles o neuríticas como los ovillos neurofibrilares pueden causar la destrucción de las neuronas y/o sus sinapsis, lo que resulta en disfunción cognitiva (28,29).

## 1. INTRODUCCIÓN

---

Se ha sugerido que las proteínas A $\beta$  y tau podrían comportarse de manera similar a los priones, lo que podría explicar la manera en que las placas y ovillos se propagan de una neurona a otra en el cerebro (30). Sin embargo, aún queda mucho por entender acerca de los procesos celulares complejos y las reacciones que ocurren entre las primeras alteraciones bioquímicas y la aparición de síntomas clínicos, que podrían comenzar varias décadas antes de que se manifieste la enfermedad (31). Junto con la hipótesis de la cascada amiloide y la teoría de tau, se han propuesto otras explicaciones que incluyen la alteración en las proteínas que regulan el ciclo celular, la respuesta inflamatoria, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial (32–35). A pesar de estas teorías, muchas cuestiones aún permanecen sin respuesta.

### 1.1.1.3 SÍNTOMAS Y FASES CLÍNICAS

---

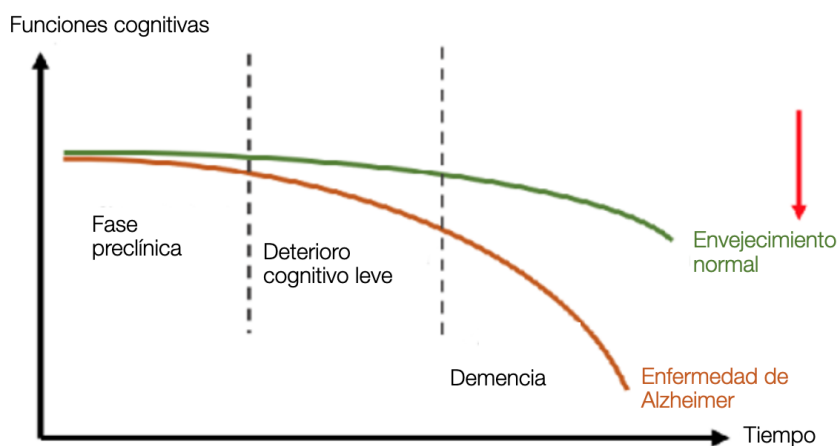
En el presente estudio, uno de los pilares fundamentales para la elaboración de las secciones relacionadas con las demencias ha sido la guía de la Sociedad Española de Neurología (SEN) (27). Los criterios diagnósticos establecidos por la SEN han sido utilizados como base para la selección de la muestra, incluyendo pacientes con EA, deterioro cognitivo vascular y deterioro cognitivo leve (DCL). Estos criterios, que abarcan tanto la descripción clínica como las fases clínicas de las diferentes formas de demencia, son ampliamente aceptados en España y han sido clave para garantizar la validez diagnóstica de nuestra población de estudio.

A principios del siglo pasado, Emil Kraepelin y Alois Alzheimer (3,36), describieron los síntomas de la EA como entidad nosológica y anatomopatológica, respectivamente (37). La EA se caracteriza por un deterioro progresivo de las funciones cognitivas (3,36), el cual se inicia de manera insidiosa, y afecta todos los dominios cognitivos, incluyendo el lenguaje, la memoria, la capacidad visuoespacial y el juicio. El olvido de nueva información (38–40) es el síntoma inicial más común y refleja un deterioro temprano de la memoria episódica verbal. En un porcentaje menor de casos, la alteración del lenguaje (afasia) puede ser el síntoma de debut. En la fase clínica inicial de la EA, conocida como DCL, se observan fallos incipientes en el rendimiento social y laboral, con afectación de al menos en un dominio cognitivo en los test neuropsicológicos, aunque esta alteración no interfiere sustancialmente en el desempeño diario y el paciente preserva la autonomía (41–43). Conforme avanza la enfermedad, las demás funciones cognitivas también se deterioran progresivamente, lo que produce un síndrome amnésico-afásico-aprático-agnóstico. En esta fase, las alteraciones conductuales y afectivas,

## 1. INTRODUCCIÓN

como la ansiedad, el estrés, la apatía y la depresión, son frecuentes incluso en fases no avanzadas (36,44–46). Finalmente, se ven afectadas las actividades de la vida diaria y la autonomía del individuo, lo que define la fase de demencia (47).

Desde el enfoque clínico, la EA puede dividirse en dos grandes etapas. La primera es la fase preclínica, que puede durar más de diez años y se caracteriza por la ausencia de signos cognitivos detectables a pesar de que los procesos patológicos ya hayan comenzado (27). La segunda fase es la sintomática, donde los síntomas cognitivos y conductuales comienzan a manifestarse y empeoran progresivamente. Esta etapa incluye una serie de fenotipos que varían en gravedad. En una fase inicial, los pacientes pueden experimentar síntomas leves, manteniendo su funcionalidad y sin que los tests neuropsicológicos revelen déficits claros, lo que se conoce como deterioro cognitivo subjetivo o queja cognitiva subjetiva. En fases posteriores, aparece el deterioro cognitivo leve (DCL), en el que el deterioro es evidente pero la persona sigue siendo capaz de funcionar de manera independiente. En la etapa final de demencia, la pérdida de autonomía del paciente es evidente. En este capítulo, se abordarán los distintos constructos clínicos que permiten clasificar y caracterizar el progreso de la EA (FIGURA 2).



**FIGURA 2:** La figura representa la progresión de las funciones cognitivas entre el envejecimiento normal y la EA desde los síntomas preclínicos hasta la demencia.

### 1.1.1.3.1 DETERIORO COGNITIVO SUBJETIVO

El término deterioro cognitivo subjetivo (DCS) describe la percepción individual de un empeoramiento en el rendimiento cognitivo en áreas específicas, sin que esta disminución pueda ser confirmada a través de evaluaciones neuropsicológicas estándar (43,48–50). El DCS es considerado como una etapa inicial en el desarrollo clínico de la EA, que precede al deterioro cognitivo leve (DCL) y puede representar el primer síntoma de los procesos neurodegenerativos que están en curso. Estudios han demostrado que personas con DCS muestran una mayor presencia de depósitos de amiloide en el cerebro comparado con individuos de edad similar que no presentan DCS, tanto en poblaciones generales como en entornos clínicos (51). Sin embargo, aunque el DCS es relativamente común en la población general, el riesgo de desarrollar demencia tipo EA sigue siendo bajo a nivel individual. Existen múltiples causas subyacentes que podrían explicar el DCS, como ansiedad, depresión, fibromialgia, ciertos medicamentos o problemas de sueño, y no todos los individuos con DCS progresan a DCL o demencia (51). Dada la importancia de esta fase, es crucial identificar aquellos factores que aumentan el riesgo de progresión a deterioro cognitivo relacionado con la EA en personas con DCS, ya que esta etapa temprana podría ser una ventana de oportunidad para intervenciones preventivas. Se han identificado varios factores, denominados "criterios DCS plus", que se asocian con una mayor probabilidad de progresión cognitiva hacia la demencia en individuos con DCS (52):

- $\geq$  Edad al inicio 60 años.
- Inicio reciente (últimos 5 años).
- Preocupación acerca de los síntomas cognitivos experimentados.
- Declinar subjetivo en memoria, mayor que en otros dominios cognitivos.
- Sensación de presentar un rendimiento cognitivo inferior al de las personas de su misma edad.

Además, en la medida de lo posible, deberían complementarse con la siguiente información: Presencia del genotipo APOE  $\epsilon$ 4, evidencia de biomarcadores de EA alterados y confirmación de los déficits por un informador fiable.

### 1.1.1.3.2 DETERIORO COGNITIVO LEVE DEBIDO A LA EA

---

## 1. INTRODUCCIÓN

---

El DCL es una entidad sindrómica que se caracteriza por una disminución en las funciones cognitivas en comparación con el rendimiento previo, sin una afectación significativa en la realización de actividades cotidianas y la autonomía del individuo (41,43,53). El DCL se define como una fase intermedia entre la normalidad cognitiva y la demencia (46,54). El DCL puede estar causado por múltiples etiologías, incluyendo enfermedades neurodegenerativas, cerebrovasculares, psiquiátricas, fluctuaciones en el estado de ánimo y el descanso nocturno e incluso efectos secundarios de medicamentos (46,54). En algunos casos, el DCL se considera una fase prodrómica de la demencia por su elevado riesgo a convertir a ésta con el tiempo (55). En los últimos tiempos, han sido reconocidos elementos cognitivos particulares del DCL que incrementan la posibilidad de evolucionar hacia demencia, específicamente a EA (42,56), como es el declinar en la memoria episódica (54,57,58). El DCL debido a la EA, según los criterios de la NIA-AA (43) se define como una disminución de las capacidades cognitivas mayor de lo esperado para la edad del individuo, pero no suficientemente grave para interferir significativamente en las actividades diarias y con evidencia de biomarcadores positivos para la EA (para más detalles consultar el apartado 3.1.1.7.1. Criterios diagnósticos).

### 1.1.1.3.3 DEMENCIA POR EA

---

Durante la fase de demencia por la EA, el declive cognitivo en evolución resulta en una disminución gradual en la capacidad de llevar a cabo actividades cotidianas, lo que se traduce en una pérdida de autonomía. En sus primeras etapas, las actividades instrumentales más complejas se ven levemente afectadas (tales como el manejo de finanzas, la conducción, el uso de tecnologías, entre otras), mientras que las actividades básicas (como la alimentación o el vestirse) se mantienen relativamente intactas. A medida que progresa, en las etapas más avanzadas, el paciente llega a depender por completo de asistencia (59).

La demencia asociada a la EA puede manifestarse de diferentes formas (27). Cerca del 70% de los pacientes presentan síntomas amnésicos clásicos, como dificultades para recordar información reciente, extraviar objetos o olvidar nombres y citas. El 30% restante desarrolla síntomas no relacionados con la memoria, vinculados a una menor presencia del alelo APOE4 y a una mayor atrofia cortical (59). Estos casos pueden clasificarse en cuatro subtipos: alteraciones en el lenguaje, problemas visuales, deterioro de las funciones ejecutivas o

## 1. INTRODUCCIÓN

---

presencia del síndrome corticobasal (60–64). También se ha identificado un grupo de pacientes con una progresión más rápida, conocido como EA de curso acelerado (65).

### 1.1.1.4 BIOMARCADORES

---

Los biomarcadores son indicadores endógenos del estadio o actividad de un proceso biológico, como una enfermedad (66). Su investigación en la EA es un área emergente que puede ser de gran utilidad, especialmente en el diagnóstico precoz en la fase de DCL o en casos atípicos (67–72). El biomarcador ideal es aquel que es específico, sensible, no invasivo, económico, reproducible y adecuado y fácilmente disponible para el cribado de poblaciones a gran escala. Los biomarcadores actuales de la EA suelen cumplir solo parte de esta lista de requisitos (27)

#### 1.1.1.4.1 BIOMARCADORES CLÁSICOS EN EA

---

Una distinción clave recae en los biomarcadores patofisiológicos y estructurales (27). Esta distinción es relevante ya que los marcadores estructurales no son específicos de una etiología particular. Por ejemplo, la atrofia hipocampal detectada en imágenes de RM puede ser presente en múltiples patologías, no limitada a la EA. En contraste, los biomarcadores patofisiológicos permiten identificar características propias de una etiología específica, como la PET de amiloide que refleja el depósito fibrilar cerebral de amiloide. Es fundamental resaltar que, hasta la fecha, ningún biomarcador ofrece una precisión diagnóstica del 100%. Estos marcadores se emplean en conjunto con criterios clínicos y otras herramientas para lograr un diagnóstico más preciso. Sin embargo, se deben considerar limitaciones como la variabilidad en el diagnóstico clínico entre distintos equipos y centros, así como la posible influencia de múltiples patologías, especialmente en pacientes de avanzada edad (**FIGURA 3**).

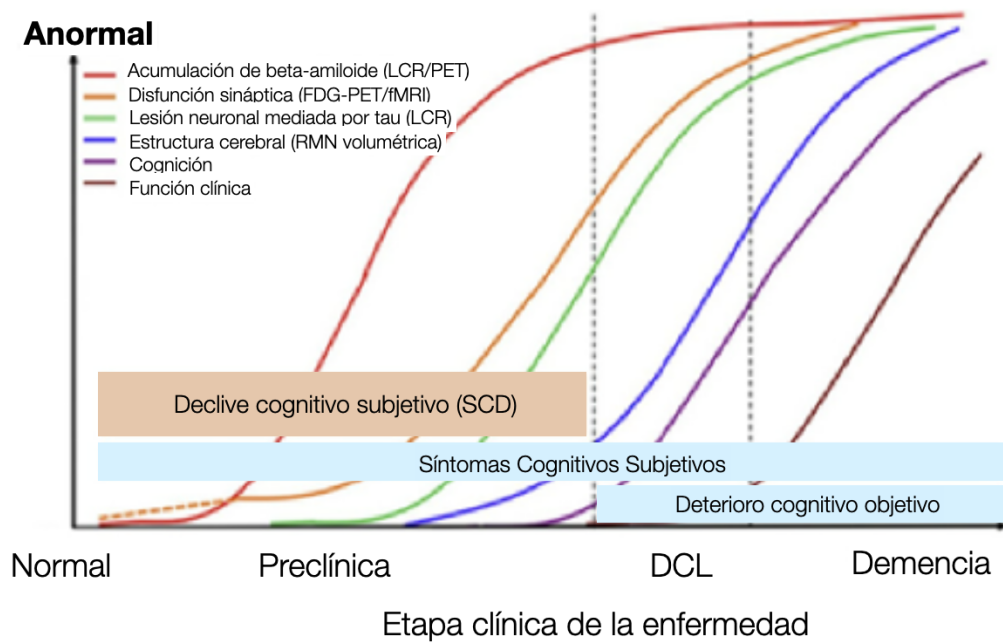


FIGURA 3: Dinámica de positividad de los biomarcadores EA adaptado de Jack et al. (73)

### 1.1.1.4.2 BIOMARCADORES EN FLUIDOS CORPORALES

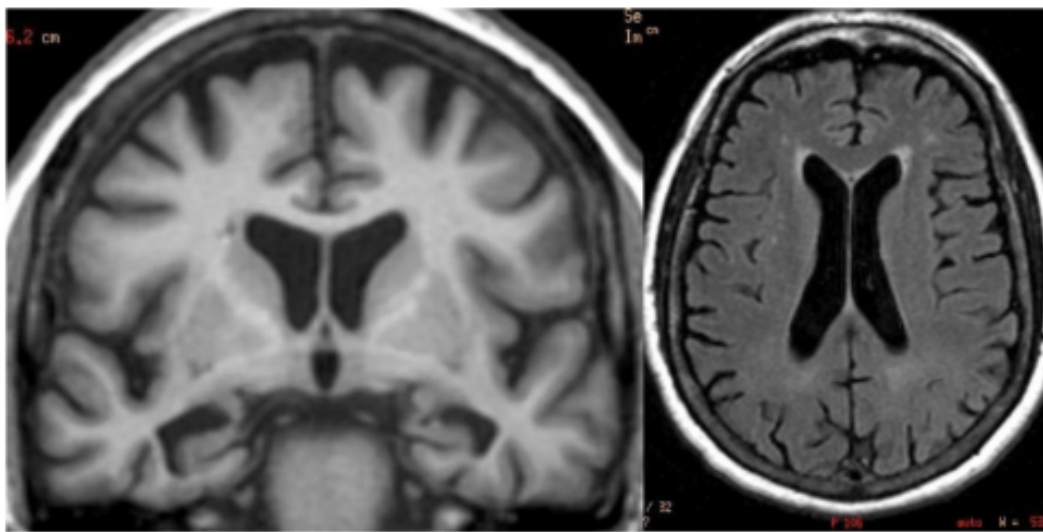
---

La punción lumbar (PL) es un procedimiento en el que se introduce una aguja fina y hueca en la parte inferior de la columna vertebral para extraer una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR). Es una técnica generalmente bien tolerada, segura pero intrusiva y no exenta de riesgos (74). Estos riesgos incluyen: cefalea post PL que puede durar algunas horas o días (el más frecuente), molestia local en la zona durante el examen y sangrado en el conducto raquídeo o alrededor del cerebro (hematoma subdural) (75). En el LCR se identifican tres biomarcadores clave para el diagnóstico de la EA:  $A\beta 1-42$ , asociado al depósito amiloide cerebral; *T-tau*, relacionado con la pérdida neuronal o neurodegeneración; y P-tau, asociado con la proteína tau hiperfosforilada. Estos biomarcadores muestran diferencias significativas en concentración en pacientes con EA en comparación con sujetos cognitivamente sanos (76,77). Los biomarcadores  $A\beta 1-42$  disminuido y T-tau/P-tau elevadas son altamente sugestivos de EA, con una sensibilidad y especificidad superiores al 85% para DCL y demencia (78). Están incluidos en los criterios diagnósticos IWG-2 de la EA (79) y NIA-AA (73). Varios estudios respaldan su capacidad para distinguir demencia EA de sujetos normales y DCL progresiva a EA (76). Se recomienda el uso de biomarcadores en LCR para diagnosticar la EA prodrómica (en fase de DCL) y apoyar el diagnóstico de la EA en casos atípicos de demencia (74).

Los biomarcadores plasmáticos para la EA han mostrado un gran potencial en investigaciones recientes, especialmente con el uso de tecnologías de detección ultrasensibles como SIMOA (80). Los biomarcadores de *amiloide- $\beta$*  en plasma pueden predecir con alta precisión la carga cerebral de amiloide- $\beta$  (81). Además, los biomarcadores de *tau fosforilada* (especialmente p-tau217) han demostrado alta precisión para distinguir la EA de otras enfermedades neurodegenerativas y predecir la carga patológica (82,83). Además, existen otros marcadores plasmáticos de neurodegeneración (*neurofilament light chain* (NfL) (84) y neuroinflamación (*glial fibrillary acidic protein* (GFAP)) (85). Además, estudios longitudinales sobre biomarcadores de vesículas extracelulares neuronales han demostrado una alta precisión predictiva del diagnóstico (86). Varios estudios sugieren un futuro prometedor para los biomarcadores plasmáticos en el diagnóstico temprano y monitoreo de la EA, aunque aún necesitan validación y estandarización antes de su implementación para uso clínico.

### 1.1.1.4.3 BIOMARCADORES DE IMAGEN

Los biomarcadores de imagen desempeñan un papel crucial en el diagnóstico y la comprensión de las demencias, especialmente la EA y otras enfermedades neurodegenerativas. Con respecto a los marcadores de neuroimagen estructural, la RM cerebral y la TC craneal son técnicas fundamentales que permiten descartar patologías como tumores o lesiones vasculares y detectar patrones característicos de atrofia cerebral asociados con la EA y otras demencias (87). La RM es preferida como técnica de neuroimagen estructural debido a su capacidad para proporcionar imágenes detalladas de las estructuras cerebrales. En casos donde la RM no está disponible o está contraindicada, la TC puede ofrecer información valiosa sobre la atrofia cerebral relacionada con la EA. En la EA típica, el hallazgo principal en la RM es la atrofia cerebral de predominio temporal medial (**FIGURA 4**), otras áreas afectadas precozmente utilizadas como signos radiológicos en la EA son la atrofia del hipocampo y de la corteza entorrinal (88). Sin embargo, en formas atípicas de EA, los patrones de atrofia regional pueden variar, lo que destaca la importancia de una evaluación cuidadosa mediante técnicas de imagen (89).

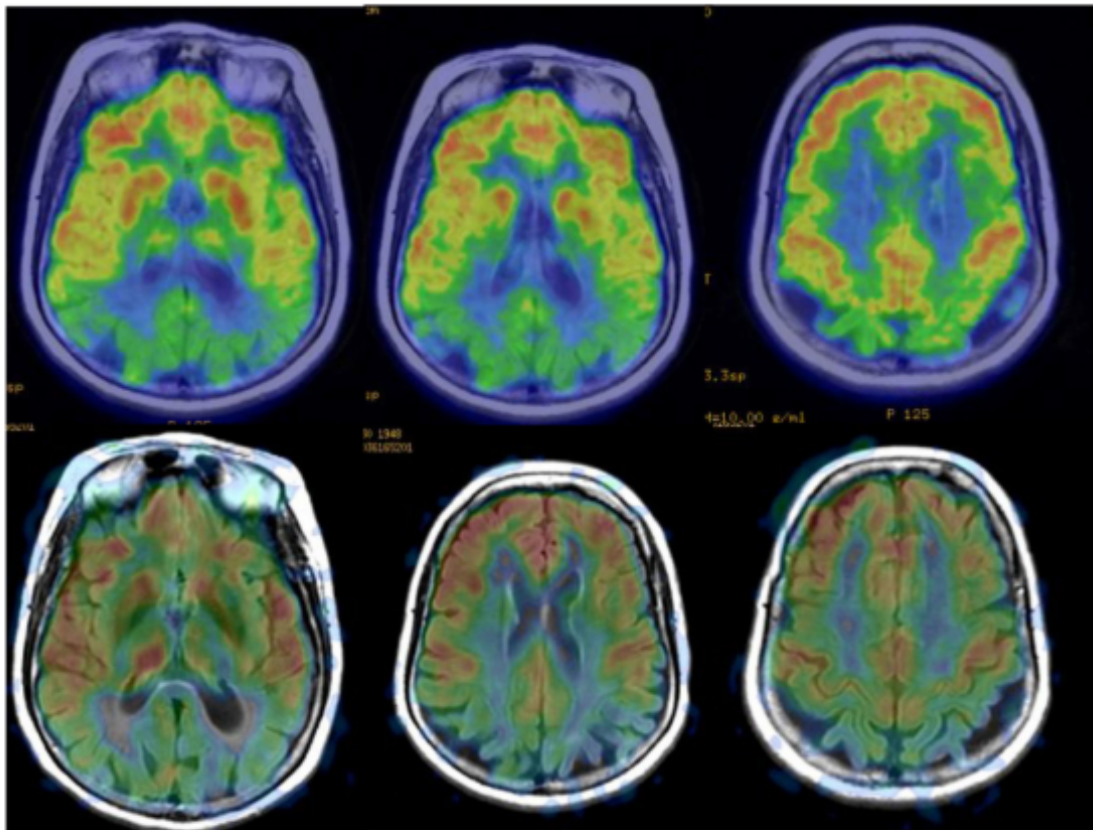


**FIGURA 4:** Atrofia de predominio temporal medial en un paciente con EA. Se observan escasas lesiones de sustancia blanca, lo que descarta la coexistencia de demencia vascular ("demencia mixta"). Obtenida de J. Álvarez-Linera Prado, A. Jiménez (88).

Además de la neuroimagen estructural, la **neuroimagen funcional** con el uso de técnicas de medicina nuclear y trazadores específicos desempeña un papel crucial en el diagnóstico diferencial de las demencias. Técnicas como la tomografía por emisión de fotón único (SPECT)

## 1. INTRODUCCIÓN

y la tomografía por emisión de positrones (PET) permiten evaluar la función cerebral y detectar cambios metabólicos asociados con la EA (90). Por ejemplo, la *PET con fluorodesoxiglucosa* (FDG) revela hipometabolismo en regiones temporoparietales laterales en la EA (**FIGURA 5**), lo que puede ser útil para diferenciarla de otras demencias que presentan un patrón regional distintivo (91). Además, la *PET* también puede cuantificar el depósito de *amiloide* y *tau* en el cerebro, lo que proporciona información esencial para el diagnóstico y la caracterización de la EA (92,93).



**FIGURA 5:** Fusión PET/RM (fila superior) y Perfusión ASL (fila inferior) que muestran lóbulos parietales y cíngulos posteriores en los que se observa hipometabolismo e hipoperfusión en un paciente con EA. Obtenida de J. Álvarez-Linera Prado (88)

En conclusión, los biomarcadores de imagen, incluidos la RM, la TC y la PET, son herramientas esenciales en el diagnóstico y la comprensión de las demencias. Estas técnicas proporcionan información valiosa sobre los cambios estructurales y metabólicos asociados con las enfermedades neurodegenerativas, lo que contribuye significativamente a una evaluación precisa y un manejo adecuado de los pacientes.

### 1.1.1.5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EA

---

Con el paso del tiempo, los criterios diagnósticos de la EA han evolucionado para reflejar un conocimiento más detallado de su patogénesis y el avance en las técnicas diagnósticas disponibles. En 2010, la definición de EA fue actualizada con el objetivo de expandir el alcance diagnóstico, abarcando un espectro clínico más amplio, y se introdujo un lenguaje estandarizado dirigido tanto a la comunidad clínica como a la investigadora. Este nuevo marco conceptual posicionaba la EA como una entidad clínica que incluye las fases de predemencia y demencia, permitiendo a los profesionales de la salud abordar la enfermedad desde sus primeras etapas hasta las fases más avanzadas. Este enfoque representó un cambio significativo en la forma en que se comprendía y diagnosticaba la EA, al reconocer que la enfermedad comienza mucho antes de que se manifiesten los síntomas clínicos evidentes de demencia (55). Hasta 1984, los criterios diagnósticos más aceptados para la demencia tipo Alzheimer (DTA) eran los desarrollados por el grupo NINCDS-ADRDA (94). Posteriormente, en 2007, el International Working Group (IWG) introdujo una revisión centrada en las limitaciones de los criterios anteriores, poniendo énfasis en un núcleo clínico basado en el deterioro temprano y notable de la memoria episódica, asociado a la presencia de biomarcadores anormales. Estos biomarcadores podían detectarse mediante estudios de neuroimagen estructural o análisis de  $\beta$ -amiloide y proteínas tau en el líquido cefalorraquídeo (95).

#### 1.1.1.5.1 CRITERIOS NIA-AA

---

En el año 2011, se introdujeron los criterios diagnósticos actualizados por el National Institute of Aging y la Alzheimer's Association (NIA-AA) (**TABLA 2**), representando un paso significativo en el diagnóstico y abordaje de la EA, ya que no solo consideran la demencia de Alzheimer, sino también el DCL asociado a la EA y los estadios preclínicos de la EA (43). Además, esta clasificación engloba una descripción minuciosa de los biomarcadores de la EA y establece los lineamientos para su utilización (59). Estos criterios posibilitan un enfoque más integral y detallado en el diagnóstico de la EA, abarcando desde las fases preclínicas hasta las etapas más avanzadas. La inclusión del término "enfermedad de Alzheimer" en todas las etapas de la enfermedad refleja el entendimiento de que la EA constituye un continuo y un proceso que puede dar inicio mucho antes de que los síntomas clínicos evidentes se manifiesten.

| CRITERIOS NIA – AA (2011)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DEMENCIA DE ALZHEIMER PROBABLE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | DETERIORO COGNITIVO LEVE DEBIDO A ENFERMEDAD DE ALZHEIMER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p><b>1. CON CRITERIOS CLÍNICOS</b></p> <p>1.1. Únicamente criterios clínicos: criterios de demencia, a los que se le añaden los siguientes: Comienzo insidioso en meses o años, Empeoramiento cognitivo por informe u observación, los déficits cognitivos iniciales más relevantes en la historia y en el examen afectan a una de las siguientes categorías: presentación amnésica o presentación no amnésica (afectación del lenguaje, visuoespacial o ejecutiva).</p> <p>1.2. Con otros criterios que aumentan el nivel de certeza.</p> <p>1.2.1. Con deterioro cognitivo documentado, especialmente con estudio neuropsicológico previo.</p> <p>1.2.2. Evidencia de una mutación genética (APP, PSEN1, PSEN2).</p> <p><b>2. CON EVIDENCIA DEL PROCESO FISIOPATOLÓGICO</b></p> <p>En personas que cumplen los criterios clínicos de EA probable, el uso de biomarcadores cuando son positivos uno de depósitos de proteína <math>\beta</math>A (LCR o PET) y otro de degeneración neuronal (TAU en LCR, PET-FDG o RM estructural), pueden aumentar la certeza de que la base del síndrome demencial es el proceso fisiopatológico de la EA.</p> | <p><b>1. CRITERIOS CLINICOS DE DCL</b></p> <p>1.1. Preocupación por la presencia de un cambio cognitivo respecto a su nivel anterior, obtenido del paciente, un informador o de un clínico que conoce al paciente.</p> <p>1.2. Alteración en una o más esferas cognitivas, mediante la evidencia de bajo rendimiento en una o más esferas cognitivas, respecto a lo esperable para su edad y nivel educativo.</p> <p>1.3. Preservación de la independencia en las capacidades funcionales.</p> <p>1.4. Ausencia de demencia.</p> <p><b>2. DCL DEBIDO A EA DE ALTA PROBABILIDAD</b></p> <p>El paciente cumple los criterios clínicos de DCL, pero además tiene biomarcadores positivos para A<math>\beta</math> y neurodegeneración.</p> <p><b>3. DCL DEBIDO A EA DE PROBABILIDAD INTERMEDIA</b></p> <p>El paciente cumple criterios clínicos de DCL y además tiene un biomarcador de depósito de A<math>\beta</math> positivo, pero de neurodegeneración no examinados o un biomarcador neurodegenerativo positivo y los de depósitos A<math>\beta</math> no examinados.</p> <p><b>4. DCL DEBIDO A EA IMPROBABLE</b></p> <p>Pacientes que cumplen los criterios clínicos de DCL pero con ambos tipos de biomarcadores negativos.</p> |

## 1. INTRODUCCIÓN

| ENFERMEDAD DE ALZHEIMER<br>PRECLÍNICA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | DEMENCIA DE ALZHEIMER PROBADA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>ESTADIO 1. AMILOIDOSIS CEREBRAL ASINTOMÁTICA.</b><br/>Pacientes con evidencia de acumulo de proteína A<math>\beta</math> cerebral, pero sin evidencia de datos de neurodegeneración ni sintomatología cognitiva conductual.</p> <p><b>ESTADIO 2. AMILOIDOSIS POSITIVA Y EVIDENCIA DE DISFUNCIÓN SINÁPTICA Y/O NEURODEGENERACIÓN INCIPIENTE.</b><br/>Son individuos con evidencia de positividad por amiloide y presencia de uno o más marcadores de neurodegeneración.</p> <p><b>ESTADIO 3. AMILOIDOSIS POSITIVA CON EVIDENCIA DE NEURODEGENERACIÓN Y DETERIORO COGNITIVO SUTIL.</b></p>                   | <p>Cuando los pacientes cumplen los criterios clínicos y cognitivos de EA y el estudio neuropatológico demuestra la presencia de patología de EA.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| DEMENCIA DE ALZHEIMER POSIBLE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | DEMENCIA DE ALZHEIMER IMPROBABLE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>1. CON CRITERIOS CLÍNICOS</b><br/>1.1. Por la evolución atípica. Por la presencia de comienzo rápido de las alteraciones cognitivas, insuficientes detalles históricos o insuficiente documentación objetiva por deterioro progresivo.<br/>1.2. Por presentación mixta etiológica. En personas que cumplen los criterios de EA clínica, pero presentan evidencia de a) enfermedad cerebrovascular concomitante, b) hallazgos compatibles con demencia de cuerpos de Lewy o c) evidencia de otras enfermedades neurológicas o no neurológicas, así como medicaciones que puedan afectar a la cognición.</p> | <p>1. No cumple con los criterios clínicos de EA<br/>2. Cumple unos de los siguientes criterios:</p> <p>a) A pesar de cumplir criterios clínicos de posible o probable EA, existe suficiente evidencia para un diagnóstico alternativo como demencia por VIH, demencia por enfermedad de Huntington u otras que raramente se pueden mezclar con EA.</p> <p>b) A pesar de cumplir con los criterios clínicos de EA posible, los biomarcadores de A<math>\beta</math> y neurodegeneración son negativos.</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>2. CON EVIDENCIA DEL PROCESO FISIOPATOLÓGICO</b><br>En personas que cumplen los criterios clínicos de una demencia no DTA pero tienen evidencia de proceso fisiopatológico de EA mediante biomarcadores (con alteración en las dos categorías) o cumplen los criterios neuropatológicos de EA. |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

**TABLA 2:** Criterios NIA-AA (2011) (96)

### 1.1.1.5.2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DCL: PETERSEN, NIA-AA Y LOS CRITERIOS DEL ESTUDIO DE SALUD CARDIOVASCULAR

En 2004, Ronald Petersen (96) proporcionó una discusión integral sobre el Deterioro Cognitivo Leve (DCL), marcando un hito en el campo de la neurología y la geriatría. Este concepto ha sido fundamental para entender la transición entre el envejecimiento normal y las etapas tempranas de la demencia, especialmente la EA. El DCL se caracteriza como un estado intermedio que se destaca por un declive cognitivo evidente pero no suficientemente severo para interferir de manera significativa con las actividades diarias de la vida o para cumplir con los criterios establecidos para la demencia. Esta condición representa un cambio importante en la comprensión de las etapas tempranas de los trastornos neurodegenerativos. El DCL debido a la EA, según los criterios de la NIA-AA (43), se define como una disminución de las capacidades cognitivas mayor de lo esperado para la edad del individuo, pero no suficientemente grave para interferir significativamente en las actividades diarias. Los criterios clínicos incluyen:

- 1- Preocupación por el cambio en la cognición:** Expresado por el individuo, un informante o un clínico.
- 2- Deterioro cognitivo objetivamente mayor al esperado:** Evidencia de disminución en uno o más dominios cognitivos.
- 3- Preservación relativa de la independencia funcional:** Aunque puede haber problemas leves, el individuo no depende completamente de otros.
- 4- Ausencia de demencia:** El deterioro cognitivo no alcanza el umbral de la demencia.

### 5- Presencia de biomarcadores de EA (depósitos de proteína $\beta$ A (LCR o PET) y otro de degeneración neuronal (TAU en LCR, PET-FDG o RM estructural))

Según los **criterios de Petersen (FIGURA 6)**, el DCL se divide en dos subtipos: el *DCL amnésico*, caracterizado por la afectación de la memoria, y el *DCL no amnésico*, que afecta otros dominios cognitivos distintos a la memoria incluyendo el lenguaje, la atención, las funciones visuoespaciales y ejecutivas. Además, se tiene en cuenta el número de dominios cognitivos afectados, también se subdivide en *DCL único dominio* vs *DCL múltiple dominio*.

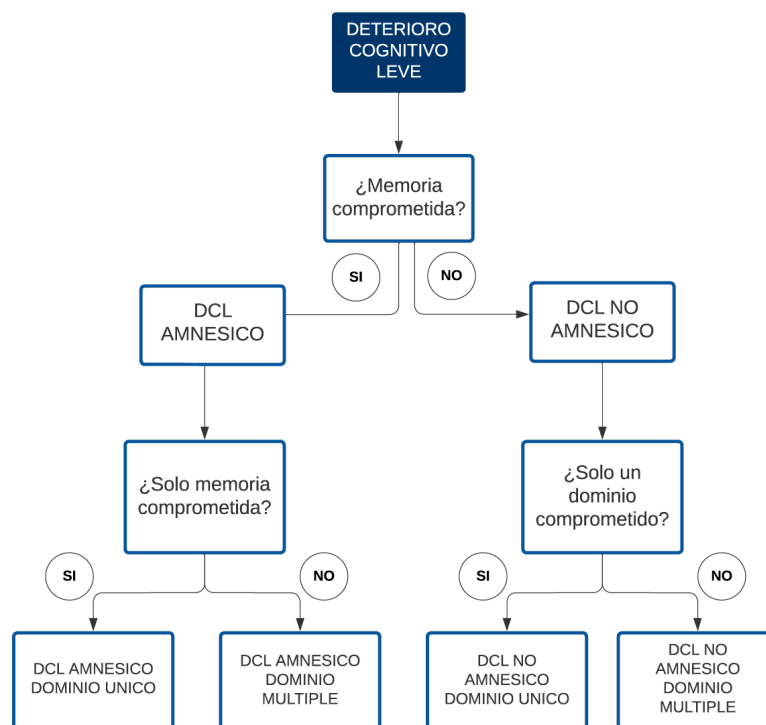


FIGURA 6: Esquema de clasificación propuesto por Petersen, Obtenida de Petersen (96).

Además de la anterior, existe otra clasificación complementaria para el DCL conocida como la Cardiovascular Health Study (CHS) (97), que divide en DCL en probable vs posible según la potencial etiología subyacente. La CHS define el “*DCL probable*” cuando hay evidencia de una enfermedad neurodegenerativa y ausencia de otras causas relevantes que expliquen el deterioro cognitivo. En cambio, el “*DCL posible*” se define cuando hay evidencia de otros factores que pueden contribuir al deterioro cognitivo, como patología cerebrovascular u otras enfermedades neurológicas, sistémicas o psiquiátricas (97).

### 1.1.1.6 TRATAMIENTO

---

Para esta sección de tratamientos de EA nos hemos basado principalmente en la quinta edición de la Guía oficial de práctica clínica de demencia de la sociedad española de neurología de 2018 (27). Además, hemos incorporado otras terapias que consideramos novedosas e interesantes, y que no están incluidas en dicha guía.

#### 1.1.1.6.1 TRATAMIENTO ACTUAL DE LA EA, NO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD

---

La teoría colinérgica sugiere que la reducción en la producción de acetilcolina, un neurotransmisor crucial, desempeña un papel central en la EA. Esta hipótesis ha sido el fundamento de gran parte de las terapias farmacológicas actuales (98). Entre los tratamientos principales se encuentran los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) y los antagonistas del receptor NMDA, que tienen un efecto sintomático sin impactar directamente en la progresión de la enfermedad. Los IACE, como donepezilo, rivastigmina y galantamina, han mostrado mejorar la función cognitiva, las actividades diarias y los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con EA, aunque el beneficio global en los estudios ha sido modesto. No obstante, la respuesta varía considerablemente entre los pacientes, lo que permite observar mejoras significativas en algunos casos (99). Estos medicamentos están recomendados principalmente en la fase leve de la demencia. Por su parte, la memantina, un antagonista no competitivo de los receptores NMDA, ha demostrado mejoras en la cognición, el estado funcional global y las alteraciones conductuales en pacientes con EA. Al igual que los IACE, el beneficio general es moderado, pero la respuesta varía entre los individuos (27), el cual está indicado en fases moderadas de la enfermedad.

Los síntomas neuropsiquiátricos, como la agitación, la agresividad y la psicosis, son comunes en los pacientes con EA y pueden acelerar la progresión de la enfermedad (100). El tratamiento no farmacológico es la primera línea de manejo, incluyendo la educación del cuidador y la implementación de intervenciones conductuales y ambientales. El tratamiento farmacológico debe individualizarse y administrarse solo cuando los síntomas afecten el bienestar del paciente o su entorno (101). Para la agitación, antidepresivos como el citalopram y el escitalopram han

## 1. INTRODUCCIÓN

---

demostrado ser efectivos. Las benzodiacepinas en general deben evitarse por sus efectos secundarios, incluyendo empeoramiento en la cognición, confusión y riesgo de caídas (100). La memantina ha demostrado ser efectiva para reducir la agitación y la agresión, mejorando también los resultados cognitivos y funcionales (102). Los antipsicóticos atípicos, como la quetiapina, la risperidona y el aripiprazol son efectivos y preferibles a los antipsicóticos típicos que son peor tolerados y tienen mayores efectos secundarios y peor perfil de riesgo. Haga clic o pulse aquí para escribir texto. Para la depresión en la EA, los antidepresivos son el tratamiento principal. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son la primera elección por su mejor tolerabilidad (103). Respecto a la apatía en EA, los anticolinesterásicos pueden reducirla aunque la terapia no farmacológica es la mejor elección (103). El metilfenidato también ha mostrado eficacia, mejorando la atención y las puntuaciones en el MMSE (103). La gestión de los FRCV es crucial en el manejo de la EA. Estudios han demostrado que el manejo adecuado de estos factores de riesgo puede reducir el riesgo de desarrollar EA y ralentizar la progresión de la enfermedad (27,104). El ejercicio físico aeróbico regular se ha asociado positivamente con la función cognitiva, aumentando el flujo sanguíneo cerebral y favoreciendo la neurogénesis y la reserva cognitiva. En niños y adultos jóvenes, el ejercicio físico mejora el desempeño en tareas cognitivas y puede tener un efecto protector frente al deterioro cognitivo (105). Sin embargo, en ancianos, la variabilidad interindividual ha dificultado la demostración consistente de estos beneficios (106).

Las intervenciones cognitivas pueden mantener o aumentar la reserva cognitiva y generar cambios neurobiológicos, aunque no se sabe si son temporales o permanentes (27). Estas incluyen entrenamiento de la memoria, actividades estimulantes y rehabilitación cognitiva, mejorando la memoria, funciones cognitivas, calidad de vida y ánimo (107). Por otro lado, la estimulación cerebral eléctrica o magnética, como la estimulación transcraneal repetitiva o de corriente directa, puede inducir neuroplasticidad y mejorar la función cerebral, aunque los resultados en pacientes con EA son variables y conllevan ciertos riesgos (108).

### 1.1.1.6.2 NUEVAS TERAPIAS MODIFICADORAS DE LA ENFERMEDAD

---

Varios anticuerpos monoclonales dirigidos contra los depósitos de beta-amiloide en el cerebro han demostrado reducción de los niveles de beta-amiloide cerebrales en el PET y

## 1. INTRODUCCIÓN

---

enlentecimiento del deterioro cognitivo. Aducanumab es un anticuerpo monoclonal que se dirige a los depósitos de beta-amiloide (A $\beta$ ) en el cerebro. Aprobado por la FDA en 2021, es la primera terapia modificadora de la enfermedad para la EA. Aunque ha mostrado reducción en los niveles de A $\beta$ , su eficacia clínica ha sido cuestionada debido a la aprobación basada en biomarcadores más que en mejoras clínicas significativas (109). Su uso fue discontinuado en los USA en 2023. Lecanemab, también aprobado por la FDA en 2023 (110), es otro anticuerpo monoclonal que se une a los oligómeros solubles de A $\beta$  y protofibrillas. Ha mostrado reducir las placas de A $\beta$  en el PET y ralentizar el declive cognitivo aproximadamente un 30%. Se administra por vía endovenosa cada dos semanas (111). Donanemab es un anticuerpo monoclonal que también se dirige contra los depósitos de A $\beta$ . Los ensayos clínicos han demostrado su eficacia en la reducción de A $\beta$  y mejoras cognitivas moderadas. Donanemab ha sido designado como terapia innovadora por la FDA y acaba de ser recientemente aprobado (112).

Los mayores riesgos de estas DMT son las llamadas *Anomalías de imagen asociadas a amiloide* (Amyloid-related imaging abnormalities o ARIA) (113). Se corresponden a hallazgos observados en la RM cerebral y se clasifican en dos subtipos: microsangrados/siderosis superficial (*ARIA-H*) e inflamación/edema cerebral (*ARIA-E*). Factores de riesgo para ARIAS incluyen ser portador del alelo APOE  $\epsilon$ 4, edad avanzada, tratamiento previo con antitrombóticos, haber padecido un ictus previo y presencia de múltiple microsangrados en la RM. En la mayoría de los casos las ARIAS son asintomáticas, pero en algunos casos se asocian con cefalea o focalidad neurológica y se requiere suspender temporalmente o discontinuar la medicación (114). Estas nuevas terapias estaban pendientes de aprobación en Europa por la EMA, ofreciendo esperanza al abordar directamente las características patológicas de la EA. Lamentablemente a finales de julio 2024 la EMA rechaza por el momento su aprobación.

### 1.1.2 DETERIORO COGNITIVO VASCULAR

---

#### 1.1.2.1 EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

---

El concepto de deterioro cognitivo vascular (DCV) se refiere a un grupo de entidades que causan disfunción cognitiva con relación a la presencia de patología cerebrovascular, esto incluye el término DCL-Va en su etapa temprana y en su forma más severa el término DVa (27). Además, se ha establecido que las enfermedades cerebrovasculares también pueden influir en la

## 1. INTRODUCCIÓN

expresión clínica del deterioro cognitivo causado por otros procesos, como las enfermedades neurodegenerativas (*demencia mixta*) (115), además de estar asociado con una reducción en la supervivencia. Según estudios internacionales, la DVa es la segunda causa más común de demencia en los países desarrollados, representando el 15-20 % del total de casos (116) después de la EA. La incidencia y prevalencia del DCV se duplica cada 5 años en personas mayores de 65 años, no mostrando diferencias significativas entre sexos (117). Los factores de riesgo para el desarrollo de DCV son similares a los de ictus y enfermedades cardiovasculares, como la HTA, DM, dislipidemia, cardiopatías, tabaquismo, obesidad, factores genéticos y falta de actividad física, entre otros (117–119). De hecho, muchos de estos factores de riesgo también se han relacionado con el desarrollo de EA. Además, la depresión de inicio tardío se ha identificado como un factor de riesgo tanto para DCV como para EA (117–119). Cabe destacar la demencia post ictus, entidad clínica que se produce en un 15-30% de los pacientes que han sufrido un ictus en los tres meses anteriores (115,120), siendo esta una demencia especialmente compleja en el manejo debido a su heterogeneidad y manifestaciones clínicas.

### 1.1.2.2 ETIOLOGÍA

La etiología subyacente del DCV puede ser multifactorial y variar desde factores neurodegenerativos y enfermedades cerebrovasculares hasta condiciones médicas sistémicas. En la siguiente (**TABLA 3**), extraída de la guía de la Sociedad Española de Neurología (27), encontramos las más comunes.

| ETIOLOGÍAS DEL DETERIORO COGNITIVO VASCULAR                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Multinfarto:</b> Patología del gran vaso (oclusión de arteria intra o extracraneal), embolismo arterio-arterial, Cardioembolismo.                                                                                                                                                               |
| <b>Patología del pequeño vaso (subcortical):</b> Infartos lacunares, isquemia crónica de sustancia blanca.<br><b>Infarto estratégico:</b> Vaso grande (giro angular, región frontobasal, región mesial del lóbulo temporal), Vaso pequeño (tálamo, núcleo caudado, rodilla de la cápsula interna). |
| <b>Mecanismos hemodinámicos:</b> hipoperfusión, encefalopatía anóxica-isquémica difusa, vulnerabilidad selectiva (necrosis laminar, esclerosis hipocámpica), infartos fronterizos                                                                                                                  |
| <b>Hemorragias cerebrales</b>                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Enfermedades venosas</b>                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Arteriopatías específicas:</b> Angiopatía amiloide                                                                                                                                                                                                                                              |

## 1. INTRODUCCIÓN

|                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trastornos hereditarios:</b> <i>Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical and leukoencephalopathy (CADASIL)</i> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>Demencia mixta (EA con componente vascular)</b> |
|----------------------------------------------------|

**TABLA 3:** Etiologías del DCV adquirida de la sociedad española de Neurología (27).

### DEMENCIA MIXTA

En algunos casos, la demencia vascular (DVa) y la EA coexisten, formando lo que se conoce como demencia mixta, caracterizada por la superposición de alteraciones típicas de ambas enfermedades, observadas tanto clínicamente como por neuroimagen (121). Los estudios post mortem han revelado que entre el 30% y el 60% de los casos de EA también presentan lesiones vasculares, y de manera similar, pacientes con DVa muestran depósitos de amiloide y ovillos neurofibrilares (122). La demencia mixta puede situarse entre la EA y la DVa pura. Aunque la DVa pura y la EA aislada son menos comunes que las formas mixtas, no existen criterios clínicos definitivos para diagnosticar la demencia mixta en vida. Los criterios NIA-AA de 2011 (43) incluyen EA con patología vascular (94). Sin criterios claros, el diagnóstico de demencia mixta es complicado, ya que no se ajusta ni a los criterios de la DVa ni a los de la EA, lo que la excluye de clasificaciones como CIE-10 y DSM-5 (123,124). A pesar de ello, es frecuente en la práctica clínica, y se investiga cada vez más la relación entre DVa, EA y factores de riesgo cardiovascular, tanto modificables como no modificables, aunque los mecanismos comunes entre ambas patologías siguen siendo objeto de debate.

#### 1.1.2.3 SÍNTOMAS Y FASES CLÍNICAS

El concepto de DCV abarca todo el espectro de trastornos cognitivos derivados de lesiones vasculares cerebrales, ya sean isquémicas o hemorrágicas, o de hipoperfusión cerebral debida a problemas circulatorios (27). Aunque es un concepto simple, su definición clínica y la aplicación de criterios diagnósticos han resultado extremadamente complicados debido a la diversidad de formas clínicas y mecanismos fisiopatológicos implicados, que van desde el DCL-Va hasta la DVa (115). La clínica del DCV es altamente variable, ya que depende del volumen y la localización de la patología subyacente, pudiendo presentarse como un déficit focal por un ictus o como un patrón difuso de afectación subcortical, o una combinación de ambos (125). En general, los síntomas más frecuentes incluyen trastornos disejecutivos, inestabilidad en la

## 1. INTRODUCCIÓN

---

marcha y depresión. La depresión es común en el DCV y suele ser más grave y duradera que en la EA. La apatía y la labilidad emocional también son prevalentes, mientras que los síntomas psicóticos son menos comunes (119,126). En general, se observa una mayor heterogeneidad clínica en el DCV en comparación con la EA. En cambio, la memoria no suele ser un síntoma predominante en el DCV y su afectación no es necesaria para el diagnóstico, aunque puede estar presente y caracterizarse por dificultades en la memoria de trabajo y recuperación de información previamente aprendida (119,126).

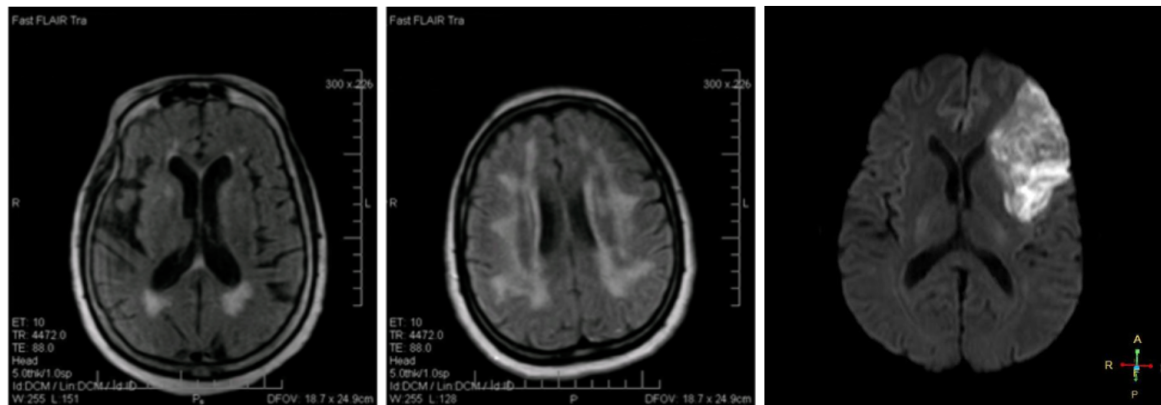
### 1.1.2.4 BIOMARCADORES

---

El principal biomarcador para el diagnóstico y seguimiento del DCV y el más importante hasta la fecha es la neuroimagen cerebral, especialmente la RM siendo la elección de preferencia y como segunda opción la TC cerebral (27). La neuroimagen es vital para evaluar la presencia, localización y tamaño de las lesiones cerebrovasculares (115).

### BIOMARCADORES DE IMAGEN

La variabilidad etiopatogénica y clínica del DCV complica la identificación de patrones neuropsicológicos específicos y, por ende, la obtención de buenos biomarcadores (27). El daño vascular que provoca el DCV, determinado por el tamaño y la localización de las lesiones, se manifiesta en dos patrones principales: un patrón cortical asociado a infartos de grandes arterias y un patrón subcortical relacionado con infartos de pequeño vaso (115). Entre los criterios diagnósticos más utilizados para el DCV, como los de NINDS-AIREN y ADDTC, se incluye la neuroimagen cerebral para demostrar la presencia de lesiones vasculares (**FIGURA 7**). Estas pueden manifestarse como Leucoaraiosis, un término radiológico que indica una pérdida patológica difusa de sustancia blanca en los ventrículos y la corteza cerebral profunda, mostrando áreas hipodensas en RM y TC (**FIGURA 7**). Estas lesiones, típicamente de etiología hipóxica o isquémica, son muy características del DCV. La ausencia de tales lesiones en la neuroimagen excluye el diagnóstico de DCV (127).



**FIGURA 7:** *a y b:* Imágenes axiales de RM encefálica en secuencia FLAIR donde se aprecian hiperdensidades periventriculares características de leucoaraiosis de dos casos en diferentes estadios. Imágenes obtenidas de Leucoaraiosis: Aspectos fisiopatológicos y diagnósticos por imagen. Sonia Virgen Ramírez Navarro et al. (128). *c)* Imagen axial de una RM en secuencia de difusión mostrando un infarto cerebral hemorrágico en el lóbulo frontal izquierdo, véase la difusión restringida en DWI (Diffusion-weighted magnetic). Obtenida de Sonia Virgen Ramírez Navarro et al. (128)

## BIOMARCADORES DE FLUIDOS CORPORALES

La evaluación del líquido cefalorraquídeo (LCR) no suele formar parte del diagnóstico rutinario de deterioro cognitivo vascular (DCV), pero puede ser útil en pacientes más jóvenes para descartar inflamaciones relacionadas con infecciones, vasculitis o esclerosis múltiple. La relación entre la albúmina en suero y LCR puede ser indicativa de la disrupción de la barrera hematoencefálica, un hallazgo más frecuente en DCV que en la EA (129,130). Aunque no específicos, se han estudiado las metaloproteinasas y las citoquinas como posibles indicadores de inflamación en el LCR. Por otro lado, la reducción del péptido amiloide A $\beta$ 42 y el aumento de la proteína tau fosforilada (p-tau) son marcadores específicos de EA, por lo que si estos resultados son normales, la probabilidad de EA disminuye considerablemente (129,130)

### 1.1.2.5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DVA: NINDS AIREN

---

A lo largo de los años, los criterios diagnósticos para la DVA han sufrido modificaciones significativas, a medida que se ha avanzado en la comprensión de la enfermedad y el desarrollo de nuevas tecnologías de diagnóstico. Similar a lo que ha ocurrido con la EA, la necesidad de

## 1. INTRODUCCIÓN

---

mayor precisión diagnóstica ha impulsado la revisión constante de los criterios para la DVa. En los últimos años, se han introducido nuevos enfoques diagnósticos que integran técnicas de neuroimagen para evaluar la relación causal entre el daño vascular y la demencia. Entre los criterios utilizados se incluyen los establecidos por el Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, cuarta edición (DSM-IV) (131), la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición (CIE-10) (123), los del State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers (ADDT) (127), los del National Institute of Neurological Disorders and Stroke y la Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) (132) y los más recientes de la American Heart Association/American Stroke Association (AHA-ASA) y el DSM-5 (124), que han introducido subcategorías como DVa probable y posible, así como DCL-Va probable y posible. Hasta hoy, los criterios más comúnmente empleados son los del taller internacional NINDS-AIREN de 1993 (132).

En el ámbito del diagnóstico y clasificación de la Demencia Vascular DV, los criterios NINDS-AIREN (132) han representado un avance significativo en la identificación y caracterización de esta compleja entidad clínica. Estos criterios, establecidos en 1993, surgieron como un esfuerzo colaborativo entre el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (NINDS) de los Estados Unidos y la Asociación Internacional para la Investigación y la Enseñanza en Neurociencias (AIREN), con el propósito de estandarizar el diagnóstico de la DVa y proporcionar un marco común para la investigación clínica y epidemiológica en este campo.

Los criterios NINDS-AIREN (132) definen la *DVa probable* si se cumplen tres aspectos:

1) *Demencia* - deterioro respecto al nivel previo de memoria y al menos dos funciones cognitivas (orientación, atención, lenguaje, funciones visuospaciales, funciones ejecutivas, control motor, praxias), suficiente como para interferir en las actividades diarias (independientemente de lo que interfieran las deficiencias físicas). Se excluyen pacientes con alteración del nivel de conciencia, síndrome confusional agudo, psicosis, afasia intensa o alteración sensitivo motora notable que impidan la objetivación adecuada de las alteraciones neuropsicológicas. También se excluyen los pacientes con alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales (como la EA) que por sí mismas pudieran explicar las alteraciones cognitivas.

## 1. INTRODUCCIÓN

---

2) *Enfermedad cerebrovascular*, demostrada a través de signos focales congruentes con ictus previo, con o sin relato de ictus previo, y evidencia de lesiones vasculares en la neuroimagen -TAC o RM- (infartos en territorios de arteria de gran calibre, o de una sola que afecta a localización estratégica para producir alteraciones cognitivas – circunvolución angular, tálamo, región frontobasal, territorios de arterias cerebrales anterior o posterior-, o infartos lacunares múltiples en ganglios basales y sustancia blanca subcortical o periventricular, o combinaciones de los anteriores).

3) relación entre puntos 1 y 2 - si se cumplen una o más de las siguientes circunstancias:

a) inicio de la demencia en los tres primeros meses tras padecer un ictus, b) deterioro brusco de las funciones cognitivas y c) Progresión fluctuante o escalonada de las alteraciones cognitivas (133).

Son también aspectos compatibles con una DVa probable: alteración de la marcha en fase temprana; antecedente de inestabilidad y caídas frecuentes; aparición precoz de aumento de la frecuencia de micción, urgencia urinaria u otras alteraciones del control vesical no explicables por un trastorno urológico, parálisis pseudobulbar y alteraciones en la personalidad o el estado de ánimo, abulia, depresión, labilidad emocional, y otras alteraciones subcorticales como enlentecimiento psicomotor y alteración de funciones ejecutivas. El diagnóstico de *DVa posible* se realiza cuando hay signos neurológicos focales, pero no se dispone de neuroimagen confirmatoria; en ausencia de relación temporal clara entre demencia e ictus, o en aquellos casos con inicio insidioso y curso variable de la demencia. Para diagnosticar una DVa en un paciente es necesario realizar una evaluación exhaustiva que incluya anamnesis, exploración neurológica y evaluación neuropsicológica. Además, las pruebas de neuroimagen son necesarias para demostrar la existencia de enfermedad cerebrovascular y descartar otras causas del deterioro cognitivo.

### 1.1.2.6 TRATAMIENTO

---

Actualmente no existe un tratamiento específico para el DCV, por lo que se debe centrar en el control de los FRCV y la prevención de nuevos eventos cerebrovasculares según la etiología subyacente (27).

## 1.2 EL SISTEMA VISUAL

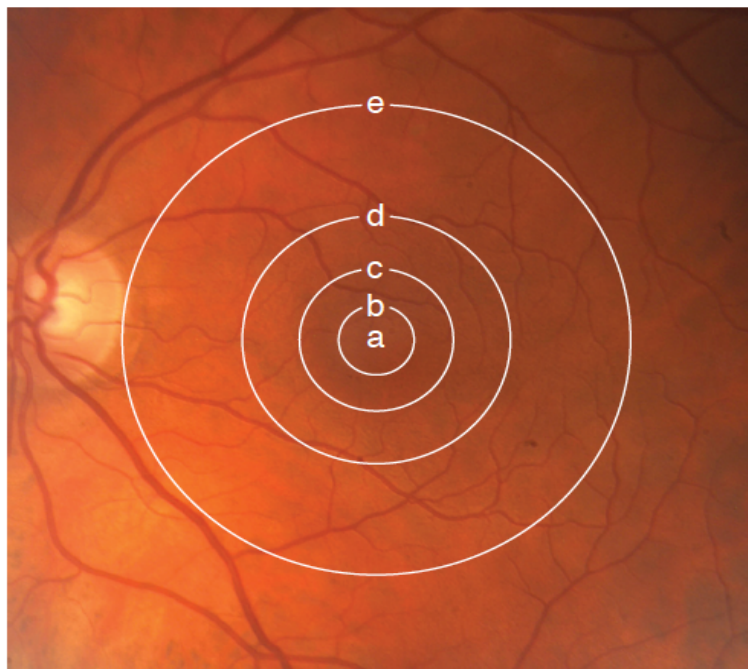
---

### 1.2.1 RETINA

---

La retina es una membrana fina ubicada en la parte posterior del ojo, fundamental para la visión, ya que capta la luz y la convierte en señales nerviosas que luego son interpretadas por el cerebro como imágenes visuales (134). Está compuesta por tres tipos celulares: células pigmentadas, neuronales y de sostén. Las células pigmentadas (EPR) mantienen el metabolismo de los fotorreceptores, mientras que las células neuronales, como conos, bastones, bipolares y ganglionares, transmiten señales. Las células de sostén, como los astrocitos y células de Müller, proporcionan soporte metabólico y estructural para la retina (134).

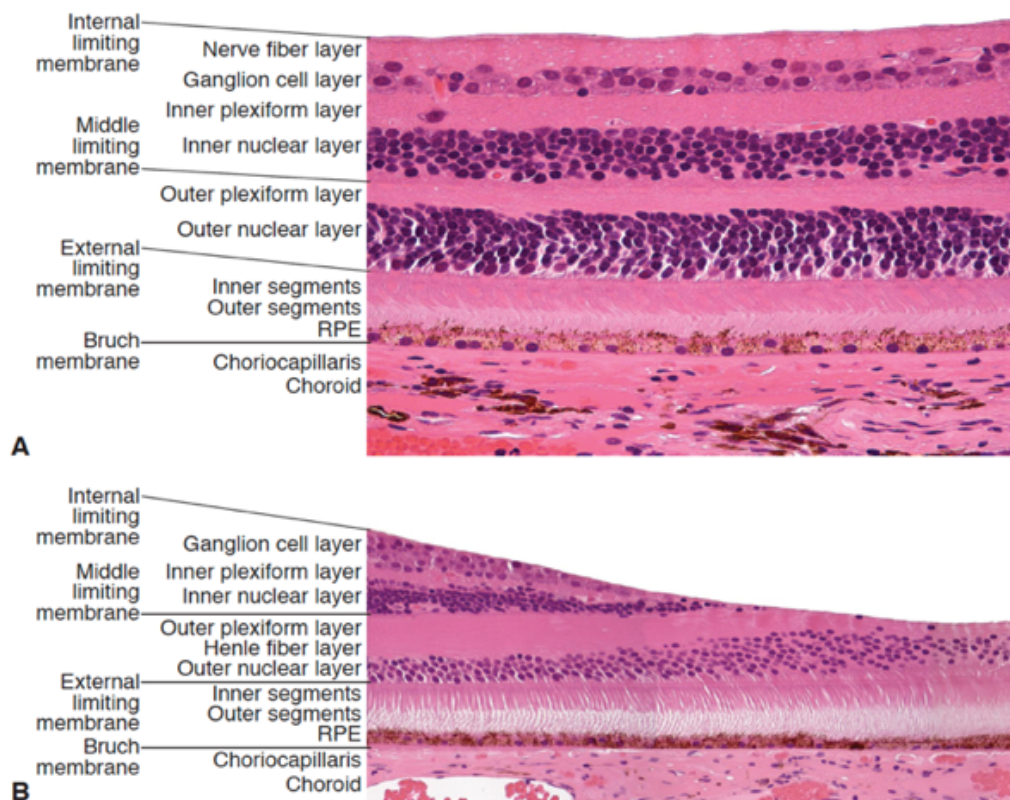
La retina se divide en varias regiones, cada una con funciones específicas y características particulares, estas regiones son las siguientes: mácula, fovea, retina periférica, ora serrata, disco óptico o papila.



*Figura 8: Mácula anatómica, fovea y la fovea anatómicas. Las letras indican los bordes de: a = umbo; b = foveola, c = fovea; c a d = mácula parafoveal; d a e = mácula perifoveal; e = mácula. (Cortesía de Hermann D. Schubert, MD.)*

## 1. INTRODUCCIÓN

La mácula, con un diámetro de aproximadamente 5.5 mm (**FIGURA 8**), se sitúa entre la cabeza del nervio óptico y las arcadas vasculares, siendo clave para la visión detallada como la lectura y la percepción de colores (134). Contiene una alta densidad de conos, pocas células ganglionares y pigmentos carotenoides como la luteína y zeaxantina, lo que le otorga un tono amarillento. La fovea, en su centro, mide 1.5 mm, carece de bastones y está especializada en agudeza visual y percepción de color, rodeada por la retina periférica, responsable de la visión periférica y el movimiento (134).



*FIGURA 9: Fotomicrografías transversales de la retina macular periférica y foveal (tinción H&E). Obtenida de American Academy of Ophthalmology, 2019. (134).*

La retina está formada por varias capas, cada una con funciones específicas esenciales para la visión (**FIGURA 9**): La Membrana Limitante Interna (MLI) separa la retina del humor vítreo. Luego, la Capa de Fibras Nerviosas Retinianas (RNFL) contiene los axones de las células ganglionares, mientras que la Capa de Células Ganglionares (GCL) alberga los núcleos de estas células. La Capa Plexiforme Interna (IPL) conecta sinápticamente células bipolares, amacrinas y ganglionares. La Capa Nuclear Interna (INL) contiene los núcleos de células bipolares,

## 1. INTRODUCCIÓN

horizontales y amacrinas, y la Membrana Limitante Media (MLM) actúa como barrera estructural. La Capa Plexiforme Externa (OPL) conecta las células fotorreceptoras con las bipolares, y la Capa de Fibras de Henle (HFL) organiza las fibras. La Capa Nuclear Externa (ONL) contiene los núcleos de los fotorreceptores, que están conectados por la Membrana Limitante Externa (ELM) a las células de Müller. Los Segmentos Internos (IS) contienen maquinaria celular, mientras que los Segmentos Externos (OS) transforman la luz en señales eléctricas. Estas capas trabajan en conjunto para transmitir y procesar la información visual, desde la captación de luz hasta su conversión en señales neuronales.

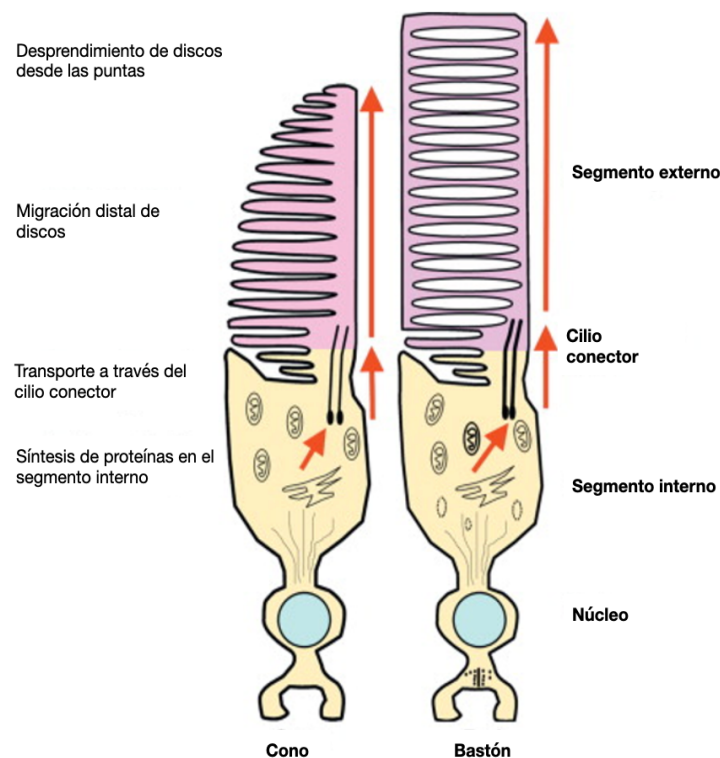


Figura 10: Esquema de las células Cono a la derecha (Cone) y Bastón a la izquierda (Rod). Adquirida del Capítulo 4. *Biochemical and cell biology, de The eye, Basic science in practice, 4th edition 2016, Forester et al. (143).*

Para que la visión ocurra, la luz debe atravesar la retina y alcanzar los fotorreceptores. La densidad y distribución de estos varía según la ubicación. En la fovea, los conos, sensibles al rojo y verde, alcanzan más de 140,000 por milímetro cuadrado, maximizando la agudeza visual (134). La densidad de conos disminuye hacia la periferia, mientras que los bastones, responsables de la visión en baja luz, alcanzan su mayor densidad a unos 4 mm del centro

## 1. INTRODUCCIÓN

---

foveal, con hasta 160,000 bastones por milímetro cuadrado (**FIGURA 10**). El epitelio pigmentario de la retina (EPR) es una monocapa de células derivadas de la capa externa de la copa óptica, que se conecta con el epitelio pigmentario del cuerpo ciliar y el iris (134). Su función incluye absorber luz, fagocitar segmentos de fotorreceptores, metabolizar ácidos grasos, formar la barrera sanguínea externa, mantener el espacio subretiniano y reciclar el pigmento visual.

La retina es nutrida por la arteria central de la retina, rama de la arteria oftálmica, con redes capilares en cada cuadrante sin anastomosis arteriovenosas. Áreas como la zona avascular foveal (ZAF) y la ora serrata carecen de capilares. La barrera hematorretiniana, formada por células endoteliales y pericitos, regula el paso de sustancias. La circulación coroidea suministra oxígeno a las capas externas de la retina y los fotorreceptores, asegurando un flujo sanguíneo adecuado para mantener la función visual y la salud de la retina (134).

### 1.2.2 COROIDES

---

La pared posterior del globo ocular está compuesta por tres capas, que se disponen de afuera hacia adentro, en la esclerótica o esclera, la coroides y la retina (134). La coroides es una capa gruesa que contiene principalmente vasos sanguíneos, melanocitos, fibroblastos, células inmunocompetentes residentes, tejido conectivo, colágeno y tejido elástico de soporte.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.2.2.1 EMBRIOLOGÍA

#### Inicio de la Semana 4 Día 22 (2-3 mm)



#### Sección transversal del prosencefalo en el día X



#### Fin de la Semana 4 Día 27 (4-5 mm)



#### Ectodermo neural del prosencefalo



#### Semana 5 Día 29 (6-7 mm)



#### Mesénquima condensado principalmente derivado de la cresta neural



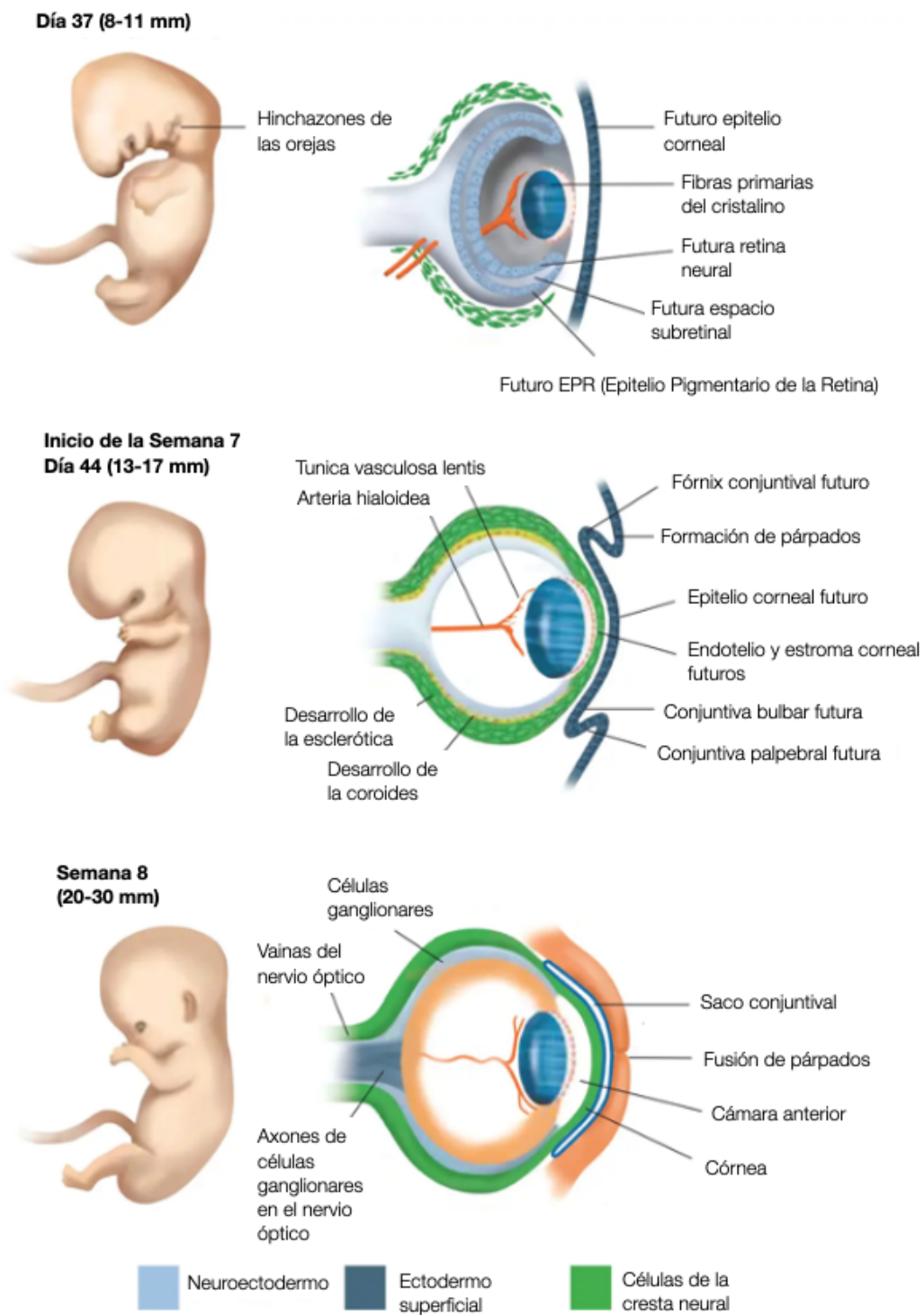


Figura 11: Desarrollo embrionario del ojo. Se muestran las contribuciones del ectodermo superficial, el neuroectodermo, las células de la cresta neural y el mesodermo. EPR = epitelio pigmentario de la retina. (Ilustración de Paul Schiffmacher. Adaptado de Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F, Pearlman E. *The Eye: Basic Sciences in Practice*. 4th ed. Edimburgo: Elsevier; 2016:104-105.) (143).

## 1. INTRODUCCIÓN

---

El desarrollo embrionario del ojo es una secuencia coordinada de eventos de inducción y diferenciación que inicia con la evolución de dos componentes principales de tejido: el ectodermo neural y el ectodermo superficial (**FIGURA 11**).

El ectodermo neural, originado en la pared del cerebro anterior, se extiende para formar la vesícula óptica, un precursor esencial del sistema visual. Esta vesícula posteriormente se invagina, dando lugar a la copa óptica, que consta de una capa interna y una externa (134). La capa interna de esta estructura se diferenciará en la retina neural, mientras que la capa externa se transformará en el EPR. Por otro lado, la coroides emerge del mesodermo y las células de la cresta neural craneal, demostrando la compleja interacción entre distintos orígenes celulares. El estroma de la coroides, junto con los melanocitos y pericitos, se desarrolla a partir de las células de la cresta neural. Las células endoteliales de los vasos sanguíneos coroides, provenientes del mesodermo, son fundamentales para el suministro de nutrientes al ojo.

El plexo coroideo comienza a formarse alrededor de la vesícula óptica, expandiéndose para constituir una intrincada red de capilares adyacentes al EPR, reflejando la complejidad y precisión del desarrollo ocular. Este proceso no solo destaca la coordinación entre distintas señales moleculares y rutas de transducción de señales para la proliferación, migración y especialización celular, sino que también enfatiza la interacción intrínseca entre el ojo y el cerebro, subrayando la importancia de los mecanismos de desarrollo compartidos en la morfogénesis de estructuras complejas (134).

### 1.2.2.2 HISTOLOGÍA

---

El plexo coroideo comienza a formarse alrededor de la vesícula óptica, expandiéndose para constituir una intrincada red de capilares adyacentes al EPR, reflejando la complejidad y precisión del desarrollo ocular. Este proceso no solo destaca la coordinación entre distintas señales moleculares y rutas de transducción de señales para la proliferación, migración y especialización celular, sino que también enfatiza la interacción intrínseca entre el ojo y el

## 1. INTRODUCCIÓN

cerebro, subrayando la importancia de los mecanismos de desarrollo compartidos en la morfogénesis de estructuras complejas (134).

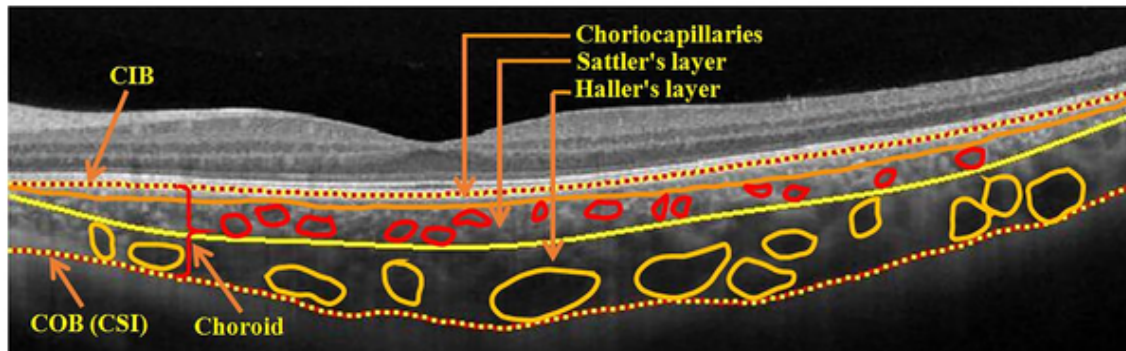


Figura 12: Figura OCT B-Scan. Se puede apreciar las diferentes estructuras de la coroides: coriocapilares, capa de Sattler's, Capa de Haller's. Nota: CIB: Choroid Inner Boundary, COB: Choroid Outer Boundary, CSI: Choroid Sclerar Interface.

La coroides, que se extiende desde los márgenes del NO hasta la pars plana, y continúa en sentido anterior convirtiéndose en el cuerpo ciliar, se caracteriza histológicamente por 4-6 capas, aunque se suele describir como compuesta por 5 capas principales (134). Estas capas se describen comenzando desde el exterior (esclerótica) hacia el interior (retina) (FIGURA 12). En primer lugar, la supracoroidea, que incluye la lámina fusca, una zona altamente pigmentada que actúa como transición entre la coroides y la esclerótica (134). Le siguen las capas vasculares coroides, formadas por la capa externa de Haller, con vasos sanguíneos de mayor tamaño, y la capa interna de Sattler, con arterias y arteriolas de menor tamaño junto con venas. Posteriormente encontramos el coriocapilar, una capa de capilares continuos adyacente a la membrana de Bruch, situada bajo el EPR. Por último, la membrana de Bruch, ubicada entre el EPR y el coriocapilar, actúa como barrera y soporte entre la retina y la coroides, regulando el transporte de moléculas y células entre ambas estructuras (134). Estas capas desempeñan funciones vitales en el soporte estructural, la nutrición y la regulación del transporte de nutrientes y desechos en el ojo (134).

La coroides, extendida desde los márgenes del nervio óptico hasta la pars plana, se convierte en el cuerpo ciliar en su parte anterior. Está compuesta por cinco capas principales (134): la supracoroidea, que incluye la lámina fusca; las capas vasculares de Haller y Sattler, que contienen vasos de distintos tamaños; el coriocapilar, adyacente a la membrana de Bruch; y

## 1. INTRODUCCIÓN

---

finalmente, la membrana de Bruch, que regula el transporte entre la retina y la coroides, proporcionando soporte y nutrición (**FIGURA 12**) (134). La retina es principalmente irrigada por la coroides, que suministra más del 90% del oxígeno a los fotorreceptores, altamente activos metabólicamente, especialmente en la oscuridad. La circulación coroidea tiene alta permeabilidad proteica, lo que facilita el suministro de nutrientes y oxígeno, mientras que la circulación retiniana está limitada por la barrera hematoocular. Las arterias ciliares posteriores, derivadas de la arteria oftálmica, irrigan la coroides y la retina, mientras que las venas de vórtice drenan la coroides, el cuerpo ciliar y el iris (134).

La coroides despliega funciones vitales más allá de su nutrición a la retina externa. Destaca por su prominente flujo sanguíneo ocular, suministrando el 90% del oxígeno a la retina, especialmente a los fotorreceptores (135). Su flujo sanguíneo, 20 veces superior al de la retina, es el más elevado del cuerpo humano. Este flujo coroideo también expone las células del EPR a tensiones de oxígeno significativas, aumentando el riesgo de daño oxidativo. Adicionalmente, abastece el 80% de la retina, mientras que los vasos retinianos internos suministran el 20% restante. La coroides peripapilar, crucial para el suministro sanguíneo de la cabeza del NO, completa su vital función en el sistema visual humano (135). Estos aspectos resaltan la complejidad y la importancia fundamental de la coroides en la salud ocular, subrayando la necesidad de comprender mejor su papel en diversas condiciones oftalmológicas.

### 1.2.2.3 GROSOR COROIDEO (GC)

---

El GC medio es de 0,25mm +/- 0,05 o 250 um +/- 50um (134). Sin embargo, para establecer el GC como un biomarcador fiable de enfermedades oculares de la retina, se requieren valores de referencia de las variaciones del GC fisiológicas. Estudios anteriores sobre el GC medio subfoveal variaron entre 191,5 um y 342 um (136–138), lo que llevó a los investigadores a estudiar los factores que podrían influir en el GC en individuos sanos. Además, el GC puede variar significativamente con la edad, el estado refractivo, la longitud axial del ojo (139), y el sexo (140). También se ha observado una variación diurna del GC subfoveal en estudios como el de Tan et al. y Usui et al. (141,142), donde se observó un mayor GC por la mañana que por la tarde, aunque estas mediciones se hicieron en una sola localización. Por otro lado, Gabriel et al. (136) encontraron que las variaciones diurnas del GC pueden existir, pero son menos

relevantes de lo que se pensaba anteriormente en estudios que utilizaban imágenes de una sola localización. En su estudio (con una muestra total de 19 adultos jóvenes y sanos), la variación media diurna del GC para todos los subcampos del ETDRS fue de 12  $\mu\text{m}$ . Estos datos dispares muestran que se necesita más investigación para comprender plenamente la importancia de las variaciones del GC y su posible utilidad como biomarcador en enfermedades de la retina.

### 1.2.3 ESCLERÓTICA O ESCLERA Y VITREO

---

La esclerótica es la capa externa y resistente del ojo, formada por la epiesclera, la capa fibrosa rica en colágeno, y la capa fusca con vasos sanguíneos y melanocitos que absorben luz (143). Representa el 80% del ojo, se une a la córnea en el limbo esclerocorneal y está revestida por la cápsula de Tenon en la parte posterior. Además, cubre la coroides y es atravesada por el nervio óptico, proporcionando soporte y protección ocular (143). La esclerótica es la capa externa y resistente del ojo, formada por la epiesclera, la capa fibrosa rica en colágeno, y la capa fusca con vasos sanguíneos y melanocitos que absorben luz. Representa el 80% del ojo, se une a la córnea en el limbo esclerocorneal y está revestida por la cápsula de Tenon en la parte posterior. Además, cubre la coroides y es atravesada por el nervio óptico, proporcionando soporte y protección ocular (143). El vítreo, gel transparente del ojo, compuesto de agua, colágeno y ácido hialurónico, ocupa el 80% del volumen ocular (134).

### 1.2.4 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)

---

La OCT es una técnica de imagen no invasiva y sin contacto que se ha convertido en una herramienta esencial en la práctica clínica oftalmológica. Se utiliza para obtener imágenes de alta resolución de estructuras oculares como la retina, midiendo el retraso de tiempo de eco y la magnitud de la luz reflejada para construir imágenes 2D y 3D. A diferencia del ecógrafo, utiliza luz en lugar de ondas acústicas para obtener las imágenes. La señal de la OCT está compuesta por la luz reflejada de forma longitudinal por los diferentes tejidos de la retina y sus anejos, y la intensidad de la luz reflejada se representa en escala de grises o en falsa escala colorimétrica. Las características principales de la OCT permiten una evaluación de alta resolución de la patología tisular a nivel celular in vivo, con una resolución axial de 2-3  $\mu\text{m}$  (144). Esta técnica

## 1. INTRODUCCIÓN

---

proporciona una correspondencia directa con el aspecto histológico de la retina, la interfaz vitroretiniana, la coroides, la esclera, la córnea, el nervio óptico y el segmento anterior en la salud y la enfermedad. A pesar de que la calidad de la imagen puede verse afectada por opacidades del medio, como la hemorragia vítrea, la catarata y el aceite de silicona, la OCT puede obtenerse a través de la mayoría de ellas. La OCT es fácil de usar, reproducible y no invasiva, lo que la convierte en una técnica segura y accesible para el paciente. Además, no utiliza radiación y no presenta ningún riesgo para el paciente, lo que permite un seguimiento estrecho y una gran accesibilidad con un equipo mínimo. La evolución de la OCT ha estado marcada por mejoras en la adquisición y análisis de datos. Inicialmente, la TD-OCT utilizaba el interferómetro de Michelson para generar imágenes bidimensionales de la retina (144). Posteriormente, la FD-OCT reemplazó esta técnica, introduciendo mayor resolución y velocidad mediante el análisis del espectro de luz con la transformada de Fourier. La SS-OCT, una variante de la FD-OCT, destaca por superar las limitaciones de dispersión en tejidos pigmentados, ofreciendo visualización detallada de capas profundas como el epitelio pigmentario y la coroides (138). Los dos dispositivos OCT más reconocidos en oftalmología son el Spectralis SD-OCT y el **DRI-Triton SS-OCT**. El **DRI-Triton SS-OCT** (Topcon Medical Systems) utiliza tecnología de barrido que mejora la penetración en las capas profundas, permite una adquisición de imágenes rápida y ofrece segmentación automática. Además, proporciona imágenes del fondo de ojo en color real con un flash de baja intensidad, representando un avance significativo respecto a dispositivos anteriores (145)

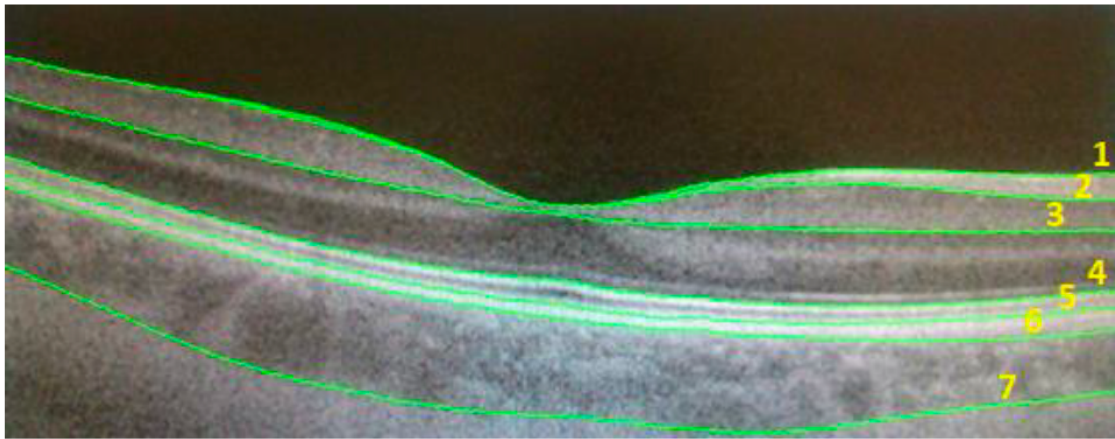


*Figura 13: El dispositivo DRI-Triton SS-OCT*

## 1. INTRODUCCIÓN

---

El DRI-Triton SS-OCT utiliza el modo de segmentación automática proporcionado por el sistema *Advanced Boundary Software* para definir las capas de la retina, identificando siete líneas específicas de espesor retiniano (**FIGURA 14**):



*Figura.14: Segmentación automática realizada en DRI-Triton SS-OCT, observándose las capas retinianas y la delimitación de la coroides.*

La Membrana Limitante Interna (MLI) marca la superficie interna de la retina, mientras que la Capa de Fibras Nerviosas Retinianas y de Células Ganglionares (RNFL) define el límite entre estas capas. La frontera entre la Capa Plexiforme Interna y la Capa Nuclear Interna (CPI/CNI) se encuentra en la retina media. Los Segmentos Internos y Externos de los Fotorreceptores (SI/SE) separan estas estructuras. El Epitelio Pigmentario Retiniano (EPR) delimita el límite superior del pigmento, y la Membrana de Bruch (BM) define el límite interno de la coroides, mientras que la Interfaz Coroido-Escleral (ICS) marca su límite externo.

### 1.2.4.1 PROTOCOLOS DE SEGMENTACIÓN AUTOMATIZADA EN DRI-TRITON SS-OCT

---

El sistema de segmentación incluye varios protocolos que evalúan diferentes capas de la retina. Entre ellos, el espesor total de la retina (desde la ILM hasta la membrana de Bruch), la capa de fibras nerviosas retinianas (RNFL), el protocolo GCL+ (incluye GCL e IPL), el GCL++ (que abarca desde la ILM hasta la INL) y el protocolo CSI, que mide desde la membrana de Bruch hasta la interfaz coroido-escleral, siendo este último utilizado en el estudio. Es importante saber que la técnica OCT presenta limitaciones cuando los medios oculares no son transparentes, como en

cataratas, opacidades corneales o hemorragias vítreas. Además, la calidad de la prueba puede depender del examinador, aunque la curva de aprendizaje es rápida.

## 1.3 LA RELACIÓN ENTRE EL SISTEMA VISUAL Y LA EA

---

### 1.3.1 COMORBILIDAD OFTALMOLÓGICA EN LA EA

---

Las afecciones oftalmológicas son frecuentes en la EA y se prevé que esta relación se intensifique debido al envejecimiento de la población (146,147). La relación entre la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), el glaucoma y la EA está descrita en la literatura, compartiendo fisiopatología y factores de riesgo (148). Estas condiciones suelen coexistir y comparten una disminución del grosor de la neuro-retina. Por lo tanto, en los estudios de cambios retinianos en la EA, es común excluir a los pacientes con DMAE y glaucoma para evitar confusiones en los resultados. El glaucoma es una causa importante de ceguera irreversible, caracterizada por una neuropatía óptica progresiva y asociada a factores comunes con la EA, como la neuroinflamación y la dis-homeostasis del hierro cerebral. Aunque algunos estudios sugieren un mayor riesgo de EA en pacientes con glaucoma, la relación inversa no está clara (148). La DMAE es una enfermedad degenerativa de la mácula que provoca un deterioro progresivo del EPR y de las células maculares, resultando en una pérdida gradual de la visión central (149,150). Se ha sugerido una asociación con la EA, ya que ambas comparten depósitos de  $\beta$ A en la retina y drusas retinianas características de la DMAE (151). Factores comunes, como el estrés oxidativo y la neuroinflamación, podrían conectar ambas patologías, lo que subraya la necesidad de más estudios para explorar esta relación y sus implicaciones terapéuticas (152).

### 1.3.2 BIOMARCADORES OCULARES EN LA EA

---

#### 1.3.2.1 BIOMARCADORES RETINIANOS

---

## 1. INTRODUCCIÓN

---

Existen numerosas similitudes entre el córtex cerebral y la retina, que abarcan su origen embriológico, tipos de células neuronales, sistemas neuroquímicos, complejos neurotransmisores, presencia de microglía y astrogía, así como la presencia de barreras sanguíneas y microcirculación (153). Además, se establece una conexión directa entre la retina y el cerebro a través de los axones del nervio óptico, lo que facilita el transporte de la proteína precursora amiloide (APP) producida en las células ganglionares de la retina (153). Sin embargo, la retina presenta una singularidad al ser fácilmente accesible mediante técnicas simples. En la última década, se han producido avances significativos en las técnicas de imagen ocular, tanto en términos de resolución como de accesibilidad. La implementación de métodos como la OCT y la autofluorescencia de luz azul ha posibilitado a los investigadores explorar las implicaciones patológicas de la retina en relación con la EA (153). Investigaciones previas han evidenciado que tanto el grosor de la RNFL como el grosor de la GCL se reducen en individuos afectados por esclerosis múltiple y enfermedad de Parkinson (154). Por lo tanto, es plausible considerar que la retina también podría experimentar alteraciones en el contexto de la EA. Los pacientes con la EA sufren pérdida neuronal en el cerebro por ello es lógico pensar que ocurre el mismo fenómeno en la retina y en esta línea, varios estudios sugieren que también hay una disminución del grosor de la retina, la RNFL y la GCL (155,156)

### 1.3.2.2 ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS POST MORTEM

---

Asanad et al. (157), llevó a cabo un análisis histopatológico de muestras postmortem de retinas de 8 pacientes diagnosticados con EA, comparando los resultados con los de 11 controles emparejados por edad. Los hallazgos revelaron un adelgazamiento significativo de RNFL en los pacientes con EA. Además, se observaron adelgazamientos en la capa de células ganglionares (GCL), la capa plexiforme interna (IPL) y la capa nuclear externa (ONL), particularmente en la región macular del cuadrante Temporal y a lo largo del cuadrante Nasal (157). Los estudios postmortem realizados por Asanad y otros investigadores como Hinton et al. (158) han sido cruciales para profundizar sobre los cambios retinianos en la EA, al observar que, aunque las capas externas de la retina suelen estar preservadas, las capas más internas, especialmente el RNFL, muestran degeneración significativa. Estas observaciones histopatológicas son consistentes con los cambios neurodegenerativos observados en otras regiones del sistema

## *1. INTRODUCCIÓN*

---

nervioso central en la EA. Además, estos estudios han permitido identificar la presencia de proteínas A $\beta$ 1-42 y p-tau en los tejidos de la retina en pacientes con EA (159–161).

### 1.3.2.3 ESTUDIOS MEDIANTE OCT

---

La OCT ha demostrado ser esencial para detectar in vivo la degeneración de las células ganglionares, al medir la reducción en el grosor RNFL. Esta medición refleja no solo la pérdida directa de células ganglionares (162–164) sino también cambios en el grosor total de la retina (155,156). El uso del grosor macular (GM) como biomarcador para enfermedades ha generado resultados divergentes. García-Martin et al. (165) observó que los volúmenes maculares (mRNFL) eran mayores en el grupo DCL en comparación con el CTL y pacientes con DTA. Por otro lado, el metaanálisis realizado por Jurre den Han et al. (166) que incluyó a 302 pacientes con DCL, detectó un adelgazamiento significativo en la fovea y los anillos interno y externo respecto a 241 sujetos del grupo CTL. Sin embargo, un estudio de Sánchez et al. (167), que evaluó el GM en 930 individuos de la cohorte NORFACE (con 414 en el grupo CTL, 192 con DCL tipo EA y 324 con probable EA), no encontró diferencias significativas en el GM entre los tres grupos diagnósticos. Dados los resultados dispares de estos estudios, el GM y mRNFL siguen siendo protagonistas de múltiples investigaciones, ya que actualmente no hay evidencia suficiente para considerarlos biomarcadores para la EA.

El metaanálisis realizado por Jurre Den Haan et al. (166), que analizó 25 estudios y contó con la participación de 887 pacientes con EA, 216 pacientes con DCL y 864 sujetos cognitivamente sanos, encontró que el grosor de la RNFL peripapilar era significativamente menor en los pacientes con EA comparado con los sujetos sanos, mostrando una disminución promedio de  $9.70\ \mu\text{m}$  (IC -10.76, -8.6,  $P = .000$ ). En línea con estos resultados, un metaanálisis reciente realizado por G. Coppola et al. (168) revisó 11 estudios de OCT sobre la EA y evidenció una reducción significativa en el grosor medio de la RNFL, así como en los cuatro cuadrantes individuales de la retina alrededor de la mácula. Por otro lado, el estudio realizado por Sánchez et al. (167) con la misma cohorte del estudio NORFACE, que incluyó 930 individuos (414 controles, 192 DCL tipo EA y 324 probable EA), no encontró diferencias significativas en las mediciones de RNFL peripapilar entre los grupos. Este estudio es considerado de alta calidad y referencia, dado el tamaño de su muestra, pero sus resultados no apoyan la utilidad del grosor de la RNFL peripapilar como marcador de progresión de la demencia. Dado los hallazgos dispares y la necesidad de una mayor precisión, se reconoce la necesidad de realizar investigaciones adicionales para determinar, localizar y comparar cuidadosamente el grosor del

## 1. INTRODUCCIÓN

---

RNFL y/o los cambios de volumen en las diferentes áreas de la retina a lo largo de la progresión de la enfermedad. Recientes investigaciones han destacado cambios en el complejo de células ganglionares maculares (CCG-m) en pacientes con EA comparados con individuos sanos, utilizando mediciones mediante SD-OCT (169–171). Varios estudios han comparado los espesores del CCG-m en amplias muestras de pacientes clasificados en grupos de DCL, EA y controles sanos, encontrando una reducción del espesor del CCG-m en todos los cuadrantes tanto en pacientes con DCL como con EA (170,172,173). Recientes investigaciones han destacado cambios en el complejo de células ganglionares maculares (CCG-m) en pacientes con EA comparados con individuos sanos, utilizando mediciones mediante SD-OCT (169–171), encontrando una reducción del espesor del CCG-m en todos los cuadrantes tanto en pacientes con DCL como con demencia EA (170,172,173). En Blanks et al. (174,175) se evidenció una disminución del 25% en las células ganglionares de la retina en los 3 mm centrales y una pérdida celular severa a lo largo de toda la retina en pacientes con EA. Además, otros estudios han observado una mayor relación copa-disco y una mayor palidez del nervio óptico en pacientes con EA, lo que sugiere una pérdida significativa de axones de las células ganglionares (176–178). Sin embargo, aún se requieren más investigaciones para determinar si esta capa puede ser un biomarcador potencial de la enfermedad, dado que las células ganglionares están afectadas por múltiples factores y enfermedades adicionales, siendo la edad el más significativo, pero también patologías prevalentes como el glaucoma y la retinopatía diabética, además de las características intrínsecas de cada nervio óptico (177,178). Hasta el momento, no existe evidencia suficiente para afirmar que la EA afecte específicamente a estas células (GCL) y al NO de manera característica.

### 1.3.2.4 GROSOR COROIDEO (GC)

---

El GC ha generado gran interés como biomarcador debido a su accesibilidad y facilidad de medición, aunque los estudios presentan resultados inconsistentes respecto a los cambios en la enfermedad de Alzheimer. Este proyecto surge de la necesidad de aclarar dichas discrepancias. Existe cada vez más literatura que apoya la de que la microcirculación coroidea podría jugar un rol importante en la patogenia de la EA en la retina (179,180). Aun así, estamos en las fases iniciales de las investigaciones, con resultados dispares y estudios

## 1. INTRODUCCIÓN

---

metodológicamente muy diferentes entre sí, haciendo difícil su comparación y la extrapolación de conclusiones (TABLA 4 y 5).

| COMPARATIVA DE LA LITERATURA EXISTENTE SOBRE CAMBIOS DEL GC EN LA EA Y DVa |                                                                        |                                                                                                        |                                                                                                  |                           |                                                                                                             |                                                                                         |                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ESTUDIO                                                                    | NÚMERO MUESTRAL                                                        | REGIÓN DE MEDICIÓN                                                                                     | LÍMITES COROIDES                                                                                 | NUM. LOCALIZACIÓN MEDIDAS | MEDICIONES AUTOMÁTICAS / MANUALES                                                                           | VARIABLES DEMOGRÁFICAS                                                                  | CONSIDERACION DE LOS FRCV                                                                                                      |
| <b>S. Asanad (181)</b>                                                     | EA: 8<br>CTL: 11<br><br>N total: 19                                    | Cada 500 um, entre el centro del NO y el centro macular en la parte Nasal Superior y Temporal Superior | Distancia entre la membrana de Bruch y la interfaz corioideo- escleral                           | 16                        | No aplica.<br>Estudio realizado sobre muestra anatopatológicas post-mortem, no se realizaron mediciones OCT | NO                                                                                      | NO                                                                                                                             |
| <b>Bulut et. Al (182)</b>                                                  | EA: 41<br>DCL: 38<br>CTL: 44<br><br>N total: 123 individuos, 246 ojos. | Macular, Temporal 500µm - 1500µm – 3000µm<br>Nasal 500µm - 1500µm – 3000µm<br><br>Mediante EDI-OCT     | Desde borde exterior hyperreflectante del EPR hasta el borde interior de la esclera              | 7                         | MANUAL                                                                                                      | NO                                                                                      | Si, como criterios de exclusión (no como variables): DM, HTA, cardiopatías, otra patología sistémica seria, tabaquismo activo. |
| <b>Mo Li et. Al (183)</b>                                                  | EA: 37<br>CTL: 34<br><br>N total: 71                                   | GC subfoveal + Mediciones centradas en subfoveal a 500µm - 1500µm - 3000 µm en S, I, T, N.             | El GC se definió como la distancia perpendicular desde el EPR hasta el límite de la esclerótica. | 13                        | MANUAL                                                                                                      | Si: sexo, edad, nivel educativo, raza, mano dominante, peso, altura y presión arterial. | Si, como criterios exclusión (no como variables):<br><br>DM, HTA, Cardiopatías, tabaquismo.                                    |

## 1. INTRODUCCIÓN

|                                   |                                                                  | EDI-OCT                                                            |                                                                                                                                                                                     |    |                                      |    |                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>JP Cunha et al. (184)</b>      | DCL-EA: 50<br><br>CTL: (70a): 152, (80a): 50<br><br>N total: 252 | Subfoveal + 500µm - 1000µm - 1500 µm en S, I, T, N.<br><br>EDI-OCT | El GC se midió desde la parte exterior de la línea hyperreflectante correspondiente al EPR hasta la línea o margen hyperreflectante correspondiente a la interfase esclerocoroidea. | 13 | MANUAL                               | NO | Si como variable: HTA                                                                                                                                                                                 |
| <b>Trebbastoni et al. (186)</b>   | DCL-EA: 39<br>CTL: 39<br><br>N total: 78                         | GC Subfoveal + 500µm - 1500 µm en S, I, T, N.<br><br>EDI-OCT       | La coroides se definió como la capa situada entre la base del EPR y la línea hyperreflectante correspondiente a la interfase esclerocoroidea                                        | 9  | MANUAL                               | SI | Sí como variables: DM, Dislipemias, HTA, Tabaquismo.<br><br>Criterios de exclusión: HTA incontrolada, estenosis carotideo severa, DM, historia repetida de Trauma craneal, infección SNC, ictus.      |
| <b>Gharbiya et al 2014. (186)</b> | EA: 21 (42 ojos)<br>CTL: 21 (42 ojos)<br><br>N total: 42         | GC Subfoveal, 500µm - 1500 µm en S, I, T, N.<br><br>EDI-OCT        | La coroides se definió como la capa situada entre la base del EPR y la línea o margen hyperreflectante correspondiente a la interfase coroidoescleral                               | 9  | MANUAL mediante herramienta Caliper. | Si | Si como criterios de exclusión (no como variables): HTA incontrolada, estenosis carotidea severa, DM, historia repetida de Trauma craneal, infección SNC, ictus. Se incluyo otros tipos demencia como |

## 1. INTRODUCCIÓN

|                                      |                                                 |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                         |    |        |                                                                                         |                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      |                                                 |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                         |    |        |                                                                                         | DVa o demencia secundaria.                                                                                                                                                                           |
| <b>Hasan Ali Bayhan et al. (171)</b> | EA: 31<br>(31 ojos)<br>CTL:30<br>N total: 61    | GC<br>Subfoveal,<br>1500µm -<br>3000 µm<br>en S, I, T,<br>N.                                                                          | El GC se midió perpendicularmente desde el borde externo del EPR hyperreflectante hasta la esclerótica interna                                          | 9  | MANUAL | NO                                                                                      | Criterios de exclusión (no como variables):<br>DM, HTA, Cardiopatía, Tabaquismo, Otra enfermedad sistémica previa.                                                                                   |
| <b>Salobar-Garcia et al. (187)</b>   | DCL-<br>EA:17 y<br>CTL:15<br><br>N total:<br>32 | GC puntos subfoveal,<br>N, S, I y T a 500,<br>1000 y<br>1500 µm<br>del centro de la fovea.<br><br>EDI-OCT                             | El GC se midió desde la línea hyperreflectante externa del EPR hasta la interfaz coroides-esclera                                                       | 13 | MANUAL | Si: sexo, edad y nivel educativo.                                                       | NO                                                                                                                                                                                                   |
| <b>López de Eguilea et al. (188)</b> | EA: 34 y<br>CTL: 34<br><br>N total: 78          | GC puntos Fovea con escaneo horizontal y vertical (FH y FV), N, S, I y T a 500, 1000 y 1500 µm del centro de la fovea.<br><br>EDI-OCT | El borde del GC se definió como la extensión desde la porción externa de la línea hyperreflectante (EPR) hasta la superficie interna de la esclerótica. | 14 | MANUAL | Si: sexo, edad, nivel educativo, raza, mano dominante, peso, altura y presión arterial. | Si: como criterios de exclusión; DM y nefropatías, cardiopatías, trastornos neurológicos o psiquiátricos, enfermedades crónicas graves (no específica) y el uso de medicamentos narcóticos sedantes. |

**TABLA 4:** Comparativa entre estudios de la literatura existente.

| COMPARATIVA RESULTADOS LITERATURA DE CAMBIOS DEL GC EN LA EA Y DVa, COMO POTENCIAL BIOMARCADOR |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ESTUDIO                                                                                        | RESULTADOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| S. Asanad (181)                                                                                | Disminución GC en región Nasal Superior en EA.<br><u>Aumento GC en región macular, Temporal y área coroidea en EA.</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Bulut et al. (182)                                                                             | Disminución significativa en todas las mediciones, a excepción Nasal 3000 µm, donde la disminución no es significativa. Correlación de la disminución del GC con el test MMSS.                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Mo Li et al. (183)                                                                             | El GC fue significativamente más delgado (en subfoveal, T1, T2, N1, N2, S1, I1, I2) en pacientes con EA comparado con CTL. Los puntajes de ADAS-Cog y la edad se asocian independientemente con el GC. Además, el GC subfoveal fue un predictor significativo para la EA. Se encuentra una correlación positiva entre el GC subfoveal y los puntajes de MMSE, y una correlación negativa entre el GC subfoveal y los puntajes de ADAS-Cog. |
| JP Cunha et al. (184)                                                                          | Disminución del GC en todas las 13 mediciones, siendo esta más evidente en ++ Temporal y ++ subfoveal.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Trebbastoni et al. (185)                                                                       | Disminución del GC en subfoveal en pacientes DCL-EA tras 12 meses.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Gharbiya et al. (186)                                                                          | Disminución GC en todas las regiones.<br><u>Aumento GC en Temporal 1.5mm.</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Hasan Ali Bayhan et al. (171)                                                                  | Disminución significativa del GC en todas las regiones a excepción de un <u>aumento no significativo en Temporal 3mm (p: 0.067)</u> . Sin correlación entre las mediciones del GC y el MMSSE.                                                                                                                                                                                                                                              |
| Salobar-Garcia et al. (187)                                                                    | Los pacientes con DCL-EA en comparación con CTL, mostraron un GC significativamente más delgado en todos los puntos analizados, excepto en la mácula temporal.                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| López de Eguilea et. Al. (188)                                                                 | Los pacientes con EA mostraron adelgazamiento significativo en 5 ubicaciones específicas: la fovea, T a 1500µm, S a 500µm, y I a 1000µm y 1500µm. Postulando que, aunque el GC no es un indicador potencial para las etapas iniciales de EA, es valioso para monitorear la progresión de la enfermedad.                                                                                                                                    |

TABLA 5: Resultados literatura existente", creada por Dr. Luis Castilla.

## 1. INTRODUCCIÓN

---

La investigación sobre el GC como biomarcador en la EA ha generado hallazgos variados y ha planteado numerosos interrogantes. Un estudio destacado por su alta calidad realizado por S. Asanad et al. (181) empleó muestras anatopatológicas post-mortem de la retina y la coroides, revelando diferencias significativas en el GC entre pacientes con EA y controles. Contrariamente a lo reportado previamente en la literatura, se observó un aumento del GC en la región macular y Temporal y en el área coroidea en pacientes con EA, aunque también se evidenció una disminución del GC en la región Nasal. En la misma línea, Gharbiya (186) realizó mediciones de OCT manuales en diversas regiones de 42 pacientes, encontrando una disminución del GC en la mayoría de las áreas estudiadas en el grupo EA, pero un aumento significativo en la región Temporal a 1.5mm. Bayhan (171) también reportó un incremento del GC en la región Temporal a 3.0mm en pacientes con EA mediante mediciones manuales de OCT, aunque este hallazgo no fue significativo.

Por otro lado, utilizando el modo EDI-OCT, Li M (183) evaluó 13 localizaciones diferentes en 71 individuos, detectando una disminución del GC en varias regiones y una asociación significativa entre las puntuaciones en el test ADAS-Cog y la reducción del GC, pero no con el MMSE. De manera similar, Bulut et al. (182) observaron una disminución significativa del GC en la mayoría de las regiones evaluadas en 123 individuos usando EDI-OCT, correlacionándose con las puntuaciones en el test MMSE. Además, Cunha et al. (184), analizaron 202 individuos, encontrando una disminución marcada del GC en regiones Temporales y subfoveales mediante mediciones manuales. Salobar-García et al. (187) evaluaron los cambios vasculares oculares en pacientes con DCL-EA, midiendo el GC manualmente con OCT en una muestra de 32 pacientes (17 DCL-EA y 15 CTL). Los resultados mostraron que los pacientes con DCL-EA tenían un GC significativamente más delgado en todos los puntos analizados, excepto en la mácula temporal, en comparación con los CTL. Otro estudio interesante fue el de López-de-Eguileta et al. (188) que, en un estudio transversal con 68 pacientes (34 EA y 34 CTL), investigó la asociación entre las propiedades de la coroides retiniana y la patología de la EA. Se evaluó el GC mediante OCT con modo EDI-OCT activado en 14 mediciones manuales. Los resultados revelaron que el GC fue significativamente más delgado en 5 puntos (la fóvea, T a 1500  $\mu$ m, S a 500  $\mu$ m, y I a 1000  $\mu$ m y 1500  $\mu$ m) en pacientes positivos a PET/CT con 11C-PiB comparado con los CTL.

## 1. INTRODUCCIÓN

---

Estos estudios presentan una perspectiva amplia y a veces contradictoria sobre el rol del GC en la EA, subrayando la necesidad de más investigaciones para esclarecer su potencial como biomarcador de la enfermedad.

### 1.3.2.5 PROTEINOPATIAS RETINIANAS EN LA EA

---

La causa fisiopatológica de la EA es aún incierta y sigue siendo un tema de investigación intensa, una de las hipótesis más defendidas es la del acúmulo inicial de depósitos tóxicos de  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A). Debido a la complejidad y el alto costo de los exámenes histopatológicos humanos, gran parte de la literatura se basa en estudios realizados en modelos animales de laboratorio (189). En estos modelos, se ha demostrado que la sobreexpresión del gen humano APP sueco en ratones Tg2576 induce la formación de placas de  $\beta$ -amiloidea en el cerebro (190) y también se han encontrado depósitos de  $\beta$ A en la circulación retiniana y coroidea, sugiriendo un impacto directo en las células de la retina (191). En 2012, Koronyo-Hamaoui et al. (192) lograron visualizar placas de  $\beta$ A in vivo en ratones y en tejidos humanos postmortem mediante tinción con curcumina, lo que ha impulsado el desarrollo de métodos no invasivos para estudiar estos depósitos en la retina. Por otro lado, respecto a los depósitos de proteína tau, se ha observado su acumulación tanto en el cerebro como en la retina de modelos animales transgénicos y en la retina humana (193). Un estudio en retinas de pacientes de edad avanzada no encontró p-tau o  $\beta$ A, pero sí reportó un aumento de células ganglionares positivas-para tau (194). Además, otro estudio reveló un incremento de p-tau en la retina en casos de EA y tauopatías primarias, lo que sugiere una correlación con los cambios observados en el cerebro y respalda el desarrollo de técnicas de imagen retiniana para el estudio de enfermedades neurodegenerativas (195).

### 1.3.2.6 CAMBIOS VASCULARES EN LA RETINA EN LA EA

---

Décadas de investigación han establecido que la EA, la enfermedad cardiovascular y la enfermedad cerebrovascular no solo son patologías comórbidas frecuentes, sino que también comparten factores de riesgo, fisiopatologías comunes y similitudes hemodinámicas (196,197). Se ha observado que los cambios vasculares en la retina pueden reflejar la patología cerebrovascular asociada con la EA debido a esta fisiopatología compartida (198). La OCT-angiografía (OCT-A) emerge como una herramienta prometedora para evaluar la

## 1. INTRODUCCIÓN

---

microcirculación cerebral en la EA. Estudios recientes con una muestra de 456 pacientes han demostrado que los individuos con EA presentan una estructura venosa menos compleja y vasos retinianos más pequeños y tortuosos, además de una reducción en el flujo sanguíneo venoso retiniano ((199). Aunque la mayoría de los estudios se han enfocado en cambios retinianos durante las de DCL y demencia por EA, se ha prestado menos atención a la EA preclínica. Por ejemplo, O'Bryhim et al. (200) analizaron las retinas de 32 adultos cognitivamente normales, identificando un aumento del área de la ZAF en el grupo de EA preclínica, lo cual se relaciona con biomarcadores de  $\beta$ -amiloide en el LCR o PET-amiloide. Esto sugiere que la expansión temprana de la ZAF podría estar relacionada con la vasoconstricción y la pérdida de capilares, hallazgos típicos en enfermedades neurodegenerativas como el estrés oxidativo y la neuroinflamación (200). Además, Van de Kreeke et al. (201) investigaron los efectos de la EA preclínica en la densidad vascular y la ZAF en gemelos monocigóticos. Evaluaron a 124 participantes sanos, de 60 a 93 años, utilizando PET y OCT-A. Los resultados revelaron que aquellos con positividad a  $A\beta$  mostraron una mayor densidad vascular en OCT-A comparados con los  $A\beta$ . Aunque no se encontraron diferencias significativas en el tamaño de la ZAF, los autores propusieron que la inflamación hipóxica en la fase preclínica de la EA podría aumentar el flujo sanguíneo retiniano, lo cual podría explicar la mayor detección de la microcirculación por OCT-A (201).

Los estudios de Jiang et al. (202) y Xi Wang et al. (203) abordan la disfunción microvascular retiniana en pacientes con EA y DCL. Jiang et al. investigaron la red microvascular macular usando OCT-A en pacientes con EA y DCL, encontrando una menor densidad en la red microvascular en la EA en comparación con el grupo CTL, sugiriendo que la EA está asociada con cambios significativos en la microcirculación retiniana. Por otro lado, Xi Wang et al. (203) evaluaron la densidad vascular (DV) superficial en pacientes con EA y DCL utilizando OCT-A, descubriendo una reducción significativa en ambos grupos en comparación con el grupo de individuos sanos. Estos resultados sugieren una disfunción microvascular retiniana tanto en la EA como en el DCL, lo que sugiere una posible utilidad de la OCT-A como herramienta de detección temprana de estos trastornos neurodegenerativos. En Marquié et al. (204), se analizó la cohorte NORFACE, que incluía 672 participantes divididos en grupos CTL, DCL-EA, DCL-Va, EA probable y DVa. Los resultados mostraron diferencias significativas en la DV macular en plexo superficial entre los grupos DCL-AD y DCL-Va en comparación con los participantes cognitivamente sanos en direcciones opuestas, sugiriendo distintas vías patogénicas en las

## 1. INTRODUCCIÓN

---

etapas tempranas del deterioro cognitivo. Otro estudio de Marquié et al. (205) investigó la asociación entre la DV macular medida por OCT-A y la clasificación AT(N) basada en mediciones de A $\beta$ 1-42, p181-tau y t-tau en el LCR en individuos con DCL. El estudio no encontró asociaciones significativas entre la clasificación por grupos AT(N) y las medidas de DV maculares, ni tampoco correlaciones con los biomarcadores de LCR con la DV en individuos con DCL (205). En otro interesante estudio en esta línea realizado por Garcia-Sanchez et al. (206) investiga en una muestra de 188 participantes, la asociación entre la DV maculares medida por OCT-A, la patología cerebrovascular y la atrofia cerebral evaluadas por RM en individuos no dementes. El estudio no encontró asociaciones significativas entre la DV macular y las categorías de la escala Fazekas ni el volumen de WMH (volume of white matter hyperintensities), excepto en el cuadrante nasal, que se asoció con el volumen del hipocampo. Las medidas vasculares retinianas no indicaron daño cerebrovascular en individuos no dementes, aunque la DV en el cuadrante nasal se asoció con la atrofia del hipocampo, independientemente del estado amiloide (206). En resumen, estos estudios resaltan la importancia y potencial de la microvasculatura retiniana como un posible biomarcador para la detección temprana y el seguimiento de la progresión de la EA y el DVa.

## 2. HIPÓTESIS

---



### 2.1 HIPÓTESIS PRINCIPAL

---

- 1) Existe una disminución significativa en el GC en individuos con deterioro cognitivo leve y demencia por EA y patología cerebrovascular en comparación con controles cognitivamente sanos, y esta reducción se acentúa según progresa el deterioro cognitivo (DCL < demencia). Además, esta presenta un patrón diferencial según la etiología subyacente del deterioro cognitivo (EA vs DVa).

### 2.2 HIPÓTESIS SECUNDARIAS

---

- 1) Existe una correlación significativa entre la disminución del GC y la puntuación en el Mini-Mental State Examination (MMSE).
- 2) Los FRCV (HTA, Cardiopatías, DM, tabaquismo, dislipemias, Ictus y EPOC) influyen en el GC.
- 3) El sexo no influye en la relación entre el GC y el deterioro cognitivo.
- 4) Existe una elevada fiabilidad entre las mediciones automatizadas y manuales del GC realizadas mediante OCT.

### 3. OBJETIVOS

---



## 3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

---

- 1) El objetivo principal de este estudio es determinar si existen cambios en el GC en individuos con deterioro cognitivo, clasificado en cuatro grupos diagnósticos según su grado y etiología subyacente (DCL-EA, DCL-Va, DVa y DTA), en comparación con un grupo control (CTL), utilizando OCT DRI-Triton. Además, en caso positivo determinar en qué regiones ETDRS de la retina ocurren los cambios en el GC y determinar si presenta un patrón diferencial según la etiología subyacente del deterioro cognitivo (EA vs DVa).

## 3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

---

- 1) Determinar si existe una correlación significativa entre el GC y las puntuaciones en el Mini-Mental State Examination (MMSE).
- 2) Determinar la relevancia de las variables demográficas (edad, sexo, escolaridad) y los FRCV (HTA, Cardiopatías, DM, tabaquismo, Ictus y EPOC) en el GC.
- 3) Determinar la influencia del sexo en la relación entre el GC y el deterioro cognitivo.
- 4) Determinar el grado de fiabilidad entre las mediciones automatizadas y manuales del GC realizadas mediante OCT.

## 4. MÉTODOS

---



### 4.1 SUJETOS DEL ESTUDIO

---

Se llevó a cabo un estudio observacional y transversal utilizando pacientes de la cohorte Neurophthalmology Research at Fundació Ace (NORFACE), la cual se estableció en 2014 con el propósito de investigar los biomarcadores retinianos en la EA mediante OCT y examinar la relación entre los cambios en la retina y diversos trastornos neurodegenerativos (204–206). Los participantes se reclutaron de diversas fuentes: la Unidad de Memoria de Ace Alzheimer Center Barcelona, la Iniciativa de Puertas Abiertas del mismo centro (207), el Proyecto Fundació ACE Healthy Brain Initiative (FACEHBI) (208), y el proyecto BIOFACE (209,210). Estos programas incluyen evaluaciones clínicas y de investigación para identificar biomarcadores de la EA y de DC.

Los criterios de inclusión fueron: edad  $\geq 50$  años, presencia de un diagnóstico clínico basado en consenso sobre el estado cognitivo de los participantes, capacidad para completar el examen oftalmológico completo y la exploración OCT (excluyendo a aquellos pacientes con etapas severas de demencia, equivalente a una puntuación en la Escala Global de Deterioro [GDS]  $> 6$ ).

### 4.2 GRUPOS DIAGNÓSTICOS CLÍNICO

---

Los participantes del estudio fueron sometidos a evaluaciones neurológicas, neuropsicológicas y sociales en la unidad de diagnóstico de Ace Alzheimer Center Barcelona. Para cada individuo, se llegó a un diagnóstico consensuado sobre el estado cognitivo en el momento del reclutamiento del estudio por un equipo multidisciplinar de profesionales que incluía neurólogos, neuropsicólogos y trabajadores sociales (211).

Además, realizamos pruebas de neuroimagen en todos los pacientes (preferiblemente RM o TAC cerebral).

#### 4. MÉTODOS

---

En detalle, la evaluación cognitiva incluyó la versión española del *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (212,213), la parte de memoria de la versión española del *test de los 7 minutos* (214), la versión española del *Neuropsychiatric Inventory Questionnaire* (NPI-Q) (215), el *Global Deterioration Scale* (GDS) (216), el *Clinical Dementia Rating Score* (CDR) (217), la *Escala de Demencia Blessed* (218) y una *batería neuropsicológica integral desarrollada por Fundació ACE* (NBACE) (219,220).

Se recopiló información demográfica, incluyendo edad, sexo y años de educación. Los antecedentes médicos registrados incluyeron el tabaquismo, HTA, DM, dislipidemia, cardiopatías, ictus y EPOC.

Los criterios de diagnóstico utilizados fueron los siguientes:

- La **DTA** se definió según los criterios de la NIA-AA (59) y la Escala de Deterioro Global (GDS) (221), considerando los estadios de GDS 4 a 6.
- La **DVa** se definió conforme a los criterios NINDS-AIREN (222) y a un GDS 4 a 6.
- El **DCL** se definió según los criterios de Petersen (96) y los criterios del estudio de salud cardiovascular y cognición (223) y a un GDS de 3.
  - El grupo **DCL-EA** se caracterizó por el deterioro de la memoria y la ausencia de otras comorbilidades que pudieran explicar el deterioro cognitivo, clasificándolo como un DCL amnésico probable con sospecha de EA subyacente (56).
  - El grupo **DCL-Va** se definió en base a la sospecha etiológica subyacente de patología cerebrovascular según la evaluación cognitiva y de neuroimagen.
- El grupo control (**CTL**) incluyó tanto individuos cognitivamente sanos como aquellos con *deterioro cognitivo subjetivo* (**DSC**). El DSC se refiere a la autopercepción de problemas de memoria u otros problemas cognitivos sin evidencia de deterioro en los test cognitivos estandarizadas (224). Todos los individuos del grupo CTL presentaron un CDR (217) de 0, un rendimiento preservado (puntuación  $\geq 27$ ) en el MMSE (212,213) y un rendimiento estrictamente normal en el la batería NBACE (219,220) según baremos de edad y

escolaridad, así como un GDS de 1 o 2 (GDS 1: ausencia de alteración cognitiva; GDS 2: deterioro cognitivo muy leve).

### 4.3 EVALUACIÓN NEUROOFTALMOLÓGICA

---

Los participantes del estudio se sometieron a una evaluación neurooftalmológica completa, llevada a cabo en paralelo a la evaluación neurológica. Esta evaluación fue realizada por un optometrista y tenía una duración aproximada de 20 minutos. Los sujetos debían cumplir con ciertos requisitos, como la capacidad de cooperar, seguir instrucciones simples y permanecer sentados durante un breve período de tiempo.

La evaluación comprendió varios componentes importantes:

1. Revisión exhaustiva de los *antecedentes médicos* oftalmológicos, tratamientos previos y cirugías relacionadas.
2. Evaluación de la *agudeza visual* monocular. En este proceso, los participantes utilizaron su corrección óptica habitual y un oclisor de agujero de alfiler. La tabla utilizada para esta evaluación fue la del Estudio de Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (ETDRS) (225).
3. Medición de la *presión intraocular* (PIO) mediante un tonómetro de rebote del modelo Icare (226).
4. Realización de exploración de la retina utilizando SS-OCT.

Es esencial destacar que la evaluación de la agudeza visual se llevó a cabo de manera uniforme para todos los participantes, sin importar su estado cognitivo o su nivel de cooperación. Se definió la agudeza visual reducida como una escala de fracción LogMAR estándar que fuera menor o igual a 20/50 a 20 pies, equivalente a una escala de fracción de 6/15 a 6 metros y una escala decimal de 0.4, según la escala de Snellen (227) lo que concuerda con las directrices norteamericanas de pérdida visual (228).

Todas las evaluaciones fueron realizadas por un solo optometrista y posteriormente revisadas por un oftalmólogo. Antes de iniciar el estudio, el oftalmólogo brindó capacitación

al optometrista, específicamente en la evaluación de las imágenes de OCT, con el propósito de distinguir entre las imágenes normales y los hallazgos anormales. El oftalmólogo revisó el historial oftalmológico, los resultados del examen ocular y las imágenes de la OCT de los casos en los que el optometrista identificó imágenes de OCT como anormales y, cuando fue apropiado, formuló un diagnóstico. Hay que destacar que tanto el oftalmólogo como el neurólogo eran ciegos a los respectivos diagnósticos. Se analizaron exclusivamente los datos de la OCT obtenidos del ojo derecho.

## 4.4 CRITERIO GENERALES DE INCLUSION Y EXCLUSION

---

Los criterios de inclusión y de exclusión son similares a los planteados en el estudio NORFACE (204–206).

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN NEUROLOGICOS Y GENERALES

---

- Participantes de ambos sexos con una edad comprendida entre 50-95 años.
- Fluentes en español o catalán.
- La firma del consentimiento informado (CI) por parte de los participantes o tutores legales.
- Cumplen criterios diagnósticos para uno de los grupos diagnósticos siguientes: CTL, DCL-EA, DCL-Va, DVa o DTA (Descritos en detalle en el apartado 5.2. Grupos de diagnóstico clínico). Fueron excluidos los individuos que cumplen criterios de otro tipo de DCL distinto a EA / DCL Vascular u otro tipo de demencia distinta a EA / Vascular y los individuos con ausencia de diagnóstico clínico.
- Capaces de completar y colaborar en la evaluación neuro-oftalmológica y OCT con o sin ayuda de su acompañante o cuidador.
- Solo se considerará una imagen OCT por individuo, las imágenes repetidas serán excluidas solo considerando una única imagen por paciente.

### CRITERIOS DE EXCLUSION OFTALMOLÓGICOS

---

- Presencia de enfermedades que pudieran influir en las mediciones de la retina y/o coroides, incluyendo las siguientes:
  - Glaucoma
  - Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE)
  - Ambliopía
- Presión intraocular (PIO)  $\geq$  24mmHg en el día de la consulta
- Antecedentes de cirugía retiniana
- Presencia de artefactos en las imágenes de OCT
- Otras causas\*: alta miopía [ $> -6D$ ], alta hipermetropía [ $> +6D$ ], ser portador de alguna alteración ocular, presentar una neuropatía óptica no clasificada como glaucomatosa, falta de colaboración, imposible realizar examen oftalmológico completo.
- Ausencia de medición OCT en el ojo derecho

## 4.5 MEDICIÓN DEL GC MEDIANTE OCT

---

### 4.5.1 MEDICIONES AUTOMATIZADAS DEL GC MEDIANTE SOFTWARE DRI TRITON-OCT.

---

Se capturaron imágenes de la retina y la coroides de los participantes mediante el uso del OCT DRI Triton - Swept Source (SS) (Topcon Co., Tokio, Japón). Cada ojo fue escaneado individualmente sin requerir dilatación pupilar, centrándose el análisis exclusivamente en los datos obtenidos del ojo derecho (OD). El dispositivo DRI Triton SS-OCT permite la adquisición automática de los espesores de las distintas capas retinianas y coroides, generando un mapa detallado de los espesores por capa. Para la captura de imágenes maculares tomográficas, se empleó el protocolo CSI, que mide el CT desde la membrana de Bruch hasta la interfaz coroidoescleral (CSI), centrándose en este último límite. con la opción SMARTTRACK activada

#### 4. MÉTODOS

y las modalidades Follow up y EDI desactivadas, minimizando así los posibles errores derivados de movimientos oculares involuntarios del sujeto. Un optometrista, instruido previamente por un oftalmólogo en la interpretación de imágenes OCT, llevó a cabo la evaluación. Además, este profesional empleó una escala para calificar la calidad de la imagen, variando de 4 (muy buena calidad) a 1 (muy mala calidad). Para los propósitos del estudio, sólo se tomaron en cuenta aquellas imágenes con calificaciones de 3 o 4 en términos de calidad, es decir de buena o muy

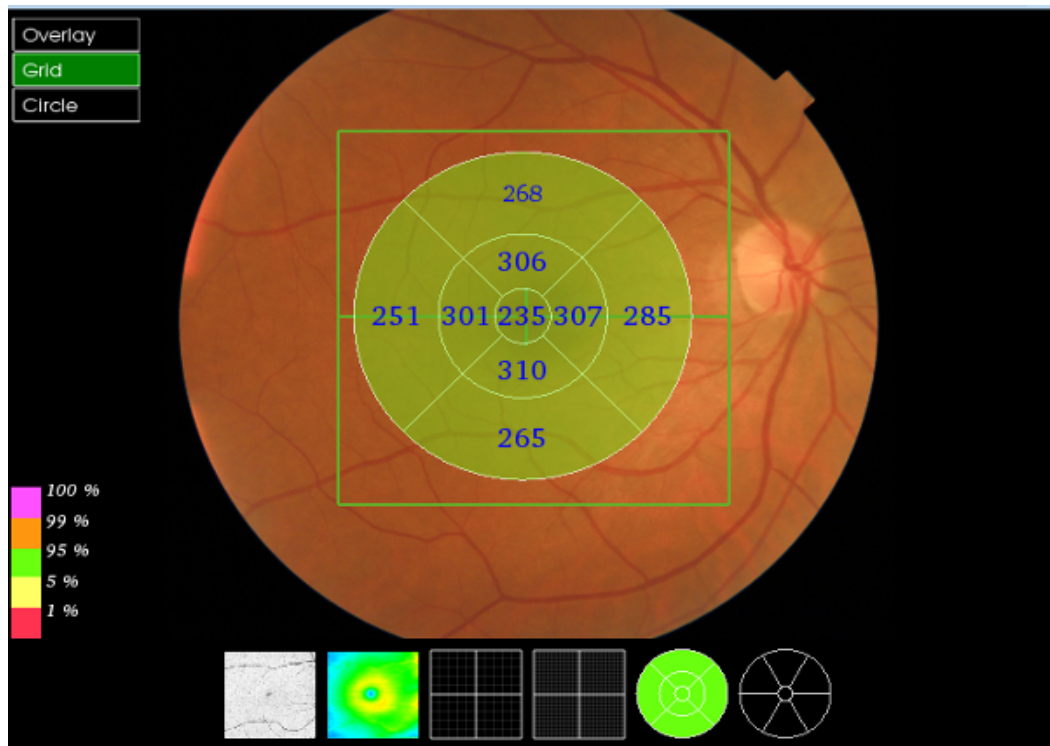


Figura 15: La cuadrícula ETDRS (6x6 mm) muestra su división en 9 segmentos independientes: Uno central-Subfoveal, 4 sectores Internos midiendo 500um desde la fóvea y 4 Externos de 1500um a 3000um

buena calidad. En aquellos casos donde el optometrista detectara imágenes anómalas, un oftalmólogo revisó los antecedentes oftalmológicos, los resultados del examen ocular y las imágenes del OCT. El oftalmólogo como el neurólogo evaluaron las imágenes en ciego. Para el análisis de los datos, se empleó el software TRITON DRI-OCT, específicamente las versiones Capture Software v.1.1.4.45475 y Analysis software v.10.1.3.43469 (Topcon Co., Tokio, Japón). El software utilizado en este estudio aplica un método de segmentación automática para analizar la coroides tras realizar múltiples escaneos. Identifica el GC en los 9 cuadrantes de la ETDRS, centrados en la fóvea, denominando al punto más fino como el Grosor centro foveal. Este punto sirve de referencia para posicionar correctamente la cuadrícula de ETDRS. Una vez detectado el Grosor centro foveal, la cuadrícula se centra automáticamente sobre él.

#### 4. MÉTODOS

---

Se realiza un cálculo del grosor en un radio de 1 mm, llamado GC central, y se extiende a dos círculos concéntricos de 3 mm y 6 mm, cubriendo una zona de 6x6 mm alrededor de la fóvea.

El software clasifica el GC macular basándose en su ubicación en las direcciones *Nasal* (N), *Temporal* (T), *Inferior* (I) y *Superior* (S), y según la distancia al centro, siendo interno (*Inner*) para el círculo de 3 mm y externo (*Outer*) para el círculo de 6 mm (**FIGURA 15**). Se llevan a cabo mediciones en los 9 cuadrantes ETDRS y, adicionalmente, se mide el espesor medio, el volumen total y el Grosor centro foveal ya mencionado, resultando en un total de 12 mediciones.

Una técnica alternativa, que no fue adoptada en este estudio, involucra la descomposición del GC en un mapa de 36 subcuadrantes, cada uno con dimensiones de 1x1 mm. Estos subcuadrantes se organizan en una matriz de 6x6, cubriendo la región alrededor de la mácula. Aunque esta metodología permite obtener una representación detallada del GC, se decidió no incluirla en la investigación actual.

#### 4.5.2 MEDICIONES MANUALES DEL GC

---

De una muestra inicial de 1280 individuos, se seleccionaron aleatoriamente 155 con un software especializado. De estas quince fueron excluidas, diez mediciones fueron descartadas por ser horizontales en lugar de verticales, y cinco debido a baja calidad de imagen de OCT. De esta forma se obtuvo una muestra final de 140 mediciones manuales del ojo derecho. Se empleó la técnica de medición del GC de Trebbastoni et al. (185) con la herramienta "caliper tool" del software Triton-OCT.

A diferencia de Trebbastoni et al. (185), realizamos cinco mediciones, abarcando áreas subfoveal, 500µm y 1500µm en zonas Superior e Inferior (no realizamos las 2 mediciones en N y las 2 en T). Esta modificación metodológica se justifica por nuestro principal objetivo, que era analizar la correlación entre mediciones manuales y aquellas automatizadas. En este contexto, decidimos priorizar un mayor número de individuos evaluados con un menor número de mediciones, en lugar de un enfoque inverso. Dado que la meta esencial era contrastar la concordancia entre las mediciones manuales y las realizadas automáticamente por el software de OCT, concluimos que este cambio en la metodología no comprometía la integridad ni la

#### 4. MÉTODOS

finalidad de nuestro estudio. La coroides fue definida como la capa entre la base de EPR (la membrana de Bruch) y el margen hiperreflectante que corresponde a la interfaz coroidoescleral. Estas mediciones se efectuarán en 5 puntos diferentes; como punto de referencia se medirá la coroides subfoveal, y los restantes a 500 $\mu$ m (+/- 10  $\mu$ m) y a 1500 $\mu$ m (+/- 10  $\mu$ m) en el eje vertical, en Superior e Inferior tal como se muestra en la Imagen 9, no se realizaron mediciones del GC en Nasal ni Temporal. Después de las mediciones manuales realizadas por un único examinador ciego mediante "caliper tool", se activó la herramienta de medición automática del software OCT DRI-OCT, (Topcon Co. Tokio Japan) para finalmente ser comparadas, el proceso queda ejemplificado en la (FIGURA 16).

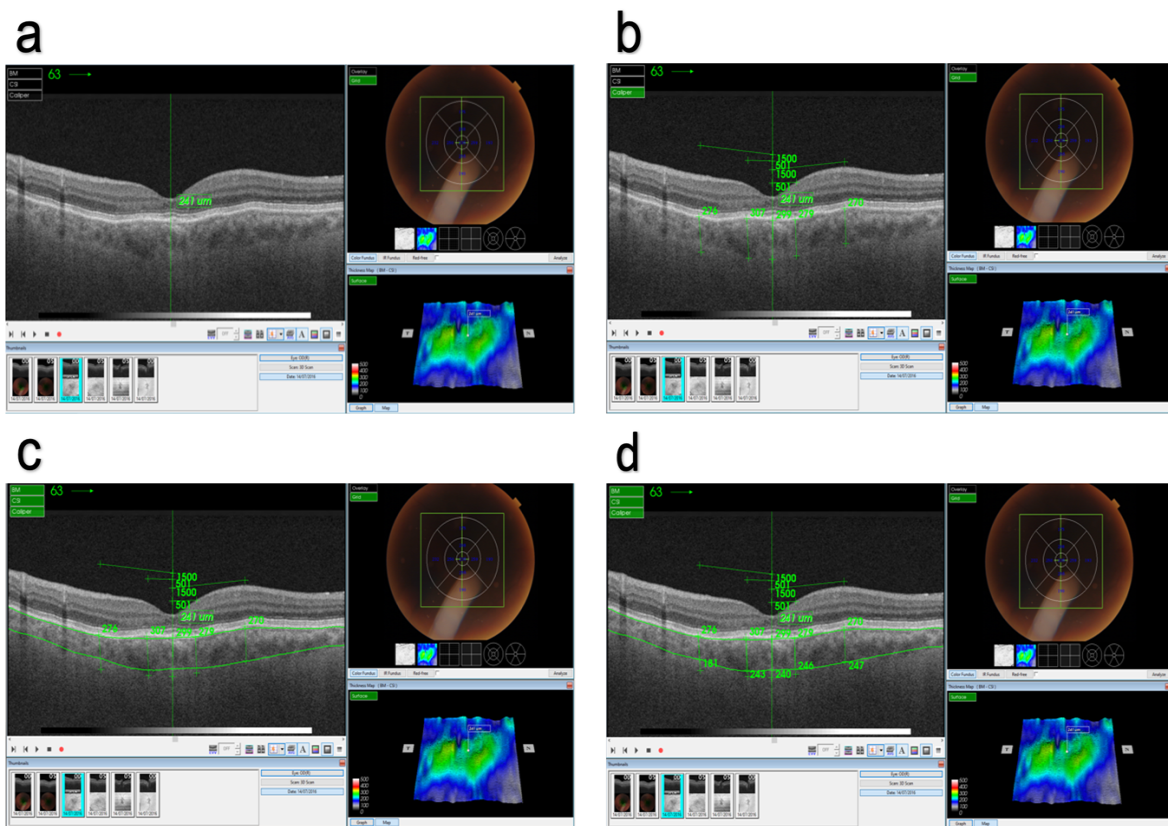


Figura 16 : Detalle de las Imágenes sobre Métodos de Medición del Grosor Coroideo

a: Exhibe el Grosor Centro Foveal, el punto más fino del grosor coroideo (GC) y la primera medición.

b: Ilustra los cuatro puntos adicionales de medición del GC: dos a 500  $\mu$ m (Superior e Inferior) y dos a 1500  $\mu$ m (Superior e Inferior). Estos se miden manualmente utilizando la herramienta "caliper tool", visible en la parte Superior de la imagen.

c: Muestra la activación del software de medición automática del Triton DRI-OCT, destacando sus bordes definidos.

d: Utiliza la herramienta "caliper tool" para realizar mediciones automáticas, facilitando la comparación entre los métodos manuales y automatizados, detallada en la parte Inferior de la imagen.

## 4.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS

---

Este estudio y su consentimiento informado fueron aprobados por el comité de ética del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona de acuerdo con las leyes biomédicas españolas (Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica; Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre) y siguieron las recomendaciones de la Declaración de Helsinki. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado (en el caso de las personas con estadios de demencia moderada, el consentimiento informado fue firmado por su representante legal o familiar).

## 4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

---

### 4.7.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS MEDICIONES DEL GROSOR COROIDEO ENTRE GRUPOS DIAGNÓSTICOS

---

La realización del procesamiento y análisis de los datos se llevó a cabo utilizando el software R en su versión 4.1.2 (229). Se procedió a evaluar la normalidad, asimetría y restricción de rango de todos los datos. Se determinó que la distribución de todas las variables cuantitativas era aproximadamente normal.

Se usaron análisis de frecuencias y medidas de tendencia central y dispersión para describir las variables demográficas (edad, sexo, educación), clínicas (hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, cardiopatías, EPOC, ictus y tabaquismo) y la calidad de la imagen de la OCT en los cinco grupos diagnósticos (CTL, DCL-EA, DCL-Va, DTA y DVa). Para caracterizar la distribución de estos factores demográficos y clínicos entre los cinco grupos diagnósticos se emplearon análisis de varianza bivariados (ANOVA) y pruebas Chi<sup>2</sup> de Pearson.

Adicionalmente, se llevaron a cabo tres análisis de regresión multinomial con el objetivo de examinar la distribución diferencial de las variables demográficas, clínicas y de calidad de imagen de OCT entre los cinco grupos diagnósticos. Estos análisis se realizaron con el

#### 4. MÉTODOS

---

propósito de identificar aquellos factores que debían ser incluidos como variables de ajuste en un modelo multivariante final. En primer lugar, se llevó a cabo un análisis de regresión multinomial para evaluar las variables demográficas, específicamente edad, sexo y educación. Posteriormente, se realizó un segundo análisis de regresión multinomial para examinar las variables clínicas, incluyendo hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, cardiopatías, EPOC, ictus y tabaquismo. Finalmente, se efectuó un tercer análisis de regresión multinomial para investigar la variable de calidad de imagen de OCT. En todos los análisis, el grupo CTL fue considerado como el grupo de referencia. El nivel de significación establecido fue de 0,05.

Los análisis principales consistieron en un total de doce análisis de regresión multivariante, uno para cada medida del GC, que incluyeron las siguientes variables: grosor centro foveal, espesor medio, volumen total, y las mediciones en diferentes regiones (central, interno Temporal, interno Superior, interno Nasal, interno Inferior, externo Temporal, externo Superior, externo Nasal e externo Inferior). Los cinco grupos diagnósticos (CTL, DCL-EA, DCL-Va, DTA y DVa) se utilizaron como factores discriminantes en estos análisis. Se ajustó el efecto de todos los análisis para tener en cuenta los factores que mostraron un efecto significativo en los análisis de regresión multinomial previos (factores demográficos, clínicos y de calidad de imagen de OCT).

El grupo CTL se estableció como categoría de referencia. Se proporcionaron los siguientes datos: coeficientes de regresión, que representan el cambio promedio en la variable de resultado por cada unidad de cambio en la variable predictora, manteniendo constantes los demás predictores del modelo; coeficientes beta, que indican el grado de cambio en la variable de resultado por cada unidad de cambio en la variable predictora; valores t, utilizados para determinar si el coeficiente beta difiere significativamente de cero; y significación, expresada como valor p, que indica la probabilidad de obtener los resultados observados. Se aplicó una corrección de Bonferroni para tener en cuenta las comparaciones múltiples realizadas en las doce mediciones, estableciendo un nivel alfa corregido de  $p < 0,0042$  para considerar los resultados como significativos.

Con el objetivo de evitar un posible sesgo de colisión, se procedió a realizar nuevamente todos los análisis de regresión sin utilizar las variables cardiovasculares como factores de ajuste. Esto se debe a que las enfermedades cardiovasculares se muestran más asociadas con el deterioro

#### 4. MÉTODOS

---

cognitivo relacionado con las enfermedades cerebrovasculares en los grupos diagnósticos DCL-Va y DVa en comparación con los otros grupos.

Adicionalmente, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad para evaluar el impacto de los casos extremos, definidos como aquellos que presentaban valores de GC con una desviación estándar de  $\pm 3$  en relación con la media. Este análisis se realizó en los doce análisis de regresión multivariante previamente mencionados, utilizando el grupo CTL como categoría de referencia. Asimismo, se repitieron los doce análisis de regresión anteriores considerando la interacción "grupo de diagnóstico x sexo" como el factor principal de interés, manteniendo las mismas covariables. Esta nueva serie de análisis se llevó a cabo para examinar si existía un efecto diferencial cuando se tomaba en cuenta el sexo de los participantes. Con el objetivo de investigar la relación entre las puntuaciones del Mini-Mental State Examination (MMSE) y cada una de las doce mediciones del GC, se realizó una correlación parcial incluyendo las mismas covariables, tanto para la muestra total como para cada uno de los grupos diagnósticos por separado.

#### 4.7.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA CONCORDANCIA ENTRE MEDICIONES MANUALES Y MEDICIONES AUTOMATIZADAS

---

El método utilizado para calcular el coeficiente de correlación intraclase (ICC) entre las mediciones manuales y automatizadas del GC fue el modelo de efectos mixtos de dos vías. En este modelo, un único evaluador fue responsable de calificar cada objetivo. Específicamente, se estimaron el ICC y sus intervalos de confianza al 95% mediante el uso de un modelo de efectos mixtos de dos vías con una única calificación y consistencia (230). La elección de este modelo se basó en la necesidad de utilizar un enfoque adecuado cuando los calificadores seleccionados son los únicos de interés en el estudio. Los resultados obtenidos a través de este modelo representan únicamente la fiabilidad de los calificadores específicos que participaron en el experimento de fiabilidad, y no pueden generalizarse a otros calificadores, incluso si estos presentan características similares a los calificadores seleccionados en el estudio de fiabilidad. Por lo tanto, el modelo de efectos mixtos de dos vías se utiliza con menos frecuencia en el análisis de la fiabilidad entre evaluadores. Se sugiere que los valores de ICC

#### 4. MÉTODOS

---

Inferiores a 0,5 indican una escasa fiabilidad, valores entre 0,5 y 0,75 indican una fiabilidad moderada, valores entre 0,75 y 0,90 indican una buena fiabilidad, y valores Superiores a 0,90 indican una excelente fiabilidad. Estos rangos proporcionan una guía para interpretar el nivel de fiabilidad basado en el valor del ICC obtenido (230,231).

## 5. RESULTADOS

---



### 5.1 DIVISIÓN FINAL DE LA MUESTRA

---

Inicialmente, se revisaron 3977 casos evaluados en la Unidad de Memoria de Ace Alzheimer Center Barcelona que habían realizado una evaluación clínica/diagnóstica y mediciones OCT (178). 2134 pacientes fueron excluidos de la muestra por no cumplir los criterios de inclusión neurológicos y generales. Específicamente, 62 pacientes excedieron el rango de edad estipulado, 61 no poseían un diagnóstico clínico en el momento de la recolección de datos de la OCT, 1102 tenían un diagnóstico de DCL de etiología distinta a EA o patología cerebrovascular, 629 un diagnóstico de demencia distinta a la EA o patología cerebrovascular y 280 aparecían con medidas OCT repetidas, al haber sido realizadas múltiples evaluaciones clínicas y mediciones OCT's en el transcurso de la cohorte en algunos individuos, se decidió seleccionar una medición OCT por paciente. De los 1843 pacientes subsecuentes, que presentaban una única imágenes OCT y cumplían con los criterios de inclusión, 563 fueron excluidos por no ajustarse a los criterios de inclusión oftalmológicos. De estos, 87 fueron descartados por presentar glaucoma, 42 DMAE, 39 ambliopía, 46 por presentar PIO>24mmHg, 27 por antecedentes de cirugía retiniana, 37 por presentar artefactos en la imagen OCT, 106 por otras causas, y 179 no contaban con mediciones del GC del ojo derecho.

Finalmente, la muestra definitiva quedó conformada por 1280 pacientes. Esta cohorte final se distribuyó de la siguiente manera según las categorías diagnósticas (**FIGURA 17**):

- Grupo Control (CTL): n=301.
- Deterioro Cognitivo Leve tipo Alzheimer (DCL-EA): n=196.
- Deterioro Cognitivo Leve tipo Vascular (DCL-Va): n=112.
- Demencia tipo Alzheimer (DTA): n=578.
- Demencia tipo Vascular (DVa): n=93.

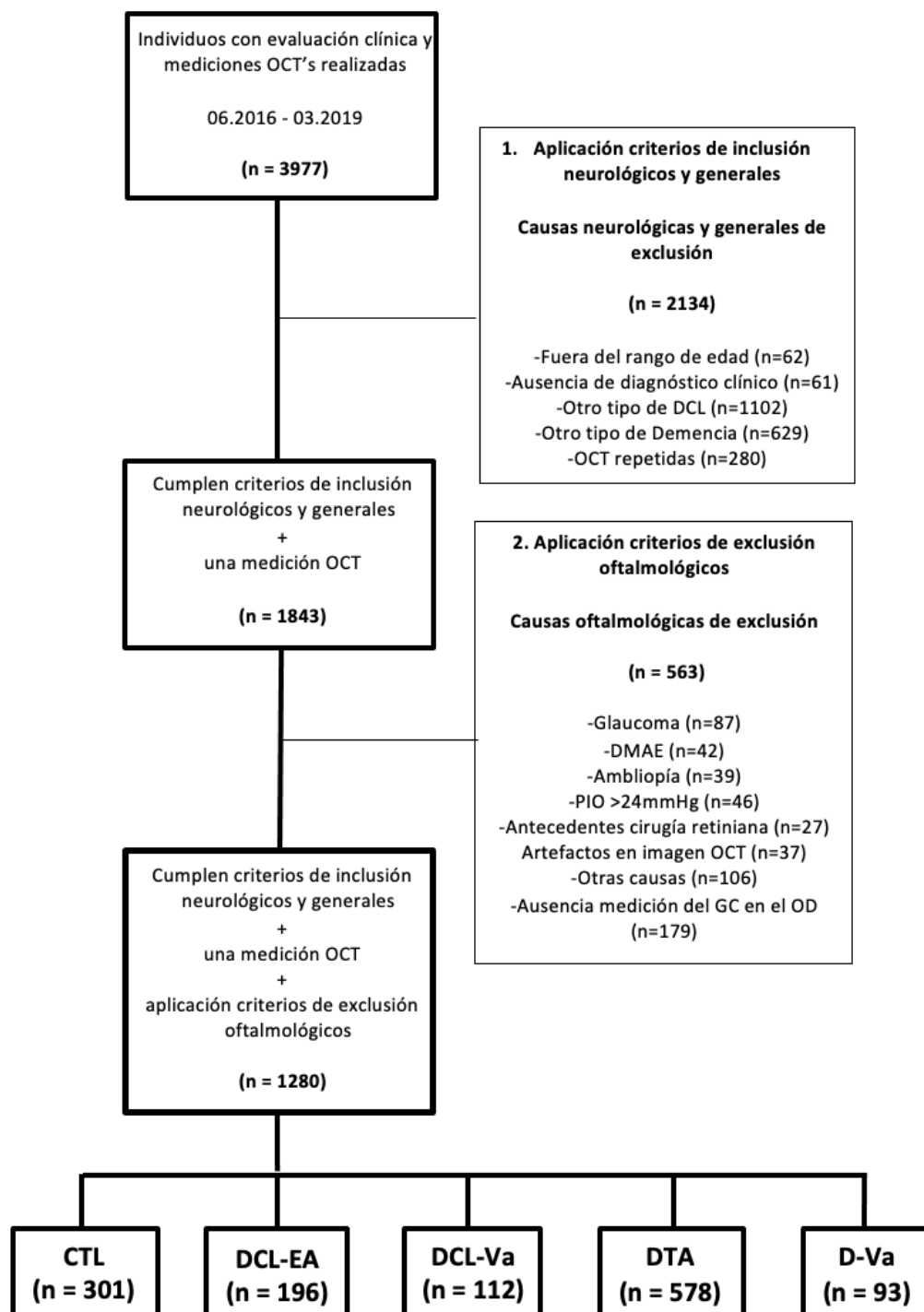


FIGURA 17: Algoritmo de selección de los participantes.

**CTL:** Grupo control & Quejas Subjetivas  
**DCL-EA:** Deterioro cognitivo leve tipo Enfermedad de Alzheimer  
**DCL-Va:** Deterioro cognitivo leve tipo Vascular  
**DTA:** Demencia Tipo Alzheimer  
**D-Va:** Demencia Vascular  
**GC:** Grosor Coroideo  
**OD:** Ojo derecho

### 5.1.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA COHORTE

| CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA COHORTE |                      |        |      |                           |
|-------------------------------------------------------|----------------------|--------|------|---------------------------|
|                                                       | GRUPO DE DIAGNÓSTICO | MEDIA  | DE   | SIGNIFICACIÓN INTERGRUPAL |
| Edad (años)                                           | CTL (n=301)          | 66.56  | 7.37 | <0.001 <sup>a</sup>       |
|                                                       | DCL-EA (n=196)       | 75.88  | 6.85 |                           |
|                                                       | DCL-Va (n=112)       | 77.06  | 7.57 |                           |
|                                                       | DTA (n=578)          | 81.13  | 6.82 |                           |
|                                                       | DVa (n=93)           | 82.01  | 6.45 |                           |
|                                                       | Total (n=1280)       | 76.61  | 9.17 |                           |
| Sexo (% de mujeres)                                   | CTL (n=301)          | 64.12% | n/a  | <0.001 <sup>b</sup>       |
|                                                       | DCL-EA (n=196)       | 50.51% | n/a  |                           |
|                                                       | DCL-Va (n=112)       | 50.00% | n/a  |                           |
|                                                       | DTA (n=578)          | 72.15% | n/a  |                           |
|                                                       | DVa (n=93)           | 55.91% | n/a  |                           |
|                                                       | Total (n=1280)       | 63.83% | n/a  |                           |
| Educación (años)                                      | CTL (n=301)          | 12.29  | 4.53 | <0.001 <sup>a</sup>       |
|                                                       | DCL-EA (n=196)       | 8.29   | 4.26 |                           |
|                                                       | DCL-Va (n=112)       | 7.04   | 3.94 |                           |
|                                                       | DTA (n=578)          | 6.16   | 4.05 |                           |
|                                                       | DVa (n=93)           | 6.46   | 4.37 |                           |
|                                                       | Total (n=1280)       | 8.03   | 4.88 |                           |
| MMSE (puntuación)                                     | CTL (n=301)          | 29.31  | 0.91 | <0.001 <sup>a</sup>       |
|                                                       | DCL-EA (n=196)       | 24.63  | 3.54 |                           |
|                                                       | DCL-Va (n=112)       | 26.22  | 2.58 |                           |
|                                                       | DTA (n=578)          | 18.78  | 4.43 |                           |
|                                                       | DVa (n=93)           | 21.54  | 4.25 |                           |
|                                                       | Total (n=1280)       | 23.01  | 5.63 |                           |
| Hipertensión                                          | CTL (n=301)          | 33.89% | n/a  | <0.001 <sup>b</sup>       |
|                                                       | DCL-EA (n=196)       | 47.96% | n/a  |                           |
|                                                       | DCL-Va (n=112)       | 73.21% | n/a  |                           |
|                                                       | DTA (n=578)          | 65.22% | n/a  |                           |
|                                                       | DVa (n=93)           | 78.49% | n/a  |                           |
|                                                       | Total (n=1280)       | 56.88% | n/a  |                           |
| Diabetes mellitus                                     | CTL (n=301)          | 7.31%  | n/a  | <0.001 <sup>b</sup>       |
|                                                       | DCL-EA (n=196)       | 13.27% | n/a  |                           |
|                                                       | DCL-Va (n=112)       | 26.79% | n/a  |                           |
|                                                       | DTA (n=578)          | 15.92% | n/a  |                           |
|                                                       | DVa (n=93)           | 34.41% | n/a  |                           |
|                                                       | Total (n=1280)       | 15.78% | n/a  |                           |
| Dislipidemia                                          | CTL (n=301)          | 43.85% | n/a  |                           |
|                                                       | DCL-EA (n=196)       | 43.37% | n/a  |                           |
|                                                       | DCL-Va (n=112)       | 55.36% | n/a  |                           |
|                                                       | DTA (n=578)          | 49.48% | n/a  |                           |
|                                                       | DVa (n=93)           | 56.99% | n/a  |                           |

## 5. RESULTADOS

|                             |                |        |      |                     |
|-----------------------------|----------------|--------|------|---------------------|
| Cardiopatía                 | Total (n=1280) | 48.28% | n/a  | 0.047 <sup>b</sup>  |
|                             | CTL (n=301)    | 7.64%  | n/a  | <0.001 <sup>b</sup> |
|                             | DCL-EA (n=196) | 20.41% | n/a  |                     |
|                             | DCL-Va (n=112) | 40.18% | n/a  |                     |
|                             | DTA (n=578)    | 25.26% | n/a  |                     |
|                             | DVa (n=93)     | 40.86% | n/a  |                     |
|                             | Total (n=1280) | 22.81% | n/a  |                     |
| EPOC                        | CTL (n=301)    | 4.98%  | n/a  | <0.001 <sup>b</sup> |
|                             | DCL-EA (n=196) | 9.69%  | n/a  |                     |
|                             | DCL-Va (n=112) | 23.21% | n/a  |                     |
|                             | DTA (n=578)    | 9.34%  | n/a  |                     |
|                             | DVa (n=93)     | 21.51% | n/a  |                     |
|                             | Total (n=1280) | 10.47% | n/a  |                     |
| Ictus                       | CTL (n=301)    | 2.33%  | n/a  | <0.001 <sup>b</sup> |
|                             | DCL-EA (n=196) | 6.63%  | n/a  |                     |
|                             | DCL-Va (n=112) | 27.68% | n/a  |                     |
|                             | DTA (n=578)    | 6.57%  | n/a  |                     |
|                             | DVa (n=93)     | 37.63% | n/a  |                     |
|                             | Total (n=1280) | 9.69%  | n/a  |                     |
| Tabaquismo                  | CTL (n=301)    | 9.97%  | n/a  | <0.001 <sup>b</sup> |
|                             | DCL-EA (n=196) | 1.53%  | n/a  |                     |
|                             | DCL-Va (n=112) | 10.71% | n/a  |                     |
|                             | DTA (n=578)    | 4.50%  | n/a  |                     |
|                             | DVa (n=93)     | 7.53%  | n/a  |                     |
|                             | Total (n=1280) | 6.09   | n/a  |                     |
| Calidad de la imagen de OCT | CTL (n=301)    | 66.32  | 6.57 | <0.001 <sup>a</sup> |
|                             | DCL-EA (n=196) | 64.14  | 7.70 |                     |
|                             | DCL-Va (n=112) | 63.25  | 8.51 |                     |
|                             | DTA (n=578)    | 61.50  | 9.62 |                     |
|                             | DVa (n=93)     | 63.80  | 8.66 |                     |
|                             | Total (n=1280) | 63.36  | 8.74 |                     |

**TABLA 6:** características demográficas y clínicas de la cohorte.

Se resumen las condiciones demográficas y médicas entre los grupos.

<sup>a</sup>ANOVA de 1 factor<sup>b</sup> Prueba Chi<sup>2</sup> de Pearson.

Abreviaturas: DE= Desviación Estándar EA = Enfermedad de Alzheimer; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CTL= Control; DCL-EA = Deterioro Cognitivo Leve debido a la Enfermedad de Alzheimer; DCL-Va = Deterioro Cognitivo Leve debido a patología cerebrovascular; MMSE = Mini Mental State Examination; DVa = Demencia Vascular; DTA = Demencia tipo Alzheimer; La significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

## 5.1.2 CAUSAS NEUROLOGICAS Y GENERALES DE EXCLUSIÓN

2134 individuos fueron excluidos debido a no cumplir los criterios de inclusión neurológicos y generales. En la **TABLA 7** podemos observar la distribución de la muestra entorno a las distintas causas neurológicas y generales de exclusión. Algunos sujetos no cumplían con más de un criterio de inclusión.

| CAUSAS NEUROLOGICAS Y GENERALES DE EXCLUSIÓN      |                               |                        |
|---------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| CAUSAS                                            | NÚMERO<br>(% SOBRE EXCLUIDOS) | PREVALENCIA EN MUESTRA |
| Sin diagnóstico clínico                           | 61 (2.8%)                     | 1,5%                   |
| Fuera del rango de edad                           | 62 (2.9%)                     | 1,5%                   |
| Otro tipo de DCL distinto a<br>EA / DCL Vascular  | 1102 (51.6%)                  | 27,7%                  |
| Otro tipo de Demencia<br>distinta a EA / Vascular | 629 (29.4%)                   | 15,8%                  |
| Imagen OCT repetida                               | 280 (13.1%)                   | 7,0%                   |
| Total                                             | 2134 (100%)                   | 53,6%                  |

**TABLA 7:** Causas Neurológicas y generales de exclusión.

1843 individuos cumplieron los criterios de inclusión neurológicos y generales. En la **(TABLA 8)** podemos observar la distribución de la muestra entorno a los individuos que cumplieron con los criterios neurológicos y generales de inclusión, en la tabla se muestran clasificados entre los diferentes grupos diagnósticos.

| DISTRIBUCION INDIVIDUOS QUE CUMPLIERON CON LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN NEUROLÓGICOS Y GENERALES |                            |                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| GRUPOS DIAGNOSTICOS                                                                            | NÚMERO (% SOBRE INCLUIDOS) | PREVALENCIA EN MUESTRA |
| CTL                                                                                            | 416 (22,4%)                | 10,4%                  |
| DCL-EA                                                                                         | 278 (15,0%)                | 7,0%                   |
| DCL-Va                                                                                         | 166 (9,0%)                 | 4,1 %                  |
| DTA                                                                                            | 845 (45,6%)                | 21,2%                  |
| DVa                                                                                            | 138 (7,4%)                 | 3,4%                   |
| <b>Total</b>                                                                                   | <b>1843</b>                | <b>46,3%</b>           |

**TABLA 8:** Criterios de inclusión neurológicos y su distribución según grupos diagnósticos.

### 5.1.3 CAUSAS OFTALMOLÓGICAS DE EXCLUSIÓN

563 individuos se excluyeron por causas oftalmológicas. En la (TABLA 9) podemos observar la distribución de la muestra entorno a las distintas causas oftalmológicas de exclusión. Algunos sujetos cumplían con más de un criterio de exclusión.

| CAUSAS OFTALMOLÓGICAS DE EXCLUSIÓN             |                            |                        |
|------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| CAUSA                                          | NUMERO (% SOBRE EXCLUIDOS) | PREVALENCIA EN MUESTRA |
| Glaucoma                                       | 87 (15,4%)                 | 4,7%                   |
| Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) | 42 (7,4%)                  | 2,2%                   |
| Ambliopía                                      | 39 (6,9%)                  | 2,1%                   |
| Presión intraocular >24 mmHg                   | 46 (8,17%)                 | 2,4%                   |
| Antecedentes de cirugía retiniana              | 27 (4,7%)                  | 1,4%                   |
| Artefactos OCT                                 | 37 (6,5%)                  | 2%                     |
| Otras causas*                                  | 106 (18.8%)                | 5,7%                   |

## 5. RESULTADOS

|                                                   |                                                                         |              |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Ausencia medición del GC en OCT en el ojo derecho | 179 (31,7%)<br>(CTL n=41, DCL-EA n=28, DCL-Va n=17, CTL n=83, D-Va= 10) | 9,6%         |
| <b>Total</b>                                      | <b>563</b>                                                              | <b>30,4%</b> |

**Tabla 9:** Causas oftalmológicas de exclusión. Otras causas\*: alta miopía [ $> -6D$ ], alta hipermetropía [ $> +6D$ ], ser portador de alguna alteración ocular, presentar una neuropatía óptica no clasificada como glaucomatosa, no colabora, imposible realizar examen oftalmológico completo.

## 5.2 ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTINOMIAL

### 5.2.1 ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTINOMIAL DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA EDAD, EL SEXO Y LA EDUCACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DIAGNÓSTICO

| ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTINOMIAL DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA EDAD, EL SEXO Y LA EDUCACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DIAGNÓSTICO. |                        |                 |                |       |         |                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------|----------------|-------|---------|--------------------------------|
| Comparación de grupos diagnósticos                                                                                    | Variables dependientes | Riesgo relativo | Error estándar | z     | p       | Intervalo de confianza del 95% |
| CTL vs DCL-EA                                                                                                         | Edad                   | 1.14            | 0.02           | 8.93  | <0.001* | 1.11 - 1.18                    |
|                                                                                                                       | Sexo                   | 0.36            | 0.08           | -4.41 | <0.001* | 0.23 - 0.57                    |
|                                                                                                                       | Educación              | 0.83            | 0.02           | -7.07 | <0.001* | 0.79 - 0.87                    |
| CTL vs DCL-Va                                                                                                         | Edad                   | 1.16            | 0.02           | 8.14  | <0.001* | 1.12 - 1.20                    |
|                                                                                                                       | Sexo                   | 0.28            | 0.08           | -4.56 | <0.001* | 0.17 - 0.49                    |
|                                                                                                                       | Educación              | 0.77            | 0.03           | -7.92 | <0.001* | 0.72 - 0.82                    |
| CTL vs DTA                                                                                                            | Edad                   | 1.26            | 0.02           | 14.98 | <0.001* | 1.22 - 1.30                    |
|                                                                                                                       | Sexo                   | 0.70            | 0.16           | -1.60 | 0.110   | 0.45 - 1.09                    |
|                                                                                                                       | Educación              | 0.77            | 0.02           | -9.89 | <0.001* | 0.74 - 0.81                    |
| CTL vs DVa                                                                                                            | Edad                   | 1.29            | 0.03           | 11.52 | <0.001* | 1.24 - 1.35                    |
|                                                                                                                       | Sexo                   | 0.33            | 0.10           | -3.63 | <0.001* | 0.18 - 0.60                    |
|                                                                                                                       | Educación              | 0.77            | 0.03           | -7.12 | <0.001* | 0.72 - 0.83                    |

**TABLA 10:** análisis de regresión multinomial de la distribución de la edad, el sexo y la educación entre los grupos diagnóstico.

Abreviaturas: DTA = Demencia tipo Enfermedad de Alzheimer; CTL = Control; DCL-EA = Deterioro Cognitivo

## 5. RESULTADOS

Leve debido a la Enfermedad de Alzheimer; DCL-Va = Deterioro Cognitivo Leve debido a patología vascular; DVa = Demencia Vascular. La significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

### 5.2.1.1 INTERPRETACIÓN DEL ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTINOMIAL DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA EDAD, EL SEXO Y LA EDUCACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DIAGNÓSTICO

El análisis de regresión multinomial que exploró la distribución de edad, sexo y la educación entre los grupos diagnósticos, mostró que todas las variables demográficas tienen un efecto significativo (con una única excepción en la variable sexo en el grupo comparación CTL vs DTA), por lo que se incluyeron todas ellas como factores de ajuste en el análisis final.

### 5.2.2 ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTINOMIAL DE LA DISTRIBUCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES ENTRE LOS GRUPOS DIAGNÓSTICO.

| ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTINOMIAL DE LA DISTRIBUCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES ENTRE LOS GRUPOS DIAGNÓSTICO |                        |                 |                |       |         |                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------|----------------|-------|---------|--------------------------------|
| Comparaciones de grupos diagnósticos                                                                                         | Variables dependientes | Riesgo relativo | Error estándar | Z     | P       | Intervalo de confianza del 95% |
| CTL vs DCL-EA                                                                                                                | Hipertensión           | 1.56            | 0.31           | 2.24  | 0.025*  | 1.06 - 2.30                    |
|                                                                                                                              | Diabetes mellitus      | 1.46            | 0.47           | 1.18  | 0.239   | 0.78 - 2.74                    |
|                                                                                                                              | Dislipidemia           | 0.76            | 0.15           | -1.43 | 0.154   | 0.51 - 1.11                    |
|                                                                                                                              | Cardiopatía            | 2.45            | 0.71           | 3.09  | 0.002*  | 1.39 - 4.33                    |
|                                                                                                                              | EPOC                   | 2.04            | 0.75           | 1.93  | 0.054   | 0.99 - 4.20                    |
|                                                                                                                              | Ictus                  | 2.60            | 1.26           | 1.97  | 0.049*  | 1.00 - 6.73                    |
|                                                                                                                              | Tabaquismo             | 0.15            | 0.09           | -3.12 | 0.002*  | 0.04 - 0.49                    |
| CTL vs DCL-Va                                                                                                                | Hipertensión           | 3.62            | 0.97           | 4.82  | <0.001* | 2.15 - 6.11                    |
|                                                                                                                              | Diabetes mellitus      | 2.55            | 0.86           | 2.76  | 0.006*  | 1.31 - 4.95                    |
|                                                                                                                              | Dislipidemia           | 0.74            | 0.19           | -1.20 | 0.232   | 0.45 - 1.21                    |
|                                                                                                                              | Cardiopatía            | 4.46            | 1.38           | 4.82  | <0.001* | 2.43 - 8.18                    |
|                                                                                                                              | EPOC                   | 4.34            | 1.62           | 3.95  | <0.001* | 2.09 - 9.01                    |

## 5. RESULTADOS

|            |                   |       |      |       |         |              |
|------------|-------------------|-------|------|-------|---------|--------------|
| CTL vs DTA | Ictus             | 10.69 | 4.86 | 5.21  | <0.001* | 4.38 - 26.07 |
|            | Tabaquismo        | 1.16  | 0.48 | 0.36  | 0.719   | 0.52 - 2.59  |
|            | Hipertensión      | 3.08  | 0.49 | 7.16  | <0.001* | 2.27 - 4.20  |
|            | Diabetes mellitus | 1.45  | 0.39 | 1.40  | 0.161   | 0.86 - 2.44  |
|            | Dislipidemia      | 0.84  | 0.13 | -1.12 | 0.262   | 0.62 - 1.14  |
|            | Cardiopatía       | 2.81  | 0.69 | 4.18  | <0.001* | 1.73 - 4.55  |
|            | EPOC              | 1.76  | 0.56 | 1.80  | 0.071   | 0.95 - 3.27  |
|            | Ictus             | 2.28  | 0.98 | 1.92  | 0.055   | 0.98 - 5.29  |
| CTL vs DVa | Tabaquismo        | 0.48  | 0.14 | -2.52 | 0.012*  | 0.27 - 0.85  |
|            | Hipertensión      | 4.41  | 1.35 | 4.87  | <0.001* | 2.43 - 8.02  |
|            | Diabetes mellitus | 3.48  | 1.21 | 3.59  | <0.001* | 1.76 - 6.87  |
|            | Dislipidemia      | 0.69  | 0.19 | -1.36 | 0.174   | 0.40 - 1.18  |
|            | Cardiopatía       | 4.07  | 1.33 | 4.30  | <0.001* | 2.15 - 7.72  |
|            | EPOC              | 4.06  | 1.62 | 3.51  | <0.001* | 1.86 - 8.78  |
|            | Ictus             | 16.81 | 7.69 | 6.16  | <0.001* | 6.85 - 41.23 |
|            | Tabaquismo        | 0.82  | 0.40 | -0.41 | 0.680   | 0.31 - 2.15  |

**TABLA 11:** Análisis de regresión multinomial de la distribución de los factores de riesgo cardiovasculares entre los grupos diagnóstico.

Abreviaturas: DTA = Demencia tipo Enfermedad de Alzheimer; CTL= Control; DCL-EA = Deterioro Cognitivo Leve debido a la Enfermedad de Alzheimer; DCL-Va = Deterioro Cognitivo Leve debido a patología vascular; DVa = Demencia Vascular. La significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

### 5.2.2.1 INTERPRETACIÓN DEL ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTINOMIAL DE LA DISTRIBUCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES ENTRE LOS GRUPOS DIAGNÓSTICO

El análisis de regresión multinomial que exploró varios FRCV entre los grupos diagnósticos (CTL vs DCL-EA, CTL vs DCL-Va, CTL vs DTA y CTL vs DVa), mostro que los FRCV; hipertensión, diabetes mellitus, cardiopatías, ictus, tabaquismo y EPOC mostraban diferencias significativas en al menos una comparación entre los grupos diagnóstico. Por ello se incluyeron como factores de ajuste en el análisis final. Sin embargo, la dislipemia no mostró significación en ninguna de las comparaciones y, por lo tanto, no se incluyó como factor de ajuste.

En detalle, los FRCV incluidos como factores de ajuste que mostraron diferencias estadísticamente significativas en todos los grupos con deterioro cognitivo respecto al grupo CTL fueron hipertensión y cardiopatías. En contraste, dislipemia no mostró diferencias significativas entre ningún grupo diagnóstico y el grupo CTL.

Los restantes FRCV, como la diabetes mellitus, EPOC, ictus y tabaquismo, presentaron una presencia variable según el grupo comparado. Entre ellos, se destaca que el ictus mostró una mayor presencia en los grupos DCL-EA, DCL-Va y D-Va respecto al grupo CTL. Cabe mencionar que los grupos DCL-Va y DVa presentaron un mayor número de FRCV que mostraban diferencias significativas respecto al grupo CTL en comparación con los otros grupos diagnósticos.

### 5.2.3 ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTINOMIAL DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA CALIDAD DE IMAGEN DE LA OCT ENTRE LOS GRUPOS DIAGNÓSTICO

| ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTINOMIAL DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA CALIDAD DE IMAGEN DE LA OCT ENTRE LOS GRUPOS DIAGNÓSTICO. |                             |                 |                |       |         |                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------|----------------|-------|---------|--------------------------------|
| Comparación de grupos diagnósticos                                                                                   | Variables dependientes      | Riesgo relativo | Error estándar | z     | p       | Intervalo de confianza del 95% |
| CTL vs DCL-EA                                                                                                        | Calidad de imagen de la OCT | 0.96            | 0.01           | -3.28 | 0.001*  | 0.94 - 0.98                    |
| CTL vs DCL-Va                                                                                                        | Calidad de imagen de la OCT | 0.95            | 0.01           | -3.81 | <0.001* | 0.92 - 0.97                    |
| CTL vs DTA                                                                                                           | Calidad de imagen de la CT  | 0.93            | 0.01           | -7.40 | <0.001* | 0.91 - 0.95                    |
| CTL vs DVa                                                                                                           | Calidad de imagen de la OCT | 0.95            | 0.01           | -3.01 | 0.003*  | 0.93 - 0.98                    |

**TABLA 12:** Análisis de regresión multinomial de la distribución de la calidad de imagen de la OCT entre los grupos diagnósticos.

Abreviaturas: DTA = Demencia tipo Enfermedad de Alzheimer; CTL = Control; DCL-EA = Deterioro Cognitivo Leve debido a la Enfermedad de Alzheimer; DCL-Va = Deterioro Cognitivo Leve debido a patología vascular; DVa = Demencia Vascular. La significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

## 5. RESULTADOS

### 5.2.3.1 INTERPRETACIÓN DEL ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTINOMIAL DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA CALIDAD DE IMAGEN DE LA OCT ENTRE LOS GRUPOS DIAGNÓSTICO

El análisis de regresión multinomial que exploró la calidad de imagen OCT entre todos los grupos diagnósticos mostro que en todas las comparaciones (CTL vs DCL-EA, CTL vs DCL-Va, CTL vs DTA y CTL vs DVa), la calidad de imagen de la OCT muestra diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre los grupos diagnósticos. Por esta razón, decidimos incluir la calidad de imagen de la OCT como factor de ajuste en el análisis final.

## 5.3 ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE

### 5.3.1 ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE LAS MEDIDAS DE GROSOR COROIDEO

Se realizó un análisis de regresión multivariante de las medidas de GC entre los grupos diagnóstico que incluyó los siguientes factores de ajuste: edad, sexo, educación, hipertensión, diabetes mellitus, cardiopatías, EPOC, ictus, tabaquismo y calidad de la imagen de OCT (TABLA 13).

| ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE LAS MEDIDAS DEL GROSOR COROIDEO |                                                |              |       |              |       |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------|-------|--------------|-------|
| Covariables                                                            | Variables dependientes: región medición del GC | Coefficiente | t     | p            | Beta  |
| Sexo                                                                   | Central                                        | 4.23         | 0.88  | 0.377        | 0.02  |
|                                                                        | i.Temporal                                     | 7.72         | 1.75  | 0.081        | 0.05  |
|                                                                        | i.Superior                                     | 5.15         | 1.12  | 0.265        | 0.03  |
|                                                                        | i.Nasal                                        | 4.42         | 0.91  | 0.361        | 0.03  |
|                                                                        | i.Inferior                                     | 2.19         | 0.48  | 0.629        | 0.01  |
|                                                                        | e.Temporal                                     | 10.86        | 2.65  | <b>0.008</b> | 0.07  |
|                                                                        | e.Superior                                     | 5.04         | 1.21  | 0.228        | 0.03  |
|                                                                        | e.Nasal                                        | 1.41         | 0.33  | 0.739        | 0.01  |
|                                                                        | e.Inferior                                     | -0.19        | -0.05 | 0.963        | -0.01 |

## 5. RESULTADOS

|                   |                      |        |        |                   |       |
|-------------------|----------------------|--------|--------|-------------------|-------|
| Edad              | Espesor medio        | 4.56   | 1.18   | 0.240             | 0.03  |
|                   | Grosor Centro Foveal | 4.28   | 0.86   | 0.392             | 0.02  |
|                   | Volumen total        | 0.12   | 1.14   | 0.257             | 0.03  |
|                   | Central              | -4.34  | -13.81 | <b>&lt;0.001*</b> | -0.48 |
|                   | i.Temporal           | -4.23  | -14.57 | <b>&lt;0.001*</b> | -0.50 |
|                   | i.Superior           | -4.33  | -14.28 | <b>&lt;0.001*</b> | -0.49 |
|                   | i.Nasal              | -4.40  | -13.83 | <b>&lt;0.001*</b> | -0.48 |
|                   | i.Inferior           | -4.36  | -14.60 | <b>&lt;0.001*</b> | -0.50 |
|                   | e.Temporal           | -3.75  | -13.95 | <b>&lt;0.001*</b> | -0.48 |
|                   | e.Superior           | -4.13  | -15.03 | <b>&lt;0.001*</b> | -0.51 |
|                   | e.Nasal              | -3.80  | -13.74 | <b>&lt;0.001*</b> | -0.48 |
|                   | e.Inferior           | -4.06  | -15.16 | <b>&lt;0.001*</b> | -0.51 |
|                   | Espesor medio        | -4.02  | -15.80 | <b>&lt;0.001*</b> | -0.53 |
|                   | Grosor Centro Foveal | -4.40  | -13.42 | <b>&lt;0.001*</b> | -0.47 |
|                   | Volumen total        | -0.11  | -15.81 | <b>&lt;0.001*</b> | -0.53 |
| Educación         | Central              | 0.36   | 0.68   | 0.497             | 0.02  |
|                   | i.Temporal           | 0.54   | 1.11   | 0.269             | 0.03  |
|                   | i.Superior           | 0.05   | 0.10   | 0.920             | 0.01  |
|                   | i.Nasal              | 0.46   | 0.86   | 0.389             | 0.03  |
|                   | i.Inferior           | 0.92   | 1.84   | 0.066             | 0.06  |
|                   | e.Temporal           | 0.68   | 1.50   | 0.133             | 0.05  |
|                   | e.Superior           | -0.05  | -0.10  | 0.922             | -0.01 |
|                   | e.Nasal              | 0.23   | 0.49   | 0.627             | 0.02  |
|                   | e.Inferior           | 1.13   | 2.51   | <b>0.012</b>      | 0.08  |
|                   | Espesor medio        | 0.51   | 1.20   | 0.232             | 0.04  |
|                   | Grosor Centro Foveal | 0.39   | 0.71   | 0.481             | 0.02  |
|                   | Volumen total        | 0.01   | 1.15   | 0.251             | 0.03  |
|                   | Central              | -1.97  | -0.42  | 0.672             | -0.01 |
|                   | i.Temporal           | -5.23  | -1.22  | 0.223             | -0.03 |
| Hipertensión      | i.Superior           | -1.65  | -0.37  | 0.712             | -0.01 |
|                   | i.Nasal              | 0.40   | 0.08   | 0.933             | 0.01  |
|                   | i.Inferior           | -3.11  | -0.71  | 0.481             | -0.02 |
|                   | e.Temporal           | -3.02  | -0.76  | 0.447             | -0.02 |
|                   | e.Superior           | -1.54  | -0.38  | 0.704             | -0.01 |
|                   | e.Nasal              | -0.81  | -0.20  | 0.843             | -0.01 |
|                   | e.Inferior           | -2.79  | -0.70  | 0.481             | -0.02 |
|                   | Espesor medio        | -2.16  | -0.57  | 0.566             | -0.02 |
|                   | Grosor Centro Foveal | -1.88  | -0.39  | 0.699             | -0.01 |
|                   | Volumen total        | -0.06  | -0.56  | 0.575             | -0.02 |
|                   | Central              | -10.54 | -1.74  | 0.082             | -0.05 |
|                   | i.Temporal           | -7.94  | -1.42  | 0.155             | -0.04 |
|                   | i.Superior           | -11.99 | -2.06  | <b>0.040</b>      | -0.05 |
|                   | i.Nasal              | -9.86  | -1.61  | 0.107             | -0.04 |
| Diabetes mellitus | i.Inferior           | -6.96  | -1.21  | 0.225             | -0.03 |
|                   | e.Temporal           | -12.52 | -2.42  | <b>0.016</b>      | -0.06 |
|                   | e.Superior           | -11.85 | -2.25  | <b>0.025</b>      | -0.06 |
|                   | e.Nasal              | -10.56 | -1.99  | <b>0.047</b>      | -0.05 |
|                   | e.Inferior           | -5.86  | -1.14  | 0.255             | -0.03 |
|                   | Espesor medio        | -9.81  | -2.00  | <b>0.045</b>      | -0.05 |
|                   | Grosor Centro Foveal | -8.95  | -1.42  | 0.156             | -0.04 |
|                   | Volumen total        | -0.28  | -2.04  | <b>0.042</b>      | -0.05 |

## 5. RESULTADOS

|              |                      |       |       |              |       |
|--------------|----------------------|-------|-------|--------------|-------|
| Cardiopatías | Central              | 1.79  | 0.33  | 0.740        | 0.01  |
|              | i.Temporal           | 1.51  | 0.30  | 0.762        | 0.01  |
|              | i.Superior           | 0.69  | 0.13  | 0.895        | 0.01  |
|              | i.Nasal              | -2.08 | -0.38 | 0.703        | -0.01 |
|              | i.Inferior           | 0.66  | 0.13  | 0.897        | 0.01  |
|              | e.Temporal           | -0.04 | -0.01 | 0.993        | -0.01 |
|              | e.Superior           | -2.96 | -0.63 | 0.529        | -0.02 |
|              | e.Nasal              | -1.22 | -0.26 | 0.797        | -0.01 |
|              | e.Inferior           | -0.77 | -0.17 | 0.867        | -0.01 |
|              | Espesor medio        | -0.90 | -0.21 | 0.837        | -0.01 |
|              | Grosor Centro Foveal | 1.47  | 0.26  | 0.794        | 0.01  |
|              | Volumen total        | -0.02 | -0.19 | 0.849        | -0.01 |
| EPOC         | Central              | -1.91 | -0.27 | 0.787        | -0.01 |
|              | i.Temporal           | 2.20  | 0.34  | 0.736        | 0.01  |
|              | i.Superior           | -0.87 | -0.13 | 0.899        | -0.01 |
|              | i.Nasal              | -3.39 | -0.47 | 0.636        | -0.01 |
|              | i.Inferior           | -1.99 | -0.30 | 0.767        | -0.01 |
|              | e.Temporal           | 4.79  | 0.79  | 0.427        | 0.02  |
|              | e.Superior           | 1.71  | 0.28  | 0.782        | 0.01  |
|              | e.Nasal              | -2.08 | -0.33 | 0.738        | -0.01 |
|              | e.Inferior           | 0.72  | 0.12  | 0.904        | 0.01  |
|              | Espesor medio        | 0.44  | 0.08  | 0.939        | 0.01  |
|              | Grosor Centro Foveal | -3.01 | -0.41 | 0.683        | -0.01 |
|              | Volumen total        | 0.02  | 0.12  | 0.904        | 0.01  |
| Ictus        | Central              | -5.58 | -0.73 | 0.463        | -0.02 |
|              | i.Temporal           | -3.61 | -0.51 | 0.607        | -0.01 |
|              | i.Superior           | -7.97 | -1.09 | 0.277        | -0.03 |
|              | i.Nasal              | -5.43 | -0.71 | 0.480        | -0.02 |
|              | i.Inferior           | -3.34 | -0.46 | 0.643        | -0.01 |
|              | e.Temporal           | -0.41 | -0.06 | 0.949        | -0.01 |
|              | e.Superior           | -6.16 | -0.93 | 0.353        | -0.02 |
|              | e.Nasal              | -1.65 | -0.25 | 0.806        | -0.01 |
|              | e.Inferior           | -1.97 | -0.30 | 0.762        | -0.01 |
|              | Espesor medio        | -3.16 | -0.51 | 0.608        | -0.01 |
|              | Grosor Centro Foveal | -6.02 | -0.76 | 0.447        | -0.02 |
|              | Volumen total        | -0.09 | -0.52 | 0.604        | -0.01 |
| Tabaquismo   | Central              | 0.61  | 0.07  | 0.946        | 0.01  |
|              | i.Temporal           | 4.31  | 0.52  | 0.605        | 0.01  |
|              | i.Superior           | -0.43 | -0.05 | 0.961        | -0.01 |
|              | i.Nasal              | -1.04 | -0.11 | 0.909        | -0.01 |
|              | i.Inferior           | 2.64  | 0.31  | 0.758        | 0.01  |
|              | e.Temporal           | 3.47  | 0.45  | 0.653        | 0.01  |
|              | e.Superior           | -1.52 | -0.19 | 0.847        | -0.01 |
|              | e.Nasal              | -1.25 | -0.16 | 0.875        | -0.01 |
|              | e.Inferior           | 6.94  | 0.90  | 0.368        | 0.02  |
|              | Espesor medio        | 1.87  | 0.26  | 0.798        | 0.01  |
|              | Grosor Centro Foveal | 1.10  | 0.12  | 0.907        | 0.01  |
|              | Volumen total        | 0.05  | 0.24  | 0.809        | 0.01  |
|              | Central              | -0.50 | -2.01 | <b>0.045</b> | -0.05 |
|              | i.Temporal           | -0.51 | -2.19 | <b>0.029</b> | -0.06 |
|              | i.Superior           | -0.43 | -1.78 | 0.076        | -0.05 |

## 5. RESULTADOS

|                                           |                      |       |       |                  |       |
|-------------------------------------------|----------------------|-------|-------|------------------|-------|
| Calidad de imagen de OCT                  | i.Nasal              | -0.65 | -2.57 | <b>0.010</b>     | -0.07 |
|                                           | i.Inferior           | -0.55 | -2.31 | <b>0.021</b>     | -0.06 |
|                                           | e.Temporal           | -0.53 | -2.47 | <b>0.014</b>     | -0.06 |
|                                           | e.Superior           | -0.38 | -1.74 | 0.082            | -0.04 |
|                                           | e.Nasal              | -0.43 | -1.95 | 0.051            | -0.05 |
|                                           | e.Inferior           | -0.42 | -1.94 | 0.052            | -0.05 |
|                                           | Espesor medio        | -0.44 | -2.14 | <b>0.033</b>     | -0.05 |
|                                           | Grosor Centro Foveal | -0.53 | -2.03 | <b>0.043</b>     | -0.05 |
|                                           | Volumen total        | -0.01 | -2.27 | <b>0.024</b>     | -0.06 |
| Grupos diagnósticos:<br><br>CTL vs DCL-EA | Central              | 16.44 | 2.13  | <b>0.034</b>     | 0.07  |
|                                           | i.Temporal           | 20.05 | 2.81  | <b>0.005</b>     | 0.09  |
|                                           | i.Superior           | 17.88 | 2.40  | <b>0.017</b>     | 0.08  |
|                                           | i.Nasal              | 27.18 | 3.48  | <b>0.001*</b>    | 0.12  |
|                                           | i.Inferior           | 20.75 | 2.83  | <b>0.005</b>     | 0.09  |
|                                           | e.Temporal           | 19.63 | 2.97  | <b>0.003*</b>    | 0.10  |
|                                           | e.Superior           | 18.18 | 2.70  | <b>0.007</b>     | 0.09  |
|                                           | e.Nasal              | 26.08 | 3.83  | <b>&lt;0.001</b> | 0.13  |
|                                           | e.Inferior           | 22.39 | 3.40  | <b>0.001*</b>    | 0.11  |
|                                           | Espesor medio        | 21.54 | 3.44  | <b>0.001*</b>    | 0.11  |
|                                           | Grosor Centro Foveal | 15.75 | 1.96  | 0.051            | 0.07  |
|                                           | Volumen total        | 0.61  | 3.41  | <b>0.001*</b>    | 0.11  |
| Grupos diagnósticos:<br><br>CTL vs DCL-Va | Central              | 17.69 | 1.85  | 0.065            | 0.06  |
|                                           | i.Temporal           | 22.00 | 2.49  | <b>0.013</b>     | 0.08  |
|                                           | i.Superior           | 21.57 | 2.34  | <b>0.020</b>     | 0.08  |
|                                           | i.Nasal              | 24.92 | 2.57  | <b>0.010</b>     | 0.08  |
|                                           | i.Inferior           | 21.02 | 2.31  | <b>0.021</b>     | 0.07  |
|                                           | e.Temporal           | 21.27 | 2.60  | <b>0.009</b>     | 0.08  |
|                                           | e.Superior           | 24.94 | 2.99  | <b>0.003*</b>    | 0.09  |
|                                           | e.Nasal              | 24.40 | 2.90  | <b>0.004*</b>    | 0.09  |
|                                           | e.Inferior           | 24.69 | 3.03  | <b>0.003*</b>    | 0.10  |
|                                           | Espesor medio        | 23.52 | 3.03  | <b>0.002*</b>    | 0.10  |
|                                           | Grosor Centro Foveal | 17.85 | 1.79  | 0.074            | 0.06  |
|                                           | Volumen total        | 0.66  | 3.00  | <b>0.003*</b>    | 0.09  |
| Grupos diagnósticos:<br><br>CTL vs DTA    | Central              | 9.75  | 1.32  | 0.187            | 0.06  |
|                                           | i.Temporal           | 17.49 | 2.57  | <b>0.010</b>     | 0.11  |
|                                           | i.Superior           | 10.33 | 1.45  | 0.147            | 0.06  |
|                                           | i.Nasal              | 15.32 | 2.05  | <b>0.040</b>     | 0.09  |
|                                           | i.Inferior           | 14.54 | 2.08  | <b>0.038</b>     | 0.09  |
|                                           | e.Temporal           | 13.95 | 2.21  | <b>0.027</b>     | 0.10  |
|                                           | e.Superior           | 9.99  | 1.55  | 0.121            | 0.07  |
|                                           | e.Nasal              | 15.60 | 2.40  | <b>0.016</b>     | 0.11  |
|                                           | e.Inferior           | 19.27 | 3.06  | <b>0.002*</b>    | 0.13  |
|                                           | Espesor medio        | 14.54 | 2.43  | <b>0.015</b>     | 0.10  |
|                                           | Grosor Centro Foveal | 9.92  | 1.29  | 0.197            | 0.06  |
|                                           | Volumen total        | 0.41  | 2.42  | <b>0.016</b>     | 0.10  |
| Grupos diagnósticos:<br><br>CTL vs DVa    | Central              | 27.79 | 2.57  | <b>0.010</b>     | 0.09  |
|                                           | i.Temporal           | 29.51 | 2.96  | <b>0.003*</b>    | 0.10  |
|                                           | i.Superior           | 25.17 | 2.42  | <b>0.016</b>     | 0.08  |
|                                           | i.Nasal              | 37.85 | 3.47  | <b>0.001*</b>    | 0.12  |
|                                           | i.Inferior           | 35.20 | 3.43  | <b>0.001*</b>    | 0.11  |
|                                           | e.Temporal           | 27.74 | 3.01  | <b>0.003*</b>    | 0.10  |

## 5. RESULTADOS

|  |                      |       |      |                   |      |
|--|----------------------|-------|------|-------------------|------|
|  | e.Superior           | 23.29 | 2.47 | <b>0.014</b>      | 0.08 |
|  | e.Nasal              | 37.17 | 3.91 | <b>&lt;0.001*</b> | 0.13 |
|  | e.Inferior           | 35.43 | 3.85 | <b>&lt;0.001*</b> | 0.13 |
|  | Espesor medio        | 31.08 | 3.55 | <b>&lt;0.001*</b> | 0.12 |
|  | Grosor Centro Foveal | 28.13 | 2.50 | <b>0.013</b>      | 0.08 |
|  | Volumen total        | 0.88  | 3.55 | <b>&lt;0.001*</b> | 0.12 |

**TABLA 13:** Análisis de regresión multivariante de las medidas del grosor coroideo

Abreviaturas: DTA = Dementia tipo Enfermedad de Alzheimer; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CTL = Control; DCL-EA = Deterioro Cognitivo Leve debido a la Enfermedad de Alzheimer; DCL-Va = Deterioro Cognitivo Leve debido a patología vascular; DVa = Demencia Vascular; GC = Grosor Coroideo.

*i.Temporal= radio interno (inner) de 3mm ETDRS Temporal*

*i.Superior= radio interno (inner) de 3mm ETDRS Superior*

*i.Nasal= radio interno (inner) de 3mm ETDRS Nasal*

*i.Inferior= radio interno (inner) de 3mm ETDRS Inferior*

*e.Temporal = radio externo (Outter) de 6mm ETDRS Temporal*

*e.Superior = radio externo (Outter) de 6mm ETDRS Superior*

*e.Nasal = radio externo de (Outter) 6mm ETDRS Nasal*

*e.Inferior = radio externo de (Outter) 6mm ETDRS Inferior*

**En negrita,  $p < 0,05$ .)** La significación se corrigió con Bonferroni para comparaciones múltiples ( $p < 0,004$  (\*).

### 5.3.1.1 INTERPRETACIÓN ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE LAS MEDIDAS DEL GROSOR COROIDEO

En este análisis se examinó la contribución de cada factor de ajuste, del grupo diagnóstico y la variabilidad observada en las diferentes mediciones de GC.

#### SEXO

Los modelos de regresión mostraron que el sexo (mujeres) tuvo un efecto significativo positivo (aumento del GC) en únicamente la medida del GC en la región e.Temporal (Coeficiente=10.86,  $t=2.56$ ,  $p=0.008$ ,  $\beta=0.07$ ). Tras aplicar la corrección de Bonferroni para tener en cuenta las comparaciones múltiples ( $p < 0.004$ ), el resultado no alcanzó significación estadística. Esto puede deberse a una posible sobrestimación debido al sesgo de tener múltiples variables en el análisis.

## 5. RESULTADOS

---

### EDAD

---

La edad mostró una relación estadísticamente significativa negativa (disminución del GC) en todas las áreas de medición ( $p < 0.001^*$ ), sugiriendo que a medida que aumenta la edad, se observa una disminución significativa en el GC en todas las áreas analizadas. La edad fue la única covariable que mantuvo significación estadística después de aplicar la corrección de Bonferroni para tener en cuenta las comparaciones múltiples ( $p < 0.004$ ).

### EDUCACIÓN

---

La educación mostró una relación estadísticamente significativa positiva (aumento del GC) únicamente en la región e.Inferior (Coeficiente=1.13,  $t=2.51$ ,  $p=0.012$ ,  $\beta=0.008$ ). Sin embargo, después de aplicar la corrección de Bonferroni para tener en cuenta las comparaciones múltiples ( $p < 0.004$ ), el resultado no alcanzó significación estadística. Esto puede ser atribuido a una posible sobrestimación debido al sesgo de tener múltiples variables en el análisis.

### DIABETES MELLITUS

---

La diabetes mellitus mostró una relación estadísticamente significativa negativa (disminución del GC), sugiriendo que la presencia de DM se asocia con un menor GC, en las siguientes medidas: i. Superior (Coeficiente=-11.99,  $t=-2.06$   $p=0.040$  y  $\beta=-0.05$ ), e. Temporal (Coeficiente=-12.52,  $t=-2.42$   $p=0.016$  y  $\beta=-0.06$ ), e. Superior ( $p=0.025$ ), (Coeficiente=-11.85,  $t=-2.25$   $p=0.025$  y  $\beta=-0.06$ ), e. Nasal (Coeficiente=-10.56,  $t=-1.99$   $p=0.047$  y  $\beta=-0.05$ ), espesor medio (Coeficiente=-9.81,  $t=-2.00$   $p=0.045$  y  $\beta=-0.05$ ), volumen total (Coeficiente=-0.28,  $t=-2.04$   $p=0.042$  y  $\beta=-0.05$ ). No se alcanzó significación estadística tras la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples ( $p < 0.004$ ), probablemente esto sea causado por una sobrestimación por el sesgo de tener múltiples variables.

## 5. RESULTADOS

---

### CALIDAD DE IMAGEN DE OCT

---

La calidad de imagen de OCT mostró una relación significativa negativa (disminución del GC), sugiriendo que una mejor calidad de imagen de OCT se asocia a un menor GC en las siguientes mediciones:

- Central (Coeficiente=-0.50,  $t=-2.01$   $p=0.045$  y  $\beta=-0.05$ ),
- i. Temporal (Coeficiente=-0.51,  $t=-2.19$   $p=0.029$  y  $\beta=-0.06$ ),
- i. Nasal (Coeficiente=-0.65,  $t=-2.57$   $p=0.010$  y  $\beta=-0.07$ ),
- i. Inferior (Coeficiente=-0.55,  $t=-2.31$   $p=0.021$  y  $\beta=-0.06$ ),
- e. Temporal (Coeficiente=-0.53,  $t=-2.47$   $p=0.014$  y  $\beta=-0.06$ ),
- Espesor medio (Coeficiente=-0.44,  $t=-2.14$   $p=0.033$  y  $\beta=-0.05$ ),
- Grosor centro foveal (Coeficiente=-0.53,  $t=-2.03$   $p=0.043$  y  $\beta=-0.05$ ),
- Volumen total (Coeficiente=-0.01,  $t=-2.27$   $p=0.024$  y  $\beta=-0.06$ ).

No se alcanzó significación estadística tras la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples ( $p<0,004$ ), probablemente esto sea causado por una sobrestimación por el sesgo de tener múltiples variables.

---

### OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

---

En contraste, los modelos de regresión no revelaron un efecto significativo en el GC de variables como hipertensión, cardiopatías, EPOC, ictus y tabaquismo. Sugiriendo que estas variables no tuvieron una influencia significativa en el GC según los resultados del análisis de regresión.

---

### GRUPOS DIAGNÓSTICOS

---

Los modelos de regresión mostraron un aumento significativo del GC en los 4 grupos con deterioro cognitivo comparando con el grupo CTL. Este fue más evidente en el grupo DVa, donde se observó un aumento significativo en todas las mediciones de GC (coeficientes entre 37.17 y 28.13) respecto al grupo CTL. Luego, el grupo DCL-EA mostró un aumento significativo en todas las mediciones de GC, excepto en el grosor centro foveal (coeficiente entre 27.18 y

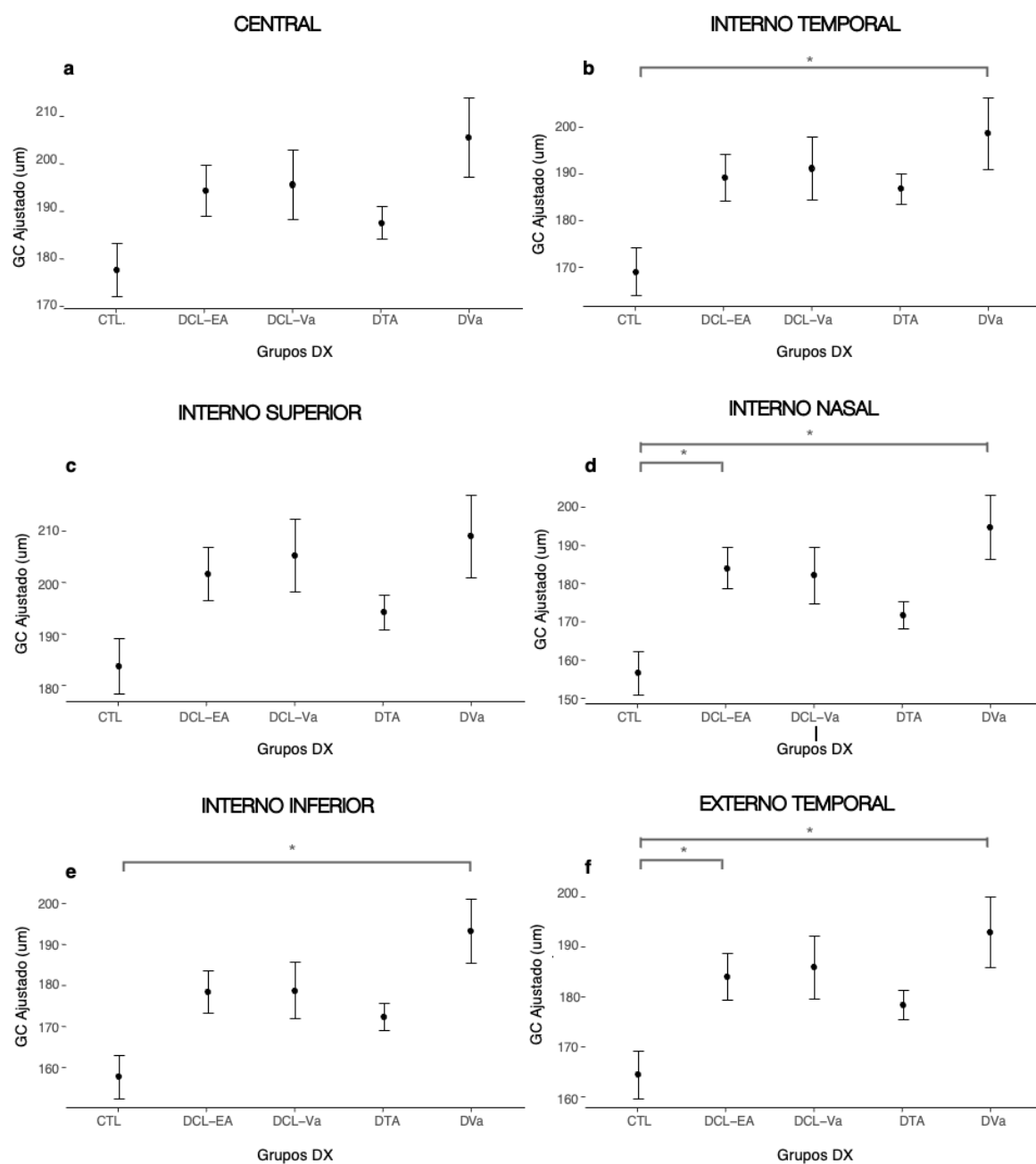
## 5. RESULTADOS

---

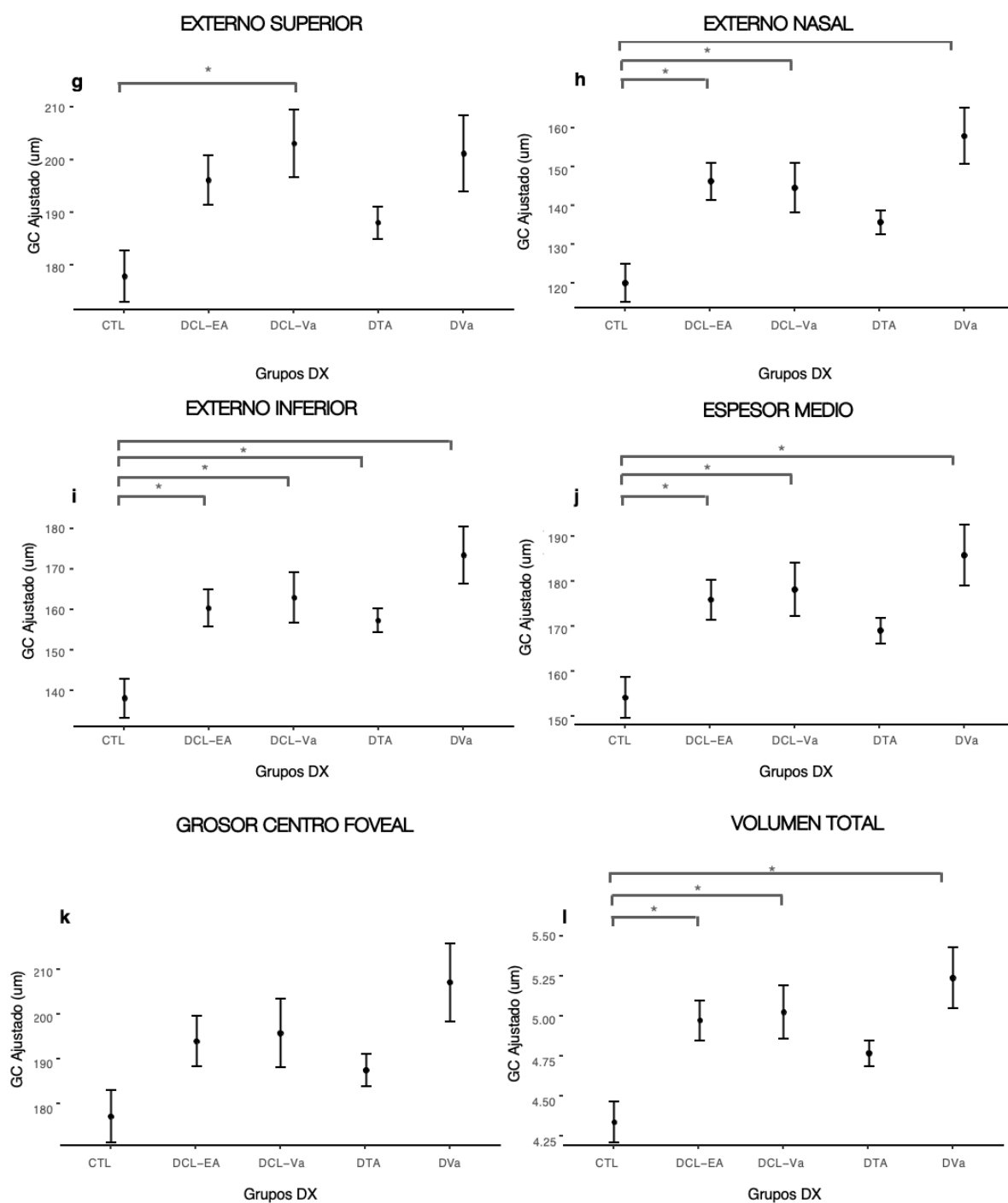
15.75) respecto al grupo CTL. El grupo DCL-Va también mostró un aumento significativo en todas las mediciones de GC, excepto en central y el grosor centro foveal (coeficiente entre 24.94 y 17.69) respecto al grupo CTL. Por último, el grupo DTA presentó un aumento menos pronunciado y no significativo en varias mediciones de GC, incluyendo el central, i Superior, e. Superior y el grosor centro foveal (coeficiente entre 19.27 y 9.75) respecto al grupo CTL.

El aumento más notable en el GC se observó en las mediciones i. Nasal y e. Nasal en todos los grupos diagnósticos, seguido de i. Inferior y e. Inferior.

## 5. RESULTADOS



## 5. RESULTADOS



**FIGURA 18:** Mediciones GC. Eje Y: GC ajustado (um), eje X: Grupos diagnósticos. En el título de cada gráfica la región ETDRS.

Abreviaturas: DTA = Dementia tipo Enfermedad de Alzheimer; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CTL = Control; DCL-EA = Deterioro Cognitivo Leve debido a la Enfermedad de Alzheimer; DCL-Va = Deterioro Cognitivo Leve debido a patología vascular; DVa = Demencia Vascular; GC = Grosor Coroideo.

## 5. RESULTADOS

---

Los siguientes resultados se obtuvieron tras realizar un análisis de regresión multivariante ajustado por las covariables del estudio y han sido analizados según la región ETDRS:

### CUADRANTE CENTRAL

---

No se detectaron diferencias significativas en el GC entre ninguno de los grupos con deterioro cognitivo en comparación con el grupo CTL en el cuadrante central **(a)**.

### CUADRANTE INTERIOR TEMPORAL

---

Se observó que el grupo DVa presentaba un aumento significativo del GC comparado con el grupo CTL en el cuadrante i.Temporal (198.53 +/- 7.70 vs 170.97 +/- 7.70  $p < 0.05$ , DE= 71.26) **(b)**. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los otros grupos.

### CUADRANTE INTERIOR SUPERIOR

---

No se observaron diferencias significativas del GC entre ninguno de los grupos con deterioro cognitivo en comparación con el grupo CTL en este cuadrante **(c)**.

### CUADRANTE INTERIOR NASAL

---

Se observó un aumento significativo en el GC en el grupo DCL-EA en comparación con el grupo CTL en el cuadrante i.Nasal (184 +/- 5.51 vs. 186.79 +/- 5.51,  $p < 0.05$ , DE=84.62) **(d)**. Además, se detectó un aumento en el GC, más pronunciado en el grupo DVa comparado con el grupo CTL (194.75 +/- 8.44 vs. 165.60 +/- 8.44,  $p < 0.05$ , DE=88.73) **(d)**. No se encontraron diferencias significativas entre los otros grupos.

## 5. RESULTADOS

---

### CUADRANTE INTERIOR INFERIOR

---

Se observó un aumento significativo en el GC en el grupo DVa en comparación con el grupo CTL en el cuadrante i.Inferior (193.15 +/- 7.92 vs. 164.76 +/- 7.92,  $p < 0.05$ , DE=80.76) **(e)**. No se encontraron diferencias significativas entre los otros grupos.

### CUADRANTE EXTERIOR TEMPORAL

---

Se observó un aumento significativo en el GC del grupo DCL-EA en comparación con el grupo CTL en la cuadrante e.Temporal (184.21 +/- 4.65 vs. 185.64 +/- 4.65,  $p < 0.05$ , DE= 64.57) **(f)**. Asimismo, se detectó un incremento aún mayor en el GC del grupo DVa en comparación con el grupo CTL (192.32 +/- 7.13 vs. 167.38 +/- 7.13,  $p < 0.05$ , DE= 66.01) **(f)**. No se hallaron diferencias significativas entre los demás grupos.

### CUADRANTE EXTERIOR SUPERIOR

---

Se observó un aumento significativo en el GC en el grupo DCL-Va en comparación con el grupo CTL en el cuadrante e.Superior (203.18 +/- 6.43 vs. 197.66 +/- 6.43,  $p < 0.05$ , DE= 72.93) **(g)**. No se hallaron diferencias significativas entre los demás grupos.

### CUADRANTE EXTERIOR NASAL

---

Se observó un aumento significativo en el GC en el grupo DCL-EA en comparación con el grupo CTL en el cuadrante e.Nasal (147.08 +/- 4.79 vs. 149.85 +/- 4.79,  $p < 0.05$ , DE= 74.53) **(h)**. Además, se observó una diferencia aún más marcada entre el grupo DCL-Va en comparación con el grupo CTL (145.39 +/- 6.48 vs. 141.16 +/- 6.48,  $p < 0.05$ , DE= 70.36) **(h)**. Asimismo, se detectó un aumento aún más pronunciado en el grupo DVa en comparación con el grupo CTL (158.16 +/- 7.34 vs. 133.88 +/- 7.34,  $p < 0.05$ , DE= 74.12) **(h)**. No se hallaron diferencias significativas en el grupo DTA.

### CUADRANTE EXTERIOR INFERIOR

---

Se observó un aumento significativo en el GC en el grupo DCL-EA en comparación con el grupo CTL en el cuadrante e.Inferior ( $160.53 \pm 4.64$  vs.  $163.63 \pm 4.64$ ,  $p < 0.05$ ,  $DE = 70.99$ ) (i). Esta diferencia también se destacó en el grupo DCL-Va frente al CTL ( $162.84 \pm 6.28$  vs.  $158.76 \pm 6.28$ ,  $p < 0.05$ ,  $DE = 77.65$ ) (i). Además, se observó un aumento aún mayor en el grupo DTA en comparación con el CTL ( $157.41 \pm 2.99$  vs.  $137.36 \pm 2.99$ ,  $p < 0.05$ ,  $DE = 67.67$ ) (i). Esta variación fue la más notable de todos los grupos en el caso del DVa en comparación con el CTL ( $173.58 \pm 7.11$  vs.  $147.47 \pm 7.11$ ,  $p < 0.05$ ,  $DE = 71.72$ ) (i). En el cuadrante e.Inferior, todos los grupos con deterioro cognitivo mostraron un aumento significativo del GC en comparación con el CTL.

### ESPESOR MEDIO

---

Se observó un aumento significativo en el GC en el grupo DCL-EA en comparación con el grupo CTL en la medición Espesor Medio ( $176.35 \pm 4.41$  vs  $178.92 \pm 4.41$ ,  $P < 0.05$ ,  $DE = 65.18$ ) (j). Esta diferencia se detectó de forma más pronunciada entre el grupo DCL-Va en comparación con el grupo CTL ( $185.90 \pm 6.67$  vs  $159.53 \pm 6.76$ ,  $p < 0.05$ ,  $DE = 70.92$ ) (j). Además, se observó un aumento aún mayor en el grupo DVa en comparación con el CTL ( $185.90 \pm 6.67$  vs  $159.53 \pm 6.76$ ,  $p < 0.05$ ,  $DE = 65.88$ ) (j) No se observaron diferencias significativas en el grupo DTA vs el grupo CTL.

### GROSOR CENTRO FOVEAL

---

No se observaron diferencias significativas en el GC en ningún grupo con deterioro cognitivo en comparación con el grupo CTL a nivel centro foveal (k).

### VOLUMEN TOTAL

---

Se observó un aumento significativo en el grupo DCL-EA en comparación con el grupo CTL en la medición volumen total ( $4.98 \pm 0.12$  vs  $5.06 \pm 0.12$ ,  $p < 0.05$ ,  $DE = 1.84$ ) (l). Esta diferencia

## 5. RESULTADOS

se detectó también y de forma más pronunciada entre el grupo DCL-Va en comparación con el grupo CTL ( $5.04 \pm 0.17$  vs  $4.90 \pm 0.17$ ,  $p < 0.05$ ,  $DE = 2.01$ ) (I). Este aumento se detectó de forma más pronunciada en el grupo DVa en comparación con el grupo CTL ( $5.26 \pm 0.19$  vs  $4.51 \pm 0.19$ ,  $p < 0.05$ ,  $DE = 1.86$ ) (I). No se observaron diferencias significativas en el grupo DTA vs el grupo CTL.

### CENTRAL / INTERIOR SUPERIOR / GROSOR CENTRO FOVEAL

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el GC en ningún grupo con deterioro cognitivo en comparación con el grupo CTL en las siguientes mediciones: Central (a), Interior Superior (c) y Grosor centro foveal (k).

### NOTA ADICIONAL

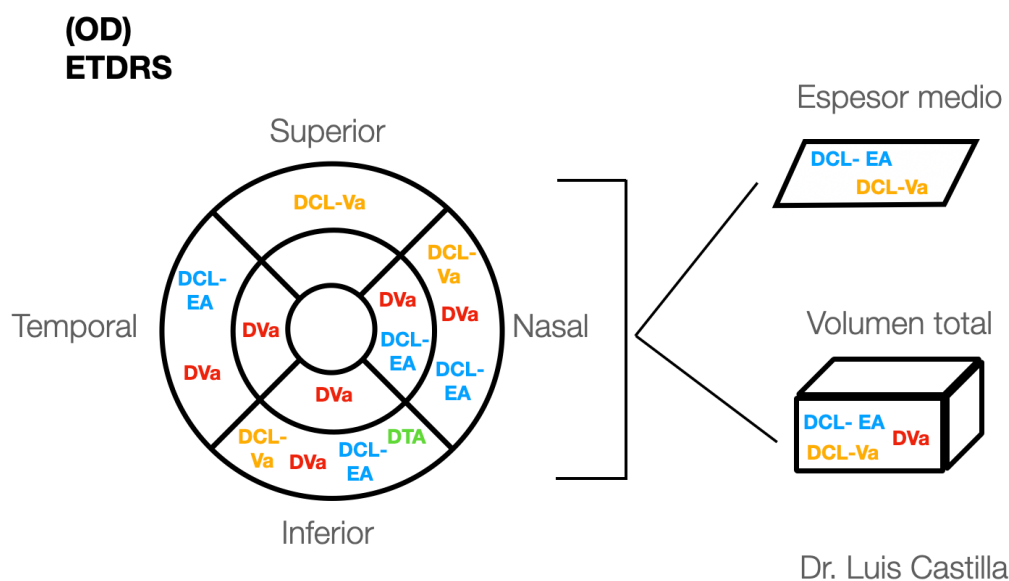


Figura 19: Representación en la cuadrícula ETDRS en la que podemos observar los aumentos de GC significativos (no se muestran las disminuciones) de cada grupo diagnóstico en comparación con el grupo CTL (categoría de referencia). El código de colores pretende clasificar los diferentes grupos diagnósticos: DCL-EA: azul, DCL-Va: naranja, DVa: Rojo, DTA: verde. Figura realizada por Dr. Luis Castilla.

Abreviaturas: DTA = Dementia tipo Enfermedad de Alzheimer; CTL = Control; DCL-EA = Deterioro Cognitivo Leve debido a la Enfermedad de Alzheimer; DCL-Va = Deterioro Cognitivo Leve debido a patología vascular; DVa = Demencia Vascular; GC = Grosor Coroideo; OD: Ojo derecho; cuadrícula ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study chart.

## 5. RESULTADOS

Los resultados muestran que los aumentos del GC son más evidentes en los cuadrantes periféricos de la cuadrícula ETDRS, que en las regiones internas tal como muestra la (FIGURA 19). En relación con el aumento del GC entre los grupos con deterioro cognitivo, el grupo DVa muestra el mayor número de regiones con aumento significativo de GC vs el grupo CTL (n=8), seguido por DCL-EA (n=6), DCL-Va (n=5), y DTA (n= 1) (Consultar TABLA 14).

| REGIONES MEDICIÓN CUADRICULA ETDRS     | DCL-EA VS CTL | DCL-VA VS CTL | DVA VS CTL | DTA VS CTL |
|----------------------------------------|---------------|---------------|------------|------------|
| Central                                | No            | No            | No         | No         |
| Interno Inferior                       | No            | No            | Sí         | No         |
| Interno Nasal                          | Sí            | No            | Sí         | No         |
| Interno Superior                       | No            | No            | No         | No         |
| Interno Temporal                       | No            | No            | Sí         | No         |
| Externo Inferior                       | Sí            | Sí            | Sí         | Sí         |
| Externo Nasal                          | Sí            | Sí            | Sí         | No         |
| Externo Superior                       | No            | Sí            | No         | No         |
| Externo Temporal                       | Sí            | No            | Sí         | No         |
| Grosor Centro Foveal                   | No            | No            | No         | No         |
| Espesor Medio                          | Sí            | Sí            | Sí         | No         |
| Volumen Total                          | Sí            | Sí            | Sí         | No         |
| Frecuencia de aparición aumento del GC | 6             | 5             | 8          | 1          |

**TABLA 14:** Tabla representando los grupos que han mostrado aumento significativo del GC y en que mediciones.

Abreviaturas: DTA = Demencia tipo Enfermedad de Alzheimer; CTL = Grupo Control; DCL-EA = Deterioro Cognitivo Leve debido a la Enfermedad de Alzheimer; DCL-Va = Deterioro Cognitivo Leve debido a demencia vascular; DVa = Demencia Vascular. La significación se estableció en  $p < 0,05$ . Sí: indica un aumento significativo del GC. No: indica que no se observó un aumento significativo del GC.

### 5.3.2 ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE LAS MEDICIONES DEL GC SIN FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES COMO VARIABLES DE AJUSTE.

| ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE LAS MEDICIONES DEL GC SIN FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES COMO VARIABLES DE AJUSTE. |                        |              |      |         |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------|------|---------|------|
| Comparación de grupos diagnósticos                                                                                             | Variables dependientes | Coefficiente | t    | p       | Beta |
| CTL vs DCL-EA                                                                                                                  | Central                | 16.22        | 2.11 | 0.035*  | 0.07 |
|                                                                                                                                | i.Temporal             | 19.79        | 2.79 | 0.005*  | 0.09 |
|                                                                                                                                | i.Superior             | 17.63        | 2.38 | 0.018*  | 0.08 |
|                                                                                                                                | i.Nasal                | 26.88        | 3.46 | 0.001*  | 0.12 |
|                                                                                                                                | i.Inferior             | 20.47        | 2.81 | 0.005*  | 0.09 |
|                                                                                                                                | e.Temporal             | 19.48        | 2.96 | 0.003*  | 0.10 |
|                                                                                                                                | e.Superior             | 18.01        | 2.68 | 0.007*  | 0.09 |
|                                                                                                                                | e.Nasal                | 26.00        | 3.84 | <0.001* | 0.13 |
|                                                                                                                                | e.Inferior             | 21.86        | 3.34 | 0.001*  | 0.11 |
|                                                                                                                                | Espesor medio          | 21.28        | 3.42 | 0.001*  | 0.11 |
|                                                                                                                                | Grosor Centro Foveal   | 15.45        | 1.93 | 0.054   | 0.06 |
|                                                                                                                                | Volumen total          | 0.60         | 3.39 | 0.001*  | 0.11 |
| CTL vs DCL-Va                                                                                                                  | Central                | 14.70        | 1.59 | 0.112   | 0.05 |
|                                                                                                                                | i.Temporal             | 19.80        | 2.32 | 0.021*  | 0.07 |
|                                                                                                                                | i.Superior             | 17.78        | 1.99 | 0.046*  | 0.06 |
|                                                                                                                                | i.Nasal                | 21.44        | 2.29 | 0.022*  | 0.07 |
|                                                                                                                                | i.Inferior             | 18.59        | 2.12 | 0.034*  | 0.07 |
|                                                                                                                                | e.Temporal             | 19.75        | 2.50 | 0.013*  | 0.08 |
|                                                                                                                                | e.Superior             | 21.20        | 2.63 | 0.009*  | 0.08 |
|                                                                                                                                | e.Nasal                | 21.88        | 2.69 | 0.007*  | 0.08 |
|                                                                                                                                | e.Inferior             | 23.00        | 2.92 | 0.004*  | 0.09 |
|                                                                                                                                | Espesor medio          | 20.98        | 2.80 | 0.005*  | 0.09 |
|                                                                                                                                | Grosor Centro Foveal   | 14.75        | 1.53 | 0.126   | 0.05 |
|                                                                                                                                | Volumen total          | 0.59         | 2.77 | 0.006*  | 0.08 |
| CTL vs DTA                                                                                                                     | Central                | 9.25         | 1.26 | 0.208   | 0.06 |
|                                                                                                                                | i.Temporal             | 16.83        | 2.48 | 0.013   | 0.11 |
|                                                                                                                                | i.Superior             | 9.72         | 1.37 | 0.171   | 0.06 |
|                                                                                                                                | i.Nasal                | 14.79        | 1.99 | 0.047*  | 0.09 |
|                                                                                                                                | i.Inferior             | 13.97        | 2.00 | 0.045*  | 0.09 |

## 5. RESULTADOS

|            |                      |       |      |         |      |
|------------|----------------------|-------|------|---------|------|
| CTL vs DVa | e.Temporal           | 13.52 | 2.15 | 0.032*  | 0.09 |
|            | e.Superior           | 9.30  | 1.45 | 0.148   | 0.06 |
|            | e.Nasal              | 15.17 | 2.35 | 0.019*  | 0.10 |
|            | e.Inferior           | 18.72 | 2.99 | 0.003*  | 0.13 |
|            | Espesor medio        | 13.99 | 2.35 | 0.019*  | 0.10 |
|            | Grosor Centro Foveal | 9.39  | 1.23 | 0.220   | 0.05 |
|            | Volumen total        | 0.39  | 2.34 | 0.019*  | 0.10 |
|            | Central              | 23.53 | 2.27 | 0.023*  | 0.07 |
|            | i.Temporal           | 26.30 | 2.75 | 0.006*  | 0.09 |
|            | i.Superior           | 19.79 | 1.98 | 0.048*  | 0.06 |
|            | i.Nasal              | 33.28 | 3.18 | 0.002*  | 0.10 |
|            | i.Inferior           | 31.94 | 3.25 | 0.001*  | 0.10 |
|            | e.Temporal           | 25.22 | 2.85 | 0.005*  | 0.09 |
|            | e.Superior           | 18.19 | 2.01 | 0.045*  | 0.06 |
|            | e.Nasal              | 33.83 | 3.71 | <0.001* | 0.12 |
|            | e.Inferior           | 33.07 | 3.75 | <0.001* | 0.12 |
|            | Espesor medio        | 27.55 | 3.28 | 0.001*  | 0.10 |
|            | Grosor Centro Foveal | 23.83 | 2.21 | 0.027*  | 0.07 |
|            | Volumen total        | 0.78  | 3.28 | 0.001*  | 0.10 |

**TABLA 15:** Análisis de regresión multivariante de las mediciones del GC sin factores de riesgo cardiovasculares como variables de ajuste.

El análisis de regresión multivariante incluyó los siguientes factores de ajuste: edad, sexo, años de educación y calidad de la imagen. Abreviaturas: DTA = Demencia tipo Enfermedad de Alzheimer; CTL = Control; DCL-EA = Deterioro Cognitivo Leve debido a la Enfermedad de Alzheimer; DCL-Va = Deterioro Cognitivo Leve debido a demencia vascular; DVa = Demencia Vascular.

i.Temporal= radio interno (inner) de 3mm ETDRS Temporal  
i.Superior= radio interno (inner) de 3mm ETDRS Superior  
i.Nasal= radio interno (inner) de 3mm ETDRS Nasal  
i.Inferior= radio interno (inner) de 3mm ETDRS Inferior  
e.Temporal = radio externo (Outter) de 6mm ETDRS Temporal  
e.Superior = radio externo (Outter) de 6mm ETDRS Superior  
e.Nasal = radio externo de (Outter) 6mm ETDRS Nasal  
e.Inferior = radio externo de (Outter) 6mm ETDRS Inferior

En negrita,  $p < 0,05$ .) La significación se corrigió con Bonferroni para comparaciones múltiples ( $p < 0,004$  (\*) ).

---

### 5.3.2.1 INTERPRETACIÓN ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE LAS MEDICIONES DEL GC SIN FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES COMO VARIABLES DE AJUSTE

---

Se compararon dos análisis de regresión multivariante para las mediciones del GC. El primer análisis (**TABLA 13**) incluye FRCV como variables de ajuste. El segundo análisis (**TABLA 15**) se realizó sin considerar los FRCV como variables de ajuste. Las variables de ajuste comunes en ambos análisis fueron la edad, el sexo, los años de educación y la calidad de la imagen de OCT.

Al comparar ambos análisis observamos que en los resultados que incluyen los FRCV como factores de ajuste (**TABLA 13**), los coeficientes de regresión en las diferencias de GC entre grupos diagnósticos tienden a ser mayores. Esta tendencia se hace más evidente en la comparación entre DVa y el grupo CTL. Observamos que algunos grupos con deterioro cognitivo, como DTA y DCL-Va, presentan numerosos valores de GC que no son significativos en comparación con el grupo CTL en los análisis sin ajustar por FRCV (**TABLA 15**), mientras que en los análisis con ajuste por FRCV sí existían diferencias significativas.

Sin embargo, al ajustar por estos factores, sí se observan diferencias significativas. Esto sugiere que el ajuste por FRCV revela diferencias significativas en los coeficientes de regresión que no son evidentes en los análisis no ajustados, destacando la importancia de considerar estos factores en el estudio del GC del deterioro cognitivo.

### 5.3.3 ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE LAS DIFERENCIAS DEL GC BRUTOS (NO AJUSTADO) Y AJUSTADO ENTRE LOS GRUPOS DIAGNÓSTICOS

| DIFERENCIAS DEL GC BRUTO (U NO AJUSTADO) Y AJUSTADO POR FRCV ENTRE LOS GRUPOS DIAGNÓSTICOS |        |       |                     |                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|---------------------|-----------------------|
| Grupo (n)                                                                                  | Media  | DE/SD | Media <sup>aa</sup> | EEM/SEM <sup>aa</sup> |
| Central                                                                                    |        |       |                     |                       |
| CTL (n=301)                                                                                | 222.58 | 84.04 | 177.25              | 5.63                  |
| DCL-EA (n=196)                                                                             | 196.52 | 78.01 | 193.69              | 5.45                  |
| DCL-Va (n=112)                                                                             | 189.68 | 84.63 | 194.94              | 7.37                  |
| DTA (n=578)                                                                                | 168.03 | 79.00 | 187.00              | 3.51                  |
| DVa (n=93)                                                                                 | 176.61 | 82.26 | 205.04              | 8.35                  |
| i.Temporal                                                                                 |        |       |                     |                       |
| CTL (n=301)                                                                                | 214.28 | 80.46 | 169.03              | 5.19                  |
| DCL-EA (n=196)                                                                             | 191.38 | 68.00 | 189.08              | 5.02                  |
| DCL-Va (n=112)                                                                             | 185.91 | 80.54 | 191.02              | 6.80                  |
| DTA (n=578)                                                                                | 167.59 | 74.58 | 186.51              | 3.23                  |
| DVa (n=93)                                                                                 | 170.97 | 71.26 | 198.53              | 7.70                  |
| i.Superior                                                                                 |        |       |                     |                       |
| CTL (n=301)                                                                                | 228.44 | 78.72 | 184.09              | 5.42                  |
| DCL-EA (n=196)                                                                             | 204.80 | 75.79 | 201.98              | 5.25                  |
| DCL-Va (n=112)                                                                             | 199.94 | 79.06 | 205.67              | 7.10                  |
| DTA (n=578)                                                                                | 176.12 | 78.81 | 194.42              | 3.38                  |
| DVa (n=93)                                                                                 | 180.41 | 77.03 | 209.27              | 8.04                  |
| i.Nasal                                                                                    |        |       |                     |                       |
| CTL (n=301)                                                                                | 202.75 | 83.72 | 156.91              | 5.69                  |
| DCL-EA (n=196)                                                                             | 186.79 | 84.62 | 184.08              | 5.51                  |
| DCL-Va (n=112)                                                                             | 175.98 | 78.14 | 181.83              | 7.45                  |
| DTA(n=578)                                                                                 | 153.26 | 79.02 | 172.23              | 3.54                  |

## 5. RESULTADOS

|                |        |       |        |      |
|----------------|--------|-------|--------|------|
| DVa (n=93)     | 165.60 | 88.73 | 194.76 | 8.44 |
| i.Inferior     |        |       |        |      |
| CTL (n=301)    | 205.74 | 81.29 | 157.96 | 5.34 |
| DCL-EA (n=196) | 181.82 | 75.47 | 178.71 | 5.17 |
| DCL-Va (n=112) | 173.94 | 83.35 | 178.98 | 6.99 |
| DTA (n=578)    | 152.10 | 74.46 | 172.50 | 3.33 |
| DVa (n=93)     | 164.76 | 80.76 | 193.15 | 7.92 |
| e.Temporal     |        |       |        |      |
| CTL (n=301)    | 205.26 | 72.99 | 164.57 | 4.81 |
| DCL-EA (n=196) | 185.64 | 64.57 | 184.21 | 4.65 |
| DCL-Va (n=112) | 180.83 | 74.24 | 185.84 | 6.29 |
| DTA (n=578)    | 161.83 | 68.93 | 178.52 | 3.00 |
| DVa (n=93)     | 167.38 | 66.01 | 192.32 | 7.13 |
| e.Superior     |        |       |        |      |
| CTL (n=301)    | 220.49 | 71.63 | 178.24 | 4.91 |
| DCL-EA (n=196) | 199.18 | 67.16 | 196.42 | 4.75 |
| DCL-Va (n=112) | 197.66 | 72.93 | 203.18 | 6.43 |
| DTA (n=578)    | 170.77 | 73.34 | 188.23 | 3.06 |
| DVa (n=93)     | 174.11 | 66.43 | 201.53 | 7.28 |
| e.Nasal        |        |       |        |      |
| CTL (n=301)    | 160.35 | 75.39 | 120.99 | 4.95 |
| DCL-EA (n=196) | 149.85 | 74.53 | 147.08 | 4.79 |
| DCL-Va (n=112) | 141.16 | 70.36 | 145.39 | 6.48 |
| DTA (n=578)    | 119.88 | 67.00 | 136.59 | 3.09 |
| DVa (n=93)     | 133.88 | 74.12 | 158.16 | 7.34 |
| e.Inferior     |        |       |        |      |
| CTL (n=301)    | 184.21 | 72.08 | 138.14 | 4.80 |
| DCL-EA (n=196) | 163.63 | 70.09 | 160.53 | 4.64 |
| DCL-Va (n=112) | 158.76 | 77.65 | 162.84 | 6.28 |
| DTA (n=578)    | 137.36 | 67.67 | 157.41 | 2.99 |
| DVa (n=93)     | 147.47 | 71.72 | 173.58 | 7.11 |
| Espesor medio  |        |       |        |      |
| CTL (n=301)    | 197.91 | 69.70 | 154.81 | 4.56 |

## 5. RESULTADOS

|                      |        |       |        |      |
|----------------------|--------|-------|--------|------|
| DCL-EA (n=196)       | 178.92 | 65.18 | 176.35 | 4.41 |
| DCL-Va (n=112)       | 173.39 | 70.92 | 178.34 | 5.97 |
| DTA (n=578)          | 151.24 | 65.60 | 169.35 | 2.84 |
| DVa (n=93)           | 159.53 | 65.88 | 185.90 | 6.76 |
| Grosor Centro Foveal |        |       |        |      |
| CTL (n=301)          | 224.56 | 87.90 | 178.64 | 5.86 |
| DCL-EA (n=196)       | 197.20 | 80.67 | 194.38 | 5.68 |
| DCL-Va (n=112)       | 191.11 | 88.43 | 196.49 | 7.68 |
| DTA (n=578)          | 169.36 | 81.27 | 188.56 | 3.65 |
| DVa (n=93)           | 178.00 | 86.95 | 206.77 | 8.70 |
| Volumen total        |        |       |        |      |
| CTL (n=301)          | 5.60   | 1.97  | 4.38   | 0.13 |
| DCL-EA (n=196)       | 5.06   | 1.84  | 4.98   | 0.12 |
| DCL-Va (n=112)       | 4.90   | 2.01  | 5.04   | 0.17 |
| DTA (n=578)          | 4.28   | 1.86  | 4.79   | 0.08 |
| DVa (n=93)           | 4.51   | 1.86  | 5.26   | 0.19 |

**TABLA 16:** Diferencias del GC bruta (u no ajustadas) y ajustada entre los grupos diagnóstico

aa = después de ajustar por los siguientes factores: edad, sexo, años de educación, hipertensión, diabetes mellitus, Cardiopatía, EPOC, Ictus, tabaquismo y calidad de imagen de OCT, mediante un análisis de regresión multivariante.

Abreviaturas: DTA = Demencia tipo Enfermedad de Alzheimer; CTL= Grupo Control & Quejas Subjetivas; DCL- EA = Deterioro Cognitivo Leve debido a la Enfermedad de Alzheimer; DCL-Va = Deterioro Cognitivo Leve debido a patología vascular; DVa = Demencia Vascular.

DE/SD = Desviación Estándar / Standard Deviation; EEM/SEM = error estándar de la media / Standard Error of the Mean.

Se muestran las medias del GC bruta (u antes de ajuste) y ajustada, la desviación estándar (DE) y el error estándar de la media (EEM). La dispersión se muestra como EEM. La significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

- i.Temporal= radio interno (inner) de 3mm ETDRS Temporal
- i.Superior= radio interno (inner) de 3mm ETDRS Superior
- i.Nasal= radio interno (inner) de 3mm ETDRS Nasal
- i.Inferior= radio interno (inner) de 3mm ETDRS Inferior
- e.Temporal = radio externo (Outter) de 6mm ETDRS Temporal
- e.Superior = radio externo (Outter) de 6mm ETDRS Superior
- e.Nasal = radio externo de (Outter) 6mm ETDRS Nasal
- e.Inferior = radio externo de (Outter) 6mm ETDRS Inferior

### 5.3.3.1 INTERPRETACIÓN DIFERENCIAS DEL GC BRUTA (U NO AJUSTADAS) Y AJUSTADA ENTRE LOS GRUPOS DIAGNÓSTICOS

Se compararon dos análisis de regresión multivariante para las mediciones del GC. El primer análisis (**TABLA 13**) incluye como variables de ajuste: edad, sexo, educación, hipertensión, diabetes mellitus, cardiopatías, EPOC, ictus, tabaquismo y calidad de la imagen de OCT. El segundo análisis (**TABLA 16**) se realizó sin considerar ninguna variable de ajuste.

Al comparar ambos análisis se observan variaciones entre las mediciones del GC crudas/brutas u no ajustadas (**TABLA 16**) y las ajustadas por variables (**TABLA 13**) en los distintos grupos diagnósticos y regiones oculares. Tomando como ejemplo la región “Central”, el grupo CTL presenta un GC medio no ajustado de 222.58, que disminuye a 177.25 tras el ajuste por covariables. En contraposición, el grupo DVa muestra un GC medio bruto de 176.61 en la misma región, que se incrementa a 205.04 después de los ajustes. Este patrón indica que el GC ajustado del grupo DVa es superior al GC bruto en la región “Central” una vez se consideran factores demográficos, FRCV y calidad de imagen de OCT. Variaciones similares se aprecian en otras mediciones, lo que demuestra que los ajustes por covariables modifican el resultado de las mediciones del GC.

En conclusión, los datos de la **tabla 16** y **tabla 13** evidencian las diferencias del GC entre los distintos grupos diagnósticos y el impacto que tienen las covariables en los valores ajustados del GC.

### 5.3.4 ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE LA INTERACCIÓN DEL SEXO Y EL DIAGNÓSTICO EN LA PREDICCIÓN DE LAS MEDICIONES DEL GROSOR COROIDEO

| ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE LA INTERACCIÓN DEL SEXO Y EL DIAGNÓSTICO EN LA PREDICCIÓN DE LAS MEDICIONES DEL GROSOR COROIDEO. |                        |              |       |        |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------|-------|--------|-------|
| Comparación de grupos diagnósticos                                                                                                      | Variables dependientes | Coefficiente | t     | p      | Beta  |
| CTL vs DCL-EA                                                                                                                           | Central                | -21.31       | -1.52 | 0.129  | -0.07 |
|                                                                                                                                         | i.Temporal             | -14.95       | -1.16 | 0.248  | -0.05 |
|                                                                                                                                         | i.Superior             | -28.52       | -2.11 | 0.035* | -0.09 |
|                                                                                                                                         | i.Nasal                | -19.38       | -1.37 | 0.172  | -0.06 |
|                                                                                                                                         | i.Inferior             | -19.49       | -1.46 | 0.144  | -0.06 |
|                                                                                                                                         | e.Temporal             | -19.16       | -1.60 | 0.110  | -0.07 |
|                                                                                                                                         | e.Superior             | -26.79       | -2.19 | 0.029* | -0.10 |
|                                                                                                                                         | e.Nasal                | -14.64       | -1.19 | 0.236  | -0.05 |
|                                                                                                                                         | e.Inferior             | -11.05       | -0.92 | 0.356  | -0.04 |
|                                                                                                                                         | Espesor medio          | -18.57       | -1.63 | 0.103  | -0.07 |
|                                                                                                                                         | Grosor Centro Foveal   | -23.76       | -1.63 | 0.104  | -0.07 |
|                                                                                                                                         | Volumen total          | -0.53        | -1.63 | 0.102  | -0.07 |
| CTL vs DCL-Va                                                                                                                           | Central                | -19.45       | -1.15 | 0.251  | -0.05 |
|                                                                                                                                         | i.Temporal             | -28.89       | -1.85 | 0.065  | -0.08 |
|                                                                                                                                         | i.Superior             | -11.96       | -0.73 | 0.463  | -0.03 |
|                                                                                                                                         | i.Nasal                | -11.22       | -0.66 | 0.512  | -0.03 |
|                                                                                                                                         | i.Inferior             | -26.65       | -1.66 | 0.097  | -0.07 |
|                                                                                                                                         | e.Temporal             | -30.24       | -2.09 | 0.037* | -0.09 |
|                                                                                                                                         | e.Superior             | -6.30        | -0.43 | 0.669  | -0.02 |
|                                                                                                                                         | e.Nasal                | -10.26       | -0.69 | 0.491  | -0.03 |
|                                                                                                                                         | e.Inferior             | -23.41       | -1.62 | 0.105  | -0.07 |
|                                                                                                                                         | Espesor medio          | -17.97       | -1.31 | 0.190  | -0.05 |
|                                                                                                                                         | Grosor Centro Foveal   | -21.73       | -1.23 | 0.218  | -0.05 |
|                                                                                                                                         | Volumen total          | -0.51        | -1.32 | 0.189  | -0.05 |
| CTL vs DTA                                                                                                                              | Central                | -4.01        | -0.35 | 0.726  | -0.02 |
|                                                                                                                                         | i.Temporal             | -6.84        | -0.65 | 0.518  | -0.04 |
|                                                                                                                                         | i.Superior             | -6.57        | -0.60 | 0.552  | -0.04 |
|                                                                                                                                         | i.Nasal                | -8.20        | -0.71 | 0.479  | -0.05 |
|                                                                                                                                         | i.Inferior             | -10.22       | -0.94 | 0.347  | -0.06 |
|                                                                                                                                         | e.Temporal             | -14.63       | -1.50 | 0.135  | -0.10 |
|                                                                                                                                         | e.Superior             | -9.38        | -0.94 | 0.348  | -0.06 |
|                                                                                                                                         | e.Nasal                | -5.31        | -0.53 | 0.599  | -0.03 |
|                                                                                                                                         | e.Inferior             | -14.58       | -1.49 | 0.136  | -0.09 |
|                                                                                                                                         | Espesor medio          | -9.89        | -1.07 | 0.287  | -0.07 |

## 5. RESULTADOS

|            |                      |       |       |       |       |
|------------|----------------------|-------|-------|-------|-------|
| CTL vs DVa | Grosor Centro Foveal | -4.54 | -0.38 | 0.704 | -0.02 |
|            | Volumen total        | -0.29 | -1.09 | 0.278 | -0.07 |
|            | Central              | 11.90 | 0.65  | 0.514 | 0.03  |
|            | i.Temporal           | -2.53 | -0.15 | 0.881 | -0.01 |
|            | i.Superior           | 11.97 | 0.68  | 0.496 | 0.03  |
|            | i.Nasal              | 15.53 | 0.84  | 0.400 | 0.04  |
|            | i.Inferior           | 0.13  | 0.01  | 0.994 | 0.01  |
|            | e.Temporal           | -1.92 | -0.12 | 0.902 | -0.01 |
|            | e.Superior           | 14.12 | 0.89  | 0.375 | 0.04  |
|            | e.Nasal              | 13.79 | 0.86  | 0.391 | 0.04  |
|            | e.Inferior           | -6.73 | -0.43 | 0.665 | -0.02 |
|            | Espesor medio        | 5.34  | 0.36  | 0.718 | 0.02  |
|            | Grosor Centro Foveal | 13.37 | 0.70  | 0.482 | 0.03  |
|            | Volumen total        | 0.15  | 0.36  | 0.717 | 0.02  |

**TABLA 17:** Análisis de regresión multivariante de la interacción del sexo y el diagnóstico en la predicción de las mediciones del GC.

Abreviaturas: DTA = Demencia tipo Enfermedad de Alzheimer; CTL = Control; DCL-EA = Deterioro Cognitivo Leve debido a la Enfermedad de Alzheimer; DCL-Va = Deterioro Cognitivo Leve debido a patología vascular; DVa = Demencia Vascular. La significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

*i.Temporal*= radio interno (inner) de 3mm ETDRS Temporal  
*i.Superior*= radio interno (inner) de 3mm ETDRS Superior  
*i.Nasal*= radio interno (inner) de 3mm ETDRS Nasal  
*i.Inferior*= radio interno (inner) de 3mm ETDRS Inferior  
*e.Temporal* = radio externo (Outter) de 6mm ETDRS Temporal  
*e.Superior* = radio externo (Outter) de 6mm ETDRS Superior  
*e.Nasal* = radio externo de (Outter) 6mm ETDRS Nasal  
*e.Inferior* = radio externo de (Outter) 6mm ETDRS Inferior

La significación se corrigió con Bonferroni para comparaciones múltiples ( $p < 0,004$ ).

### 5.3.4.1 INTERPRETACIÓN ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE LA INTERACCIÓN DEL SEXO Y EL DIAGNÓSTICO EN LA PREDICCIÓN DE LAS MEDICIONES DEL GROSOR COROIDEO

La interacción del sexo con el diagnóstico no ejerce una influencia destacable en las diferencias de GC entre grupos diagnósticos ajustado por factores demográficos, FRCV y calidad de imagen de la OCT, a nivel general (**TABLA 17**). No obstante, un análisis más detallado revela que en comparaciones específicas, como entre el grupo control (CTL) y el grupo DCL-EA, emergen diferencias estadísticas significativas en el GC en regiones particulares: la zona

## 5. RESULTADOS

i.Superior (p 0.035) y e.Superior (0.029). Sin embargo, tales diferencias no son consistentes en las mismas regiones en comparación con otros grupos diagnósticos, indicando la ausencia de un patrón definido en estos resultados. Esto nos lleva a concluir que la variabilidad del GC entre los diferentes grupos diagnósticos no se ve sustancialmente afectada por el factor sexo.

### 5.3.5 ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE LAS MEDICIONES DEL GROSOR COROIDEO EXCLUYENDO CASOS EXTREMOS U OUTLIERS

| ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE LAS MEDICIONES DEL GROSOR COROIDEO EXCLUYENDO CASOS EXTREMOS U OUTLIERS. |                               |             |        |         |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------|--------|---------|-------|
| COVARIABLES                                                                                                     | VARIABLES DEPENDIENTES        | COEFICIENTE | t      | p       | BETA  |
| Sexo                                                                                                            | Central (n=1278)              | 4.18        | 0.88   | 0.381   | 0.02  |
|                                                                                                                 | i.Temporal (n=1277)           | 7.54        | 1.72   | 0.086   | 0.05  |
|                                                                                                                 | i.Superior (n=1279)           | 4.76        | 1.04   | 0.300   | 0.03  |
|                                                                                                                 | i.Nasal (n=1278)              | 4.20        | 0.88   | 0.379   | 0.02  |
|                                                                                                                 | i.Inferior (n=1278)           | 1.85        | 0.41   | 0.683   | 0.01  |
|                                                                                                                 | e.Temporal (n=1272)           | 11.11       | 2.85   | 0.004   | 0.08  |
|                                                                                                                 | e.Superior (n=1279)           | 5.40        | 1.30   | 0.196   | 0.04  |
|                                                                                                                 | e.Nasal (n=1272)              | 0.78        | 0.19   | 0.851   | 0.01  |
|                                                                                                                 | e.Inferior (n=1275)           | -1.53       | -0.38  | 0.705   | -0.01 |
|                                                                                                                 | Espesor medio (n=1277)        | 3.91        | 1.01   | 0.310   | 0.03  |
|                                                                                                                 | Grosor Centro Foveal (n=1277) | 3.39        | 0.69   | 0.492   | 0.02  |
|                                                                                                                 | Volumen total (n=1277)        | 0.11        | 0.97   | 0.330   | 0.03  |
| Edad                                                                                                            | Central (n=1278)              | -4.27       | -13.61 | <0.001* | -0.47 |
|                                                                                                                 | i.Temporal (n=1277)           | -4.14       | -14.32 | <0.001* | -0.49 |
|                                                                                                                 | i.Superior (n=1279)           | -4.31       | -14.30 | <0.001* | -0.49 |
|                                                                                                                 | i.Nasal (n=1278)              | -4.35       | -13.87 | <0.001* | -0.48 |
|                                                                                                                 | i.Inferior (n=1278)           | -4.31       | -14.49 | <0.001* | -0.49 |
|                                                                                                                 | e.Temporal (n=1272)           | -3.55       | -13.84 | <0.001* | -0.47 |
|                                                                                                                 | e.Superior (n=1279)           | -4.11       | -15.00 | <0.001* | -0.51 |
|                                                                                                                 | e.Nasal (n=1272)              | -3.61       | -13.27 | <0.001* | -0.47 |
|                                                                                                                 | e.Inferior (n=1275)           | -3.96       | -14.91 | <0.001* | -0.51 |
|                                                                                                                 | Espesor medio (n=1277)        | -3.96       | -15.65 | <0.001* | -0.53 |
|                                                                                                                 | Grosor Centro Foveal (n=1277) | -4.31       | -13.28 | <0.001* | -0.46 |
|                                                                                                                 | Volumen total (n=1277)        | -0.11       | -15.66 | <0.001* | -0.53 |
| Educación                                                                                                       | Central (n=1278)              | 0.38        | 0.72   | 0.473   | 0.02  |
|                                                                                                                 | i.Temporal (n=1277)           | 0.46        | 0.94   | 0.348   | 0.03  |
|                                                                                                                 | i.Superior (n=1279)           | 0.04        | 0.09   | 0.930   | 0.01  |
|                                                                                                                 | i.Nasal (n=1278)              | 0.32        | 0.61   | 0.542   | 0.02  |
|                                                                                                                 | i.Inferior (n=1278)           | 0.93        | 1.85   | 0.064   | 0.06  |
|                                                                                                                 | e.Temporal (n=1272)           | 0.69        | 1.59   | 0.112   | 0.05  |
|                                                                                                                 | e.Superior (n=1279)           | -0.02       | -0.04  | 0.970   | -0.01 |

## 5. RESULTADOS

|                   |                               |        |       |              |       |
|-------------------|-------------------------------|--------|-------|--------------|-------|
|                   | e.Nasal (n=1272)              | 0.12   | 0.26  | 0.794        | 0.01  |
|                   | e.Inferior (n=1275)           | 0.99   | 2.22  | 0.027        | 0.07  |
|                   | Espesor medio (n=1277)        | 0.52   | 1.23  | 0.221        | 0.04  |
|                   | Grosor Centro Foveal (n=1277) | 0.41   | 0.76  | 0.450        | 0.02  |
|                   | Volumen total (n=1277)        | 0.01   | 1.18  | 0.240        | 0.04  |
| Hipertensión      | Central (n=1278)              | -1.14  | -0.25 | 0.806        | -0.01 |
|                   | i.Temporal (n=1277)           | -5.47  | -1.28 | 0.200        | -0.04 |
|                   | i.Superior (n=1279)           | -2.09  | -0.47 | 0.639        | -0.01 |
|                   | i.Nasal (n=1278)              | -0.49  | -0.11 | 0.916        | -0.01 |
|                   | i.Inferior (n=1278)           | -2.56  | -0.58 | 0.559        | -0.02 |
|                   | e.Temporal (n=1272)           | -4.02  | -1.06 | 0.289        | -0.03 |
|                   | e.Superior (n=1279)           | -1.37  | -0.34 | 0.735        | -0.01 |
|                   | e.Nasal (n=1272)              | -0.72  | -0.18 | 0.857        | -0.01 |
|                   | e.Inferior (n=1275)           | -2.49  | -0.64 | 0.525        | -0.02 |
|                   | Espesor medio (n=1277)        | -2.29  | -0.61 | 0.540        | -0.02 |
|                   | Grosor Centro Foveal (n=1277) | -1.71  | -0.36 | 0.721        | -0.01 |
|                   | Volumen total (n=1277)        | -0.06  | -0.60 | 0.549        | -0.02 |
| Diabetes mellitus | Central (n=1278)              | -10.28 | -1.71 | 0.088        | -0.05 |
|                   | i.Temporal (n=1277)           | -7.60  | -1.37 | 0.170        | -0.04 |
|                   | i.Superior (n=1279)           | -11.35 | -1.96 | <u>0.050</u> | -0.05 |
|                   | i.Nasal (n=1278)              | -8.45  | -1.40 | 0.161        | -0.04 |
|                   | i.Inferior (n=1278)           | -6.87  | -1.20 | 0.229        | -0.03 |
|                   | e.Temporal (n=1272)           | -9.76  | -1.98 | 0.047        | -0.05 |
|                   | e.Superior (n=1279)           | -11.86 | -2.25 | 0.024        | -0.06 |
|                   | e.Nasal (n=1272)              | -9.79  | -1.88 | <u>0.060</u> | -0.05 |
|                   | e.Inferior (n=1275)           | -5.30  | -1.04 | 0.297        | -0.03 |
|                   | Espesor medio (n=1277)        | -9.34  | -1.92 | <u>0.055</u> | -0.05 |
|                   | Grosor Centro Foveal (n=1277) | -8.14  | -1.31 | 0.191        | -0.03 |
|                   | Volumen total (n=1277)        | -0.27  | -1.96 | <u>0.051</u> | -0.05 |
| Cardiopatías      | Central (n=1278)              | 1.19   | 0.22  | 0.825        | 0.01  |
|                   | i.Temporal (n=1277)           | 1.88   | 0.38  | 0.704        | 0.01  |
|                   | i.Superior (n=1279)           | 1.16   | 0.23  | 0.822        | 0.01  |
|                   | i.Nasal (n=1278)              | -2.44  | -0.45 | 0.650        | -0.01 |
|                   | i.Inferior (n=1278)           | 0.69   | 0.14  | 0.892        | 0.01  |
|                   | e.Temporal (n=1272)           | -0.80  | -0.18 | 0.855        | -0.01 |
|                   | e.Superior (n=1279)           | -3.01  | -0.64 | 0.521        | -0.02 |
|                   | e.Nasal (n=1272)              | -0.68  | -0.15 | 0.884        | -0.01 |
|                   | e.Inferior (n=1275)           | -1.03  | -0.23 | 0.820        | -0.01 |
|                   | Espesor medio (n=1277)        | -0.61  | -0.14 | 0.889        | -0.01 |
|                   | Grosor Centro Foveal (n=1277) | 2.13   | 0.38  | 0.701        | 0.01  |
|                   | Volumen total (n=1277)        | -0.02  | -0.12 | 0.901        | -0.01 |
| EPOC              | Central (n=1278)              | -2.70  | -0.38 | 0.701        | -0.01 |
|                   | i.Temporal (n=1277)           | 1.26   | 0.19  | 0.846        | 0.01  |
|                   | i.Superior (n=1279)           | -0.45  | -0.07 | 0.947        | -0.01 |
|                   | i.Nasal (n=1278)              | -2.39  | -0.34 | 0.734        | -0.01 |
|                   | i.Inferior (n=1278)           | -1.86  | -0.28 | 0.780        | -0.01 |
|                   | e.Temporal (n=1272)           | -0.81  | -0.14 | 0.889        | -0.01 |
|                   | e.Superior (n=1279)           | 1.99   | 0.32  | 0.747        | 0.01  |
|                   | e.Nasal (n=1272)              | -2.49  | -0.41 | 0.684        | -0.01 |

## 5. RESULTADOS

|                                              |                               |       |       |              |       |
|----------------------------------------------|-------------------------------|-------|-------|--------------|-------|
|                                              | e.Inferior (n=1275)           | -1.21 | -0.20 | 0.840        | -0.01 |
|                                              | Espesor medio (n=1277)        | -0.60 | -0.11 | 0.916        | -0.01 |
|                                              | Grosor Centro Foveal (n=1277) | -4.17 | -0.57 | 0.568        | -0.01 |
|                                              | Volumen total (n=1277)        | -0.01 | -0.06 | 0.952        | -0.01 |
| Ictus                                        | Central (n=1278)              | -4.95 | -0.66 | 0.513        | -0.02 |
|                                              | i.Temporal (n=1277)           | -2.98 | -0.43 | 0.669        | -0.01 |
|                                              | i.Superior (n=1279)           | -7.00 | -0.96 | 0.336        | -0.03 |
|                                              | i.Nasal (n=1278)              | -3.99 | -0.53 | 0.599        | -0.01 |
|                                              | i.Inferior (n=1278)           | -3.28 | -0.46 | 0.648        | -0.01 |
|                                              | e.Temporal (n=1272)           | -0.50 | -0.08 | 0.936        | -0.01 |
|                                              | e.Superior (n=1279)           | -6.10 | -0.92 | 0.357        | -0.02 |
|                                              | e.Nasal (n=1272)              | -0.35 | -0.05 | 0.957        | -0.01 |
|                                              | e.Inferior (n=1275)           | -0.55 | -0.09 | 0.932        | -0.01 |
|                                              | Espesor medio (n=1277)        | -2.37 | -0.39 | 0.698        | -0.01 |
|                                              | Grosor Centro Foveal (n=1277) | -4.84 | -0.62 | 0.536        | -0.02 |
|                                              | Volumen total (n=1277)        | -0.07 | -0.39 | 0.694        | -0.01 |
| Tabaquismo                                   | Central (n=1278)              | -1.02 | -0.11 | 0.911        | -0.01 |
|                                              | i.Temporal (n=1277)           | 5.47  | 0.66  | 0.509        | 0.02  |
|                                              | i.Superior (n=1279)           | -0.18 | -0.02 | 0.983        | -0.01 |
|                                              | i.Nasal (n=1278)              | -0.57 | -0.06 | 0.950        | -0.01 |
|                                              | i.Inferior (n=1278)           | 3.14  | 0.37  | 0.713        | 0.01  |
|                                              | e.Temporal (n=1272)           | 4.45  | 0.60  | 0.547        | 0.02  |
|                                              | e.Superior (n=1279)           | -3.53 | -0.45 | 0.655        | -0.01 |
|                                              | e.Nasal (n=1272)              | -1.89 | -0.24 | 0.808        | -0.01 |
|                                              | e.Inferior (n=1275)           | 6.20  | 0.81  | 0.416        | 0.02  |
|                                              | Espesor medio (n=1277)        | 2.72  | 0.37  | 0.708        | 0.01  |
|                                              | Grosor Centro Foveal (n=1277) | 2.20  | 0.24  | 0.813        | 0.01  |
|                                              | Volumen total (n=1277)        | 0.07  | 0.36  | 0.719        | 0.01  |
| Calidad de imagen de OCT                     | Central (n=1278)              | -0.51 | -2.05 | 0.041        | -0.05 |
|                                              | i.Temporal (n=1277)           | -0.52 | -2.24 | 0.025        | -0.06 |
|                                              | i.Superior (n=1279)           | -0.37 | -1.55 | 0.121        | -0.04 |
|                                              | i.Nasal (n=1278)              | -0.42 | -1.66 | <u>0.098</u> | -0.04 |
|                                              | i.Inferior (n=1278)           | -0.56 | -2.36 | 0.018        | -0.06 |
|                                              | e.Temporal (n=1272)           | -0.16 | -0.76 | <u>0.445</u> | -0.02 |
|                                              | e.Superior (n=1279)           | -0.39 | -1.77 | 0.076        | -0.05 |
|                                              | e.Nasal (n=1272)              | -0.45 | -2.08 | 0.037.       | -0.06 |
|                                              | e.Inferior (n=1275)           | -0.43 | -2.05 | 0.040.       | -0.05 |
|                                              | Espesor medio (n=1277)        | -0.44 | -2.16 | 0.031        | -0.06 |
|                                              | Grosor Centro Foveal (n=1277) | -0.47 | -1.81 | <u>0.071</u> | -0.05 |
|                                              | Volumen total (n=1277)        | -0.01 | -2.29 | 0.022        | -0.06 |
| Grupos diagnósticos:<br><br>CTL vs<br>DCL-EA | Central (n=1278)              | 15.61 | 2.03  | 0.043        | 0.07  |
|                                              | i.Temporal (n=1277)           | 19.98 | 2.82  | 0.005        | 0.09  |
|                                              | i.Superior (n=1279)           | 17.67 | 2.39  | 0.017        | 0.08  |
|                                              | i.Nasal (n=1278)              | 26.67 | 3.46  | 0.001*       | 0.12  |
|                                              | i.Inferior (n=1278)           | 20.74 | 2.84  | 0.005        | 0.09  |
|                                              | e.Temporal (n=1272)           | 20.19 | 3.21  | 0.001*       | 0.11  |
|                                              | e.Superior (n=1279)           | 18.53 | 2.75  | 0.006        | 0.09  |
|                                              | e.Nasal (n=1272)              | 23.07 | 3.44  | 0.001*       | 0.12  |
|                                              | e.Inferior (n=1275)           | 20.80 | 3.19  | 0.001*       | 0.10  |

## 5. RESULTADOS

|                                                  |                               |       |      |              |      |
|--------------------------------------------------|-------------------------------|-------|------|--------------|------|
|                                                  | Espesor medio (n=1277)        | 21.90 | 3.53 | < 0.001*     | 0.11 |
|                                                  | Grosor Centro Foveal (n=1277) | 15.60 | 1.96 | 0.050        | 0.07 |
|                                                  | Volumen total (n=1277)        | 0.62  | 3.50 | < 0.001*     | 0.11 |
| Grupos diagnósticos:<br><br><b>CTL vs DCL-Va</b> | Central (n=1278)              | 15.28 | 1.60 | 0.110        | 0.05 |
|                                                  | i.Temporal (n=1277)           | 19.60 | 2.22 | 0.027        | 0.07 |
|                                                  | i.Superior (n=1279)           | 21.04 | 2.30 | 0.022        | 0.08 |
|                                                  | i.Nasal (n=1278)              | 24.01 | 2.52 | 0.012        | 0.08 |
|                                                  | i.Inferior (n=1278)           | 20.71 | 2.29 | 0.022        | 0.07 |
|                                                  | e.Temporal (n=1272)           | 20.95 | 2.67 | 0.008        | 0.09 |
|                                                  | e.Superior (n=1279)           | 25.40 | 3.05 | 0.002*       | 0.10 |
|                                                  | e.Nasal (n=1272)              | 23.38 | 2.83 | 0.005        | 0.09 |
|                                                  | e.Inferior (n=1275)           | 22.31 | 2.76 | 0.006        | 0.09 |
|                                                  | Espesor medio (n=1277)        | 23.62 | 3.07 | 0.002*       | 0.10 |
|                                                  | Grosor Centro Foveal (n=1277) | 17.19 | 1.75 | 0.081        | 0.07 |
|                                                  | Volumen total (n=1277)        | 0.66  | 3.04 | 0.002*       | 0.10 |
| Grupos diagnósticos:<br><br><b>CTL vs DTA</b>    | Central (n=1278)              | 8.07  | 1.10 | 0.272        | 0.05 |
|                                                  | i.Temporal (n=1277)           | 16.77 | 2.48 | 0.013        | 0.11 |
|                                                  | i.Superior (n=1279)           | 10.29 | 1.46 | 0.146        | 0.06 |
|                                                  | i.Nasal (n=1278)              | 14.50 | 1.97 | 0.049        | 0.09 |
|                                                  | i.Inferior (n=1278)           | 13.80 | 1.98 | <u>0.048</u> | 0.09 |
|                                                  | e.Temporal (n=1272)           | 12.41 | 2.06 | 0.039        | 0.09 |
|                                                  | e.Superior (n=1279)           | 10.24 | 1.59 | 0.111        | 0.07 |
|                                                  | e.Nasal (n=1272)              | 14.16 | 2.23 | 0.026        | 0.10 |
|                                                  | e.Inferior (n=1275)           | 17.90 | 2.88 | 0.004*       | 0.12 |
|                                                  | Espesor medio (n=1277)        | 14.69 | 2.48 | 0.013        | 0.11 |
|                                                  | Grosor Centro Foveal (n=1277) | 9.11  | 1.20 | 0.231        | 0.05 |
|                                                  | Volumen total (n=1277)        | 0.41  | 2.47 | 0.014        | 0.11 |
| Grupos diagnósticos:<br><br><b>CTL vs DVa</b>    | Central (n=1278)              | 26.36 | 2.45 | 0.014        | 0.08 |
|                                                  | i.Temporal (n=1277)           | 28.53 | 2.88 | 0.004*       | 0.10 |
|                                                  | i.Superior (n=1279)           | 21.32 | 2.05 | 0.040        | 0.07 |
|                                                  | i.Nasal (n=1278)              | 32.61 | 3.02 | 0.003*       | 0.10 |
|                                                  | i.Inferior (n=1278)           | 34.62 | 3.40 | 0.001*       | 0.11 |
|                                                  | e.Temporal (n=1272)           | 25.37 | 2.88 | 0.004*       | 0.10 |
|                                                  | e.Superior (n=1279)           | 23.59 | 2.51 | 0.012        | 0.08 |
|                                                  | e.Nasal (n=1272)              | 32.19 | 3.45 | 0.001*       | 0.12 |
|                                                  | e.Inferior (n=1275)           | 31.03 | 3.40 | 0.001*       | 0.11 |
|                                                  | Espesor medio (n=1277)        | 28.46 | 3.27 | 0.001*       | 0.11 |
|                                                  | Grosor Centro Foveal (n=1277) | 23.41 | 2.10 | 0.036        | 0.07 |
|                                                  | Volumen total (n=1277)        | 0.80  | 3.26 | 0.001*       | 0.11 |

**TABLA 18:** Análisis de regresión multivariante de las mediciones del grosor coroideo excluyendo casos extremos u outliers.

El análisis de regresión multivariante incluyó los siguientes factores de ajuste: edad, sexo, años de educación, hipertensión, diabetes mellitus, Cardiopatía, EPOC, Ictus, tabaquismo y calidad de la imagen.

Abreviaturas: DTA = Demencia tipo Enfermedad de Alzheimer; CTL= Grupo Control & Quejas Subjetivas; DCL-EA = Deterioro Cognitivo Leve debido a la Enfermedad de Alzheimer; DCL-Va = Deterioro Cognitivo Leve debido a patología vascular; DVa = Demencia Vascular. En negrita,  $p < 0,05$ (\*). La significación se corrigió con Bonferroni para comparaciones múltiples ( $p < 0,004$ ).

*i.Temporal= radio interno (inner) de 3mm ETDRS Temporal*  
*i.Superior= radio interno (inner) de 3mm ETDRS Superior*  
*i.Nasal= radio interno (inner) de 3mm ETDRS Nasal*  
*i.Inferior= radio interno (inner) de 3mm ETDRS Inferior*  
*e.Temporal = radio externo (Outter) de 6mm ETDRS Temporal*  
*e.Superior = radio externo (Outter) de 6mm ETDRS Superior*  
*e.Nasal = radio externo de (Outter) 6mm ETDRS Nasal*  
*e.Inferior = radio externo de (Outter) 6mm ETDRS Inferior*

### 5.3.5.1 INTERPRETACIÓN ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE LAS MEDICIONES DEL GROSOR COROIDEO EXCLUYENDO CASOS EXTREMOS U OUTLIERS.

---

Los casos extremos u outliers son definidos como observaciones que se desvían de manera significativa del resto de la muestra ( $\pm 3$  DE de la media de GC) y se considera que pueden sesgar la estimación de parámetros. El número de casos outliers detectados fue diferente para cada región en la muestra estudio fueron: En la región Central se excluyeron  $n=2$ , mientras que en la i.Temporal se excluyeron  $n=3$ . En las regiones i.Superior  $n=1$ , i.Nasal  $n=2$  e i.Inferior  $n=2$  outliers. Las regiones externas mostraron una mayor variabilidad: se identificaron  $n=8$  outliers tanto en la e.Temporal como en la e.Nasal,  $n=1$  en la e.Superior, y  $n=5$  en la e.Inferior.

Se llevó a cabo un análisis de regresión multivariable en las comparaciones de GC entre grupos diagnósticos, excluyendo los casos extremos u outliers (**TABLA 18**), y comparándolos con los análisis previos que incluyen la muestra total (**TABLA 13**). Analizamos estas comparaciones para entender el impacto de los outliers en las medidas de GC y su efecto en diferentes variables.

Observamos que los outliers afectan de manera variable las mediciones del GC.

Podemos concluir que la exclusión de outliers en el análisis de regresión multivariante revela que estos valores extremos tienen un impacto significativo en las variables diabetes mellitus y calidad de imagen de OCT.

En la variable diabetes mellitus, los outliers tienen una influencia considerable en la asociación entre la diabetes mellitus y el GC, disminuyendo su significación estadística. Esto sugiere que

## 5. RESULTADOS

---

la presencia de outliers en los datos puede enmascarar relaciones verdaderas entre estas variables, haciendo que las asociaciones parezcan menos significativas de lo que realmente son.

Por otro lado, en la variable calidad de imagen de OCT, la exclusión de outliers afecta la significación en dos direcciones opuestas. En algunas regiones, la significación disminuye al excluir los outliers, mientras que en otras aumenta. Estos cambios indican que los outliers tienen una influencia considerable en la asociación entre la calidad de imagen y el GC, pudiendo enmascarar relaciones verdaderas en algunas áreas y destacar asociaciones en otras.

Sin embargo, en el resto de las variables (hipertensión arterial, edad, educación, cardiopatías, EPOC, ictus y tabaquismo), así como en la comparativa entre los cuatro grupos diagnósticos (CTL vs DCL-Va, CTL vs DCL-EA, CTL vs DTA, CTL vs DVa), las significaciones observadas se mantuvieron constantes. Esto subraya la robustez de las asociaciones encontradas entre el GC, las variables estudiadas y los diferentes grupos diagnósticos, independientemente de la presencia de outliers.

Este análisis destaca la importancia de manejar adecuadamente los outliers en estudios estadísticos para obtener resultados más precisos y fiables. La identificación y exclusión de estos valores extremos puede mejorar la claridad de las asociaciones y asegurar que los resultados reflejen verdaderamente las relaciones subyacentes en los datos.

### 5.3.6 ANÁLISIS DE LA CORRELACIÓN PARCIAL DE LAS MEDICIONES DEL GC CON LAS PUNTUACIONES DEL MMSE

| CORRELACIÓN PARCIAL DE LAS MEDICIONES DEL GC CON LAS PUNTUACIONES DEL MMSE |                      |       |       |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------|-------|
| Grupos                                                                     | Variable             | r     | p     |
| Muestra completa (n=1280)                                                  | Central              | 0.04  | 0.184 |
|                                                                            | i.Temporal           | 0.03  | 0.310 |
|                                                                            | i.Superior           | 0.03  | 0.375 |
|                                                                            | i.Nasal              | 0.03  | 0.318 |
|                                                                            | i.Inferior           | 0.03  | 0.254 |
|                                                                            | e.Temporal           | 0.03  | 0.299 |
|                                                                            | e.Superior           | 0.03  | 0.277 |
|                                                                            | e.Nasal              | 0.03  | 0.294 |
|                                                                            | e.Inferior           | 0.03  | 0.315 |
|                                                                            | Espesor medio        | -0.04 | 0.209 |
|                                                                            | Grosor Centro Foveal | -0.02 | 0.575 |
|                                                                            | Volumen total        | -0.03 | 0.339 |
| CTL (n=301)                                                                | Central              | 0.02  | 0.764 |
|                                                                            | i.Temporal           | 0.02  | 0.699 |
|                                                                            | i.Superior           | 0.02  | 0.741 |
|                                                                            | i.Nasal              | 0.03  | 0.665 |
|                                                                            | i.Inferior           | 0.01  | 0.806 |
|                                                                            | e.Temporal           | 0.02  | 0.712 |
|                                                                            | e.Superior           | 0.02  | 0.714 |
|                                                                            | e.Nasal              | 0.02  | 0.743 |
|                                                                            | e.Inferior           | 0.02  | 0.712 |
|                                                                            | Espesor medio        | -0.01 | 0.928 |
|                                                                            | Grosor Centro Foveal | -0.01 | 0.918 |
|                                                                            | Volumen total        | -0.03 | 0.584 |
| DCL-EA (n=196)                                                             | Central              | -0.07 | 0.365 |
|                                                                            | i.Temporal           | 0.01  | 0.978 |
|                                                                            | i.Superior           | 0.01  | 0.889 |
|                                                                            | i.Nasal              | -0.01 | 0.947 |
|                                                                            | i.Inferior           | 0.04  | 0.624 |
|                                                                            | e.Temporal           | 0.01  | 0.988 |
|                                                                            | e.Superior           | 0.01  | 1.000 |
|                                                                            | e.Nasal              | 0.01  | 0.972 |
|                                                                            | e.Inferior           | -0.01 | 0.971 |
|                                                                            | Espesor medio        | 0.12  | 0.126 |
|                                                                            | Grosor Centro Foveal | 0.10  | 0.208 |
|                                                                            | Volumen total        | -0.04 | 0.625 |
| DCL-Va (n=112)                                                             | Central              | -0.02 | 0.846 |
|                                                                            | i.Temporal           | -0.02 | 0.886 |
|                                                                            | i.Superior           | -0.01 | 0.982 |
|                                                                            | i.Nasal              | -0.02 | 0.856 |

## 5. RESULTADOS

|             |                      |       |       |
|-------------|----------------------|-------|-------|
|             | i.Inferior           | -0.02 | 0.863 |
|             | e.Temporal           | -0.02 | 0.849 |
|             | e.Superior           | -0.02 | 0.868 |
|             | e.Nasal              | -0.02 | 0.874 |
|             | e.Inferior           | -0.02 | 0.859 |
|             | Espesor medio        | 0.17  | 0.105 |
|             | Grosor Centro Foveal | 0.01  | 0.921 |
|             | Volumen total        | -0.02 | 0.830 |
| DTA (n=578) | Central              | 0.03  | 0.531 |
|             | i.Temporal           | 0.03  | 0.496 |
|             | i.Superior           | 0.02  | 0.646 |
|             | i.Nasal              | 0.02  | 0.570 |
|             | i.Inferior           | 0.01  | 0.778 |
|             | e.Temporal           | 0.02  | 0.646 |
|             | e.Superior           | 0.02  | 0.638 |
|             | e.Nasal              | 0.02  | 0.623 |
|             | e.Inferior           | 0.02  | 0.610 |
|             | Espesor medio        | -0.08 | 0.077 |
|             | Grosor Centro Foveal | -0.01 | 0.863 |
|             | Volumen total        | -0.02 | 0.692 |
| DVa (n=93)  | Central              | 0.04  | 0.768 |
|             | i.Temporal           | 0.01  | 0.921 |
|             | i.Superior           | -0.01 | 0.960 |
|             | i.Nasal              | 0.01  | 0.929 |
|             | i.Inferior           | 0.01  | 0.999 |
|             | e.Temporal           | 0.01  | 0.945 |
|             | e.Superior           | 0.01  | 0.906 |
|             | e.Nasal              | 0.01  | 0.931 |
|             | e.Inferior           | 0.01  | 0.929 |
|             | Espesor medio        | -0.01 | 0.948 |
|             | Grosor Centro Foveal | -0.03 | 0.809 |
|             | Volumen total        | -0.01 | 0.949 |

**TABLA 19:** Correlación parcial de las mediciones del GC con las puntuaciones del MMSE.

El modelo incluyó los siguientes factores de ajuste: edad, sexo, años de educación, hipertensión, diabetes mellitus, Cardiopatías, EPOC, Ictus, tabaquismo y calidad de la imagen.

Abreviaturas: DTA = Demencia tipo Enfermedad de Alzheimer; CTL= Grupo Control & Quejas Subjetivas; DCL-EA = Deterioro Cognitivo Leve debido a la Enfermedad de Alzheimer; DCL-Va = Deterioro Cognitivo Leve debido a patología cerebrovascular; DVa = Demencia Vascular; GC = Grosor coroideo.

i.Temporal= radio interno (inner) de 3mm ETDRS Temporal  
i.Superior= radio interno (inner) de 3mm ETDRS Superior  
i.Nasal= radio interno (inner) de 3mm ETDRS Nasal  
i.Inferior= radio interno (inner) de 3mm ETDRS Inferior  
e.Temporal = radio externo (Outter) de 6mm ETDRS Temporal  
e.Superior = radio externo (Outter) de 6mm ETDRS Superior  
e.Nasal = radio externo de (Outter) 6mm ETDRS Nasal  
e.Inferior = radio externo de (Outter) 6mm ETDRS Inferior

En negrita,  $p < 0,05$  (\*). Los coeficientes de correlación ( $r$ ).

## 5. RESULTADOS

### 5.3.6.1 INTERPRETACIÓN DE LA CORRELACIÓN PARCIAL DE LAS MEDICIONES DEL GC CON LAS PUNTUACIONES DEL MMSE

Las puntuaciones del Mini-Mental State Examination (MMSE) no presentaron correlaciones significativas con ninguna de las 12 mediciones del GC analizadas. Este hallazgo se mantuvo tanto en el conjunto total de la muestra y en cada uno de los cinco grupos diagnóstico por separado, al ajustar por todos los factores de ajuste. Los coeficientes de correlación ( $r$ ) en todas las mediciones del GC fueron inferiores a 0,17 y los valores de  $p$  fueron mayores a 0,07 (TABLA 19).

## 5.4 CORRELACIÓN ENTRE LAS MEDICIONES MANUALES Y MEDICIONES AUTOMATIZADAS DEL GC.

### 5.4.1 ANÁLISIS DEL COEFICIENTE DE CORRELACIÓN INTERCLASE (CCI) DE EFECTOS MIXTOS ENTRE MEDICIONES MANUALES Y MEDICIONES AUTOMATIZADAS.

| ANÁLISIS DEL COEFICIENTE DE CORRELACIÓN INTERCLASE (CCI) DE EFECTOS MIXTOS ENTRE MEDICIONES MANUALES Y MEDICIONES AUTOMATIZADAS. |      |        |        |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------|--------|-------------|
| Medición                                                                                                                         | CCI  | F-test | p      | IC (95%)    |
| 1                                                                                                                                | 0.76 | 7.2    | <0.001 | 0.67 – 0.82 |
| 2                                                                                                                                | 0.78 | 7.9    | <0.001 | 0.70 – 0.83 |
| 3                                                                                                                                | 0.76 | 7.5    | <0.001 | 0.69 – 0.83 |
| 4                                                                                                                                | 0.79 | 8.3    | <0.001 | 0.71 – 0.84 |
| 5                                                                                                                                | 0.77 | 7.7    | <0.001 | 0.69 – 0.83 |

**TABLA 20:** Análisis del coeficiente de correlación interclase (CCI) de efectos mixtos entre mediciones manuales y mediciones automatizadas. Abreviaturas: CCI = Coeficiente de Correlación Interclase, IC = Intervalo de Confianza. La significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

#### 5.4.2 INTERPRETACIÓN DEL ANÁLISIS DEL COEFICIENTE DE CORRELACIÓN INTERCLASE (CCI) DE EFECTOS MIXTOS ENTRE MEDICIONES MANUALES Y MEDICIONES AUTOMATIZADAS DE GC EN OCT

---

Se realizaron cinco mediciones manuales del GC en las regiones ETDRS (Subfoveal, i.Superior, i.Inferior, e.Superior y e.Inferior) por un único examinador en 140 casos seleccionados aleatoriamente de la muestra inicial de 1280. Al comparar estas mediciones manuales de GC con las mediciones automatizadas de OCT mostraron valores de CCI en el rango de 0,76-0,79 (**TABLA 20**), indica una buena fiabilidad.

Estos valores fueron significativos ( $p < 0,001$ ) y su intervalo de confianza del 95% se hallaba entre 0,67 y 0,84. Por lo tanto, según inferencia estadística, es apropiado concluir que el nivel de fiabilidad de las mediciones manuales del GC es de moderado a bueno. Se puede observar el grado de dispersión y la fiabilidad en el "Gráfico de Mediciones Manuales y Mediciones Automatizadas tipo Bland-Altman" (**FIGURA 20**) el cual proporciona una representación visual de la concordancia entre los métodos de medición manual y automatizado del GC.

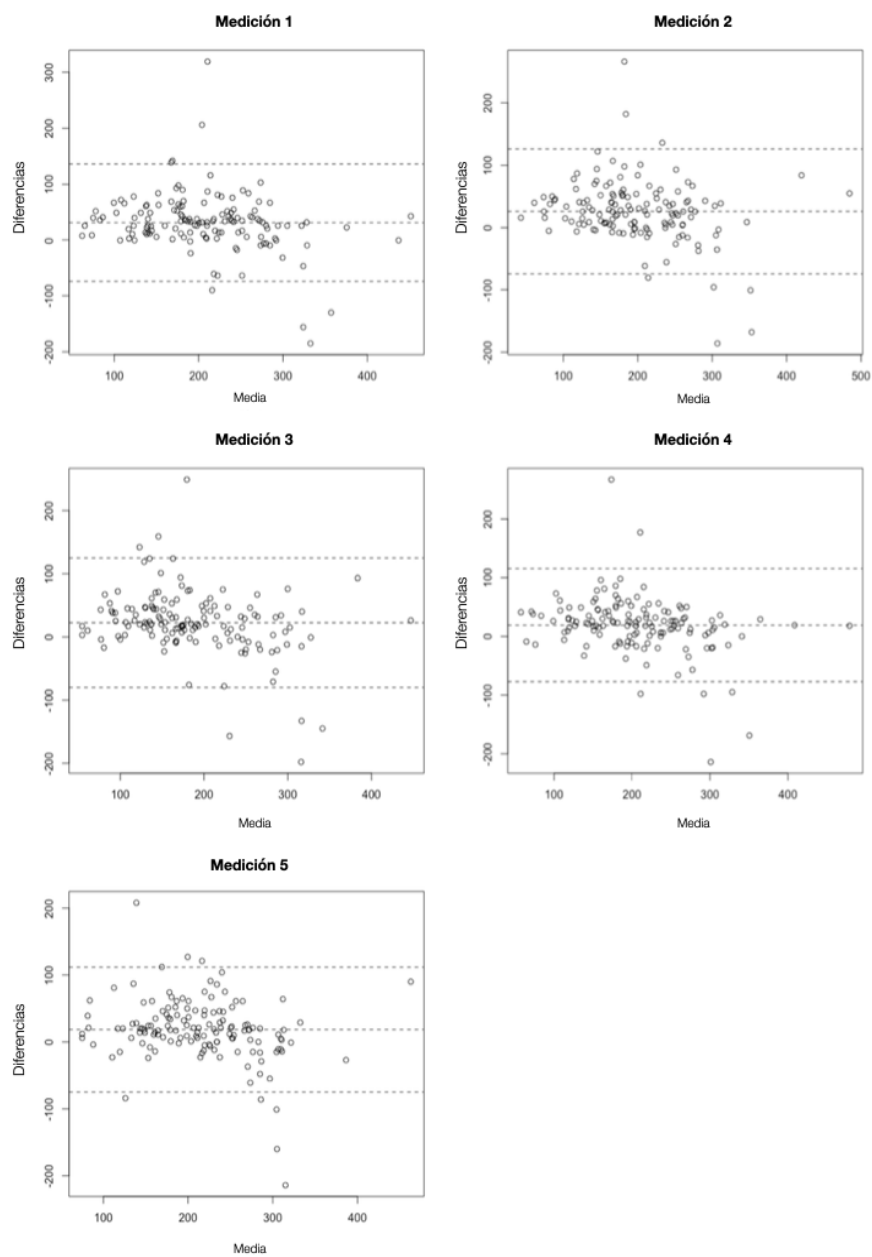


Figura 20: Representación del grado de dispersión y la fiabilidad en el "Gráfico de Mediciones Manuales y Mediciones Automatizadas tipo Bland-Altman".



## 6. DISCUSIÓN

---



### EL ESTUDIO NORFACE

---

En las últimas décadas está creciendo el interés en investigar nuevos biomarcadores vinculados al diagnóstico precoz de la EA y la patología cerebrovascular. Numerosos estudios coinciden en que las medidas más importantes para reducir su progresión es la modificación de los FRCV y la estimulación cognitiva.

Para profundizar en este campo, en el año 2014 se inició el proyecto NORFACE en Ace Alzheimer Center Barcelona con el objetivo de investigar biomarcadores oculares relacionados con el deterioro cognitivo mediante el uso de OCT, en el que se estudiaron cambios estructurales y vasculares de la retina en las distintas fases de la EA y la patología cerebrovascular en pacientes con distintos grados de deterioro cognitivo.

Derivados del estudio NORFACE se han publicado varios artículos sobre cambios estructurales y vasculares de la retina en el deterioro cognitivo relevantes para el campo. En Sánchez et al. (167), se investigaron las diferencias en el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) en una muestra de 930 individuos (CTL=414, DCL=192 y DTA=324), no encontrándose ninguna diferencia significativa en el grosor del RNFL peripapilar entre los tres grupos diagnósticos. En otro estudio de Sánchez et al. (232) tampoco se hallaron diferencias significativas en el grosor total, la capa de células ganglionares (CCG), el RNFL, el grosor ni el volumen maculares entre los tres grupos diagnósticos de la misma cohorte. Las únicas regiones maculares que mostraron diferencias significativas fueron los sectores Superior y Nasal del anillo macular interno.

En Marquié et al. (233), se investigó la asociación del grosor de la retina mediante OCT con la acumulación cerebral de  $\beta$ A medido mediante PET-Florbetaben y la conversión a DCL durante un seguimiento de 24 meses en un grupo de 129 individuos con deterioro cognitivo subjetivo (DCS) de la cohorte FACEHBI (234). Se demostró que existe un engrosamiento significativo de la región macular Nasal interna en estadios muy tempranos del continuum de la EA (individuos con DCS y PET-amiloide+) y que se correlaciona con un mayor depósito de amiloide cerebral en 24 meses. Sin embargo, el grosor de la retina no predijo la conversión de DCS a DCL a los

## 6. DISCUSIÓN

---

24 meses (233). En Marquié et al. (204) se investigaron las diferencias de la densidad vascular (DV) a nivel macular en el plexo superficial mediante OCT-A en una muestra formada por 672 individuos (CTL=128, DCL-EA=120, DCL-Va=111, DTA=257 y DVa=56). Los resultados destacaron que los grupos de DCL-EA y DCL-Va muestran diferencias significativas en direcciones opuestas en la DV macular en los cuadrantes temporal e inferior, respectivamente, en comparación con el grupo CTL. Así, se sugirió que la VD podría diferenciar dos vías patogénicas, una relacionada con la EA y la otra con la patología cerebrovascular en las primeras etapas de deterioro cognitivo (fase de DCL). Por otro lado, no detectó ningún efecto significativo de la interacción entre el sexo y el diagnóstico en la predicción de la DV macular ni con las puntuaciones de MMSE. En otro estudio Marquié et al. (205) investiga la asociación entre la DV maculares medida por OCT-A y la clasificación AT(N) (235) basada en mediciones de A $\beta$ 1-42, p181-tau y t-tau en el LCR en individuos con DCL. La cohorte del estudio estaba formada por 144 participantes con DCL, divididos de la siguiente forma según la clasificación AT (N): 66 AT(N) normales, 45 AT(N) con Alzheimer y 33 AT(N) con sospecha de patología no tipo Alzheimer.

El estudio no encontró asociaciones significativas entre la clasificación por grupos AT(N) y las diferentes medidas de DV maculares, ni tampoco correlaciones con los biomarcadores A $\beta$ 1-42, p181-tau y t-tau en el LCR con la DV en individuos con DCL (205). En otra investigación nacida de la misma cohorte Garcia-Sanchez et al. (206) investiga la asociación entre la DV maculares medidas por OCT-A, la patología cerebrovascular y la atrofia cerebral evaluadas mediante neuroimagen por RM en 188 individuos no dementes (89 con DCS y 99 con DCL). El estudio no encontró asociaciones significativas entre la DV maculares y la escala Fazekas o el volumen de hiperintensidades de la sustancia blanca. Excepto en el cuadrante Nasal el cual se asoció con el volumen del hipocampo, no se detectaron otras asociaciones de la DV macular con las medidas de atrofia cerebral. Se concluyó de esta manera que las medidas vasculares retinianas no indicaron daño cerebrovascular en individuos sin demencia (206). En resumen, estos estudios con diferentes metodologías y resultados dispares resaltan el interés y el potencial de la microvasculatura retiniana como un posible biomarcador para la detección temprana y el seguimiento de la progresión de la EA, DVa y el DCL.

El presente proyecto de investigación se centró en explorar el componente vascular ocular, eligiéndose el GC como variable principal, dejando de lado la estructura de retina y sus capas

(ya estudiadas en el proyecto NORFACE previamente y con resultados poco concluyentes). Para ello, además, se decidió utilizar la técnica OCT mediante un software automatizado, con el objetivo de usar un método no invasivo, no costoso, accesible, escalable y fácilmente replicable para cuantificar el GC en los 9 cuadrantes ETDRS, midiendo además el espesor medio, grosor centro foveal y volumen total ajustado del GC.

De esta forma, se evaluó cuantitativamente el GC y su morfología. Los grupos diagnósticos seleccionados fueron similares a la publicación Marquie et al. (205) :CTL, DCL-EA, DCL-Va, DTA, DVa, integrando el continuum del deterioro cognitivo (desde individuos cognitivamente sanos, pasando por DCL hasta la demencia) y sus principales causas subyacentes (la EA y la patología cerebrovascular).

### AUMENTO DE GROSOR COROIDEO EN EL DETERIORO COGNITIVO

---

El principal resultado del presente estudio indica que existe un aumento significativo del GC en pacientes con deterioro cognitivo en comparación con el grupo CTL en diversas regiones de la cuadrícula ETDRS, tras controlar por factores de ajuste demográficos y FRCV. Este aumento se observó principalmente en las regiones periféricas de la cuadrícula ETDRS y fue más evidente en pacientes con DVa. Los hallazgos específicos incluyen aumentos del GC comparados con el grupo CTL en la siguientes regiones (expuestos de mayor a menor frecuencia): en externo inferior (todos los grupos diagnósticos), en externo nasal (DCL-Va, DCL-EA, DVa), en externo temporal (DCL-EA y DVa), en interno nasal (DCL-EA y DVa), en externo superior (DCL-Va) e interno inferior e interno temporal (DVa), y para finalizar en el Espesor medio (DCL-Va y DCL-EA) y Volumen total (DCL-EA, DCL-Va y DVa) (véase **FIGURA 19 Y TABLA 14**).

Del total de las 12 mediciones del GC realizadas entre los diferentes grupos diagnósticos comparados con el grupo CTL, los grupos que muestran un mayor número de mediciones con un aumento del GC significativas son: DVa, con 8 mediciones (véase **FIGURA 19 Y TABLA 14**), seguido de DCL-EA, con 6 mediciones, DCL-Va, con 5 mediciones y DTA, con 1 medición. De todas las mediciones en las que el aumento del GC es significativo, las regiones externas de la cuadrícula ETDRS muestran un total de 10 mediciones significativas, en comparación con las 4 de la región externa (véase **FIGURA 19**). Es importante destacar que el presente estudio es

## 6. DISCUSIÓN

---

el único hasta la fecha que ha medido el GC en una distancia mayor (de hasta 6 mm desde el centro foveal en la cuadrícula ETDRS), mientras que otros estudios solo han alcanzado mediciones menores (de hasta 3 mm).

Es interesante recalcar las diferencias del aumento del GC entre las distintas etiologías (cerebrovascular vs EA). En el Deterioro Cognitivo Vascular, existe un aumento del GC en 5 mediciones en las fases iniciales (DCL-Va), en comparación con el grupo CTL, y continúa aumentando en la fase de demencia (DVa), llegando a un total de 8 mediciones (en comparación con el grupo CTL). En la EA por otro lado, el aumento de GC se detecta claramente en el grupo DCL-EA (con 6 mediciones), en comparación con el grupo CTL, pero no continúa de la misma forma en la DTA, donde el aumento del GC solo es significativo en la 1 medición.

Este patrón sugiere que podría haber información valiosa en estas diferencias entre las mediciones del GC, para distinguir entre procesos patológicos relacionados con la EA y la patología cerebrovascular en estados de demencia establecida. Es decir, las etiologías cerebrovasculares muestran un aumento del GC en ambas fases (DCL-Va y DVa), mientras que la etiología EA sólo lo hace en la fase inicial de deterioro cognitivo (DCL-EA).

## LITERATURA SOBRE CAMBIOS DE GROSOR COROIDEO EN EL DETERIORO COGNITIVO

Los presentes resultados sobre los cambios del GC en pacientes con Deterioro Cognitivo van en dirección opuesta de la mayoría de los estudios publicados sobre el tema (153). Destacar el estudio de Cunha et al. (184), que presenta la cohorte más grande anterior a nuestro estudio, con una muestra de 252 individuos (DCL-EA=50, CTL=202). En dicho estudio, se realizan mediciones manuales en 13 localizaciones diferentes a un máximo de 1500um del centro macular, en modo EDI-OCT activado. Sus resultados muestran una disminución del GC en las 13 mediciones, siendo dicha disminución más evidente en la región Temporal y Foveal. En esta misma dirección, el estudio de Trebastonni et al. (185), con una muestra de 78 individuos (DCL-EA=39 y CTL=39), realiza mediciones manuales, modo EDI-OCT activado, en 9 localizaciones a un máximo de 1500um, incluyendo como variables los FRCV, mostrando una disminución del GC en subfoveal en el grupo DCL-EA respecto al grupo CTL tras un seguimiento de 12 meses. Gharbiya et al. (186), analiza una muestra de 42 individuos (CTL=21 y EA=21) y 84 ojos,

## 6. DISCUSIÓN

---

realizando 9 mediciones manuales a un máximo de 1500µm del centro macular, con el modo EDI-OCT activado, sin tener en cuenta los FRCV como variables de ajuste. Este estudio muestra una disminución en todas las regiones de medición del GC a excepción de la región Temporal más periférica, donde encuentra en el grupo EA un aumento significativo del GC respecto al grupo CTL. Mo Li et al. (183) investiga la asociación entre las propiedades de la coroides retiniana y la EA en un estudio transversal con 37 pacientes con EA y 34 CTL. Midieron el GC de manera manual con OCT en modo EDI, considerando los FRCV como criterios de exclusión, el volumen del hipocampo mediante RM de 3.0T y la actividad plasmática de BACE1. Encuentra que el GC es significativamente más delgado en pacientes con EA y que el GC subfoveal es un predictor significativo de la enfermedad, y concluyen que podría ser útil para monitorear su progresión.

Otro interesante estudio es el de Salobrar-Garcia et al. (187) donde se evalúan cambios vasculares oculares en 17 pacientes con DCL-EA y 15 CTL, midiendo el GC con OCT, la zona avascular foveal (FAZ) con OCT-A y los niveles de hemoglobina en la cabeza del nervio óptico (ONH) con el programa Laguna ONhE. Sus resultados describen un GC significativamente más delgado en todos los puntos, excepto en la mácula temporal, y sugieren que el adelgazamiento del GC podría ser un biomarcador temprano de EA. López-de-Eguileta et al. (188) estudia a 34 pacientes con EA y 34 controles, usando OCT en modo EDI para medir el GC en 14 puntos de manera manual. Sus resultados hablan de un GC más delgado en pacientes con un PET-PiB positivo en el grupo EA, especialmente en 5 mediciones específicas: la fóvea, T a 1500µm, S a 500µm, y I a 1000µm y 1500µm. Sus conclusiones observan un adelgazamiento general del GC a medida que avanza la enfermedad y postulan que, aunque el GC no es un indicador potencial para las etapas iniciales de EA, puede ser valioso para monitorear la progresión de la enfermedad. Nuestros resultados, en cambio, se alinean especialmente con los hallazgos de Asanad et al. (181). Este estudio utiliza muestras anatopatológicas post mortem de 19 individuos (CTL=11 y EA=8) y analiza 16 localizaciones diferentes. Este análisis, realizado manualmente y sin considerar los FRCV como factores de ajuste, revela una disminución del GC en la región Nasal Superior en pacientes con EA comparados con el grupo CTL, y lo más interesante, un incremento del GC en las regiones Macular, Temporal y en el área coroidea en los pacientes con EA. Nuestro estudio respalda y expande estos hallazgos, mostrando un aumento más pronunciado del GC en las regiones periféricas del cuadro ETDRS en pacientes con DCL-EA, DCL-Va y DVa, comparado con el grupo CTL. Una diferencia importante de

## 6. DISCUSIÓN

---

nuestros resultados respecto a los de Asanad et al. (181) es la ausencia de este aumento de GC en la región macular.

Al comparar nuestros hallazgos con los de la literatura preexistente, se observa una divergencia en los cambios de GC (aumento vs disminución) en pacientes con deterioro cognitivo comparados con un grupo CTL. Mientras que los estudios previos con OCT generalmente reportan una disminución, nuestros datos indican un incremento en el GC en los grupos de DCL y demencia por EA y patología cerebrovascular, comparados con controles sanos. Estas divergencias podrían ser por varias razones: La primera es que nuestro estudio tiene la muestra más numerosa hasta la fecha, con una cohorte de 1280 individuos (el estudio anterior con una muestra mayor es de 252 individuos) (184). En segundo lugar, nuestras mediciones de GC son las más periféricas ya que miden hasta 6000  $\mu\text{m}$ , mientras que, a excepción de las muestras postmortem de Asanad et al. (181), las mediciones de GC de los estudios previos analizados la medición más periférica es de 3000  $\mu\text{m}$  del centro foveal. En tercer lugar, también es importante destacar que el presente estudio, a diferencia de los anteriores analizados, incorporan factores de ajuste demográficos y FRCV en los análisis de GC (que tienen una influencia clave en los resultados). Sin estos factores de ajuste, los valores crudos de GC en el grupo CTL son menores que en los grupos con deterioro cognitivo.

Por último, nuestras mediciones han sido realizadas de forma automatizada por un software especializado (OCT-Triton), de forma automática (en contraposición al resto de estudios que lo hacen de forma manual), sin el modo EDI activado, ya que distintos estudios muestran que dicho modo oscurece bordes y hace las mediciones más pequeñas de lo que debería (236,237). El conjunto de todas estas consideraciones podría explicar en parte la divergencia de resultados de nuestro estudio con respecto a la literatura anterior analizada.

## HIPÓTESIS SOBRE LOS CAMBIOS DE GROSOR COROIDEO EN EL DETERIORO COGNITIVO

A pesar de que se conoce que la neurodegeneración y el daño vascular cerebral progresan simultáneamente, aún no se han delineado claramente los primeros cambios microvasculares cerebrales que podrían prever el inicio de la demencia. Asimismo, los patrones específicos de

## 6. DISCUSIÓN

---

alteraciones vasculares en la retina y la coroides que aparecen de manera paralela en diversas condiciones neurodegenerativas y vasculares siguen siendo poco comprendidos.

Antes, es crucial entender dos conceptos clave: la angiopatía amiloidea y la angiopatía vascular. La angiopatía amiloidea implica la acumulación de depósitos de beta-amiloide en los vasos cerebrales, lo que desencadena una cascada inflamatoria que deteriora su estructura y función. Esta condición está estrechamente relacionada con la EA y es una causa bien descrita de degeneración neuroretiniana (238). Por otro lado, la angiopatía vascular describe el daño y disfunción de las paredes de los vasos sanguíneos, que puede ser provocado por enfermedades como hipertensión, diabetes y trastornos inflamatorios, y es una causa importante del deterioro cognitivo vascular (118).

Nuestro estudio mostró un aumento del GC diferenciado según la etiología del deterioro cognitivo. En las etapas tempranas, se observa un engrosamiento similar en los grupos DCL-EA y DCL-Va, con un mayor aumento en el grupo DCL-Va. Sin embargo, mientras que el GC sigue aumentando en la fase de demencia vascular (DVa), no ocurre lo mismo en el grupo con demencia por EA (DTA). Esta diferencia en las etiologías podría ser clave para entender estos patrones.

Se hipotetiza que, en las etapas iniciales del deterioro cognitivo, la angiopatía—ya sea amiloidea, vascular o mixta—provoca una disminución en la oxigenación y otros componentes metabólicos esenciales para la retina (239,240). Esta deficiencia podría aumentar los niveles de oxidación, inflamación y factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Como resultado, se produciría un aumento del grosor corioideo a través de la vasculogénesis compensatoria, relacionada con la formación de nuevos vasos sanguíneos, lo que incrementaría el flujo sanguíneo y los haría visibles en la OCT, objetivando un aumento del GC (241,242).

A medida que la enfermedad avanza, el patrón de cambios en el GC varía según la etiopatogenia, diferenciándose entre la EA y el deterioro cognitivo vascular.

En la EA, la cascada inflamatoria asociada a la angiopatía amiloidea cerebral, provocada por la acumulación de complejos de beta amiloide, es un factor bien conocido en la degeneración neuroretiniana (180,243). Un hallazgo que apoya esta hipótesis fue reportado por Asanad et al. (181), quienes observaron la acumulación de depósitos de amiloide en la retina en muestras histopatológicas de pacientes con EA, sugiriendo una posible conexión entre la acumulación

## 6. DISCUSIÓN

---

de amiloide y los cambios neurorretinianos. Se plantea que el engrosamiento coroideo podría alcanzar su máximo en la fase de deterioro cognitivo leve asociado a la EA (DCL-EA); sin embargo, en etapas avanzadas, el efecto tóxico del amiloide acumulado, junto con otros factores aún no identificados y el agotamiento de recursos, podrían interrumpir los mecanismos compensatorios. Esto podría resultar en una reducción del flujo coroideo (y, por ende, del GC) o en un estancamiento del incremento observado en etapas anteriores, como se observa en el grupo con demencia tipo Alzheimer (DTA).

En contraste, en el deterioro cognitivo vascular (DVa), se hipotetiza que los mecanismos de angiopatía vasculares subyacentes podrían persistir, permitiendo que el mecanismo compensatorio continúe en funcionamiento. Esto podría explicar por qué el flujo coroideo (y el GC) seguiría aumentando incluso en etapas más avanzadas de la enfermedad, como se observa en pacientes con DVa.

### CAMBIOS DEL GROSOR COROIDEO EN REGIONES CENTRALES MACULARES

El otro hallazgo importante que destacar de nuestro estudio es que no se observan cambios significativos de GC en los grupos diagnósticos en comparación con el grupo CTL en ninguna de las regiones centrales, o en el grosor centro foveal. Esto sugiere que esta región no es adecuada para medir cambios en el GC relacionados con el deterioro cognitivo. Además, la literatura bien describe que la coroides es normalmente más gruesa en la región subfoveal, disminuyendo lenta y progresivamente hacia la cara Temporal y de forma más pronunciada hacia el nervio óptico (244). Este hallazgo refuerza la hipótesis de que la región subfoveal no es la más apropiada para monitorizar los cambios en el GC.

En cuanto a la relación entre los parámetros de GC y el rendimiento cognitivo, en nuestra muestra, no encontramos correlación significativa entre las 12 mediciones de GC y las puntuaciones MMSE, tanto en el conjunto de la muestra como en cada grupo diagnóstico por separado. De manera similar, Bayhan et al. (171), en un estudio con 61 individuos (EA=31 y CTL=30), tampoco hallaron correlación entre el GC y el MMSE, a pesar de observar una reducción del GC en el grupo con EA comparado con CTL (171). Contrastando con nuestros hallazgos, otros estudios con muestras menores han reportado asociaciones significativas entre los cambios en el GC y la cognición. Bulut et al. (182), con una muestra de 123 individuos (CTL=44, DCL=38 y DTA=41) analiza un total de 246 ojos, excluyendo los FRCV en su análisis, halla una correlación positiva entre los valores de GC en todas las localizaciones y las puntuaciones MMSE. Asimismo, Mo Li et al. (183) realiza un estudio transversal con 37 pacientes con EA y 34 CTL, evaluando el GC utilizando OCT de manera manual, considerando los FRCV como criterios de exclusión, el volumen del hipocampo mediante RM, las funciones cognitivas con las escalas MMSE y ADAS-Cog, y la actividad plasmática de BACE1. El GC aparece significativamente más delgado en el grupo de EA comparado con el grupo CTL. Los puntajes de ADAS-Cog y la edad se asocian independientemente con el GC. Además, el GC subfoveal fue un predictor significativo para la EA. Se encuentra una correlación positiva entre el GC subfoveal y los puntajes de MMSE, y una correlación negativa entre el GC subfoveal y los puntajes de ADAS-Cog. Según los autores, el estudio revela que el GC se adelgaza a medida que la función cognitiva disminuye en los pacientes con EA.

Estos resultados dispares apuntan a la necesidad de realizar estudios adicionales para explorar más a fondo la relación entre el GC y los cambios en la función cognitiva, especialmente en contextos clínicos diferenciados por la severidad de la EA. Es importante destacar que, en nuestro estudio, en el grupo de demencias incluimos pacientes en fases leve, moderada y grave (GDS 4 a GDS 6).

---

### EFFECTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

---

Los FRCV son prevalentes tanto en la EA como en el deterioro cognitivo vascular, y están implicados en la fisiopatología de ambas enfermedades (97). Nuestro estudio destaca por la incorporación de los FRCV como covariables de ajuste en los análisis, lo que contrasta con otros estudios que tienden a excluir estos factores o a utilizarlos como criterios de exclusión, lo que podría introducir sesgos en la selección de muestras. En nuestra muestra, se seleccionaron varios FRCV como variables de ajuste para los análisis de regresión multivariante, incluyendo la hipertensión, el tabaquismo, el ictus, la diabetes mellitus, la EPOC, las dislipemias y las cardiopatías. En un análisis de regresión multinomial que examinó la distribución de estos FRCV entre los diferentes grupos diagnósticos, se observó que la hipertensión, la diabetes mellitus, las cardiopatías, el ictus, el tabaquismo y la EPOC mostraron diferencias significativas en al menos una comparación entre los grupos. Por esta razón, se incluyeron como factores de ajuste en el análisis final. Sin embargo, la dislipemia no presentó diferencias significativas en ninguna de las comparaciones y, por lo tanto, no se consideró como factor de ajuste.

Adicionalmente, se realizaron análisis de regresión multivariante excluyendo estos FRCV como factores de ajuste para evaluar su efecto específico en los resultados. Estos análisis revelaron que los FRCV tienen una influencia significativa en las diferencias de GC entre grupos con deterioro cognitivo en comparación con el grupo CTL en distintas regiones. En particular, la diabetes mellitus mostró un impacto considerable, subrayando la importancia de incluir estos FRCV como factores de ajuste en los análisis.

### EFFECTO DEL SEXO EN LA RELACIÓN ENTRE GC Y GRUPOS DIAGNÓSTICOS

---

En nuestro estudio investigamos el efecto del sexo en las diferencias de GC entre grupos diagnósticos, y no se detecta ningún efecto significativo de la interacción entre el sexo y la predicción del GC. No se han hallado estudios previos que analicen esta relación.

### MEDICIONES AUTOMÁTICAS DE GROSOR COROIDEO CON OCT

---

Nuestro estudio se distingue por ser el primero en utilizar mediciones automatizadas del GC con OCT en el estudio del deterioro cognitivo, ya que en la mayoría de los estudios publicados se realizan estas mediciones de forma manual. Por ello consideramos crucial en nuestro estudio evaluar la fiabilidad de nuestras mediciones automatizadas y compararlas con las manuales. Para ello, se efectuaron 140 mediciones manuales en cinco localizaciones distintas de la coroides, que luego se contrastaron con las obtenidas automáticamente, sin realizar ajustes en el software. Los resultados muestran una buena fiabilidad de las mediciones automáticas, con un coeficiente de correlación interclase de entre 0,76 y 0,79. El intervalo de confianza del 95% varió de 0,67 a 0,84, lo que señala una fiabilidad de moderada a buena. Estos hallazgos validan el uso de mediciones automáticas en nuestro estudio.

### DISCREPANCIAS CON LITERATURA PREVIA SOBRE CAMBIOS DEL GROSOR COROIDEO EN EL DETERIORO COGNITIVO

---

Las discrepancias en los hallazgos sobre el GC en el deterioro cognitivo reportados en distintas publicaciones son un tema complejo e interesante, y probablemente de causa multifactorial. Esto se podría atribuir no solo a los desafíos del diagnóstico clínico inequívoco de la EA, y el Deterioro Cognitivo Vascular, sino también a las limitaciones de la OCT para medir con precisión el GC. Existen evidencias de que la OCT con imágenes de profundidad mejoradas en el dominio estructural (EDI) puede oscurecer los límites de la coroides, comprometiendo la fiabilidad de estas mediciones y potencialmente subestimando el verdadero GC (236,237). A esto se suma la variabilidad en las mediciones manuales realizadas por diferentes examinadores en gran parte de la literatura citada, lo que podría incrementar el sesgo de medición (245). Muchos estudios no especifican la fiabilidad inter-evaluadores, índices de acuerdo o niveles de correlación, lo que sugiere deficiencias en el diseño de estos estudios.

Además, la calidad de imagen de OCT no se toma en cuenta, a pesar de ser una variable de gran importancia según nuestros hallazgos para la medición del GC (246). En nuestro estudio, para minimizar estos sesgos mencionados, todas las mediciones se realizaron de manera automatizada usando el mismo OCT-Triton (Swept-Source OCT multimodal), por un único examinador ciego, y sin la modalidad EDI activada. Cabe destacar que la heterogeneidad entre

## 6. DISCUSIÓN

---

dispositivos OCT y softwares es considerable. Estudios comparativos de sistemas SD-OCT han revelado diferencias significativas en medidas como el espesor de la retina entre distintos dispositivos (247). Un estudio comparativo de una muestra de 106 individuos con tres dispositivos diferentes (Stratus TD-OCT (Carl Zeiss Meditec), Cirrus SD-OCT (Carl Zeiss Meditec) y Spectralis SD-OCT (Heidelberg Engineering, Inc.) ilustra estas diferencias, encontrando, por ejemplo, una variación de 24,3  $\mu\text{m}$  en el espesor de la fovea entre dos máquinas (248). Incluso entre dispositivos del mismo fabricante o tecnología, las diferencias son notables (248). Estas variaciones en la calibración del sistema, protocolos de exploración y algoritmos de segmentación podrían contribuir a disparidades en las mediciones, complicando el análisis, interpretación y comparación de datos (249). Por último, en lo que respecta a la intercambiabilidad de las mediciones manuales y automatizadas del GC entre diferentes plataformas OCT (SS-OCT y SD-OCT), este aspecto aún no está claro y la reproducibilidad podría ser menor en ojos con anomalías microvasculares u otras patologías, dado que los estudios de referencia se han centrado principalmente en individuos sanos (250).

## PATOLOGÍAS OCULARES Y EA

---

La relación entre patologías oculares (como la DMAE y el glaucoma) y la EA lleva muchos años siendo un tema controvertido e interesante de investigación sobre cual hay numerosa literatura (152,251–253). Se trata de patologías con una fisiopatología, factores de riesgo, factores genéticos y comorbilidades compartidas (251). Es sabido que las tres entidades disminuyen el grosor de la neuro-retina, por esta razón en nuestro estudio se decidió excluir a los pacientes con DMAE y glaucoma para así evitar una atribución errónea a la causa de los cambios en el GC (251). En concreto, se excluyeron 384 pacientes (un 20.8% de la muestra total) debido a patologías oftalmológicas. Sobre ellas destaca; glaucoma con 87 individuos (4.7% del total de la muestra), DMAE 42 individuos (2,2% del total de la muestra) y el haber padecido una cirugía retiniana con 27 individuos (1.4% del total de la muestra).

La relación entre la EA y el glaucoma ha sido objeto de numerosos estudios, algunos sugieren una mayor prevalencia de glaucoma en pacientes con EA en comparación con controles cognitivamente sanos. Pelletier et al. (254) reportaron una mayor prevalencia de glaucoma en adultos mayores con DTA (9.5%) frente a un grupo sin demencia (4.1%). De manera similar,

## 6. DISCUSIÓN

---

Bayer et al. (255,256) observaron un 25.9% de prevalencia de glaucoma en pacientes con EA, una cifra superior a la de los controles y la prevalencia general en países occidentales. Tamura et al. (257) también encontraron una prevalencia significativamente mayor de glaucoma de ángulo abierto (23.8%) en pacientes japoneses con EA en comparación con controles (9.9%). Estos estudios indican una posible correlación entre el glaucoma y la EA, aunque se requiere más investigación para entender la naturaleza exacta de esta relación. En nuestro estudio, por el contrario, se hallaron unas prevalencias menores a los mencionados anteriormente, representando el glaucoma una prevalencia de 4.7% del total de la muestra.

En cuanto a la relación entre la DMAE y la EA, aún queda menos clara, y es un tema de debate en la comunidad científica. Un estudio realizado por Li Wen et al. (252) en Taiwán indicó que pacientes con DMAE tienen un riesgo 1.23 veces mayor de desarrollar EA, sugiriendo una potencial conexión entre estas condiciones. Sin embargo, un estudio de Williams et al. (253) comparó la prevalencia de DMAE en individuos con EA frente a una cohorte cognitivamente normal, encontrando que, aunque había una asociación entre DMAE y EA, ésta no era estadísticamente significativa tras ajustar por factores de confusión. Estos resultados mixtos subrayan la importancia de continuar las investigaciones.

## FORTALEZAS DEL ESTUDIO

---

Consideramos que nuestro proyecto presenta varias fortalezas clave en comparación con investigaciones previas. Primero, destaca por su muestra de gran tamaño (n=1280) nacida del proyecto NORFACE, de individuos seleccionados de una cohorte inicial de 3977, todos ellos evaluados entre los años 2016 y 2019 en una misma Unidad de Diagnóstico con profesionales expertos en deterioro cognitivo siguiendo criterios diagnóstico establecidos. Es importante recalcar que esta muestra es la más extensa sobre GC hasta la fecha. Además, se llevó a cabo una evaluación cognitiva integral en todos los grupos, incluido el control, realizada por un equipo multidisciplinario del Ace Alzheimer Center Barcelona. Esta evaluación incluyó el uso de la batería NBACE (219,220), una herramienta de diagnóstico neuropsicológico más completa y sofisticada que las empleadas en otros estudios, lo que diferencia significativamente a esta investigación (258). Segundo, la investigación se distingue por dividir a los participantes en cinco grupos clínicos distintos (CTL n=301, DCL-EA n=196, DCL-Va n=112, DTA n=578, DVa n=93),

## 6. DISCUSIÓN

---

lo que mejora la precisión y validez de los resultados. Merece la pena destacar que el estudio incluyó dos grupos de deterioro cognitivo vascular (DCL-Va y DVa), que a menudo son omitidos en publicaciones similares, lo que añade un valor distintivo a esta investigación. Tercero, se incorporaron una variedad de FRCV como factores de ajuste en los análisis, en lugar de utilizarlos como criterios de exclusión, lo que es común en otros estudios. Además, se realizaron análisis adicionales sin los FRCV como factor de ajuste para investigar su efecto específico en los resultados. Cuarto, el estudio limitó su análisis al ojo derecho, a diferencia de otros que utilizaron ambos ojos de un mismo individuo como datos separados (182,186). Quinto, se incluyeron importantes covariables demográficas en el análisis estadístico, destacando la inclusión de los "años de educación" como un factor diferencial en el diagnóstico y progresión de la enfermedad. Sexto, las mediciones se realizaron con un método consistente y controlado, con un único examinador ciego a los detalles clínicos de los pacientes, utilizando un software automatizado (OCT-Triton), lo que garantiza la fiabilidad de los datos. Séptimo, mientras que otros estudios se centraron en la fóvea y alrededores inmediatos, este proyecto extendió sus mediciones a regiones periféricas de la cuadrícula ETDRS (radio de hasta 6000  $\mu\text{m}$ ), proporcionando una visión más completa y permitiendo la exploración de otras tendencias gracias a una base de datos más amplia. Por último, el rango de edad de los participantes (de 50 a 99 años) permitió detectar cambios de GC en etapas tempranas y tardías de la vida.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

---

Reconocemos que nuestro estudio presenta puntos débiles y limitaciones. Primero, los diagnósticos de deterioro cognitivo se basaron en criterios clínicos y no incluyeron biomarcadores específicos de EA, como los obtenidos con LCR o PET de amiloide. Esto pudo haber restringido la precisión etiológica especialmente en los grupos con deterioro cognitivo leve, aunque se intentó mitigar seleccionando pacientes con un perfil "amnésico probable" para el grupo DCL-EA (56). Se reconoce la necesidad realizar futuras investigaciones que incorporen estos biomarcadores para validar nuestros hallazgos. En segundo lugar, hubo una reducción significativa en el tamaño de la muestra, de 3977 a 1280 participantes (un 32% del total de la muestra inicial), tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, lo que sugiere la posibilidad de pérdida de información importante. Además, el tamaño del grupo DVa era menor en comparación con otros grupos, especialmente al DTA, lo que podría afectar la generalización de los resultados. Tercero, el diseño transversal del estudio limitó la capacidad de observar

## 6. DISCUSIÓN

---

cambios temporales en el GC. Finalmente es importante considerar la falta de información sobre factores como la introducción de nuevas medicaciones cardiovasculares u/y la aparición de otras patologías sistémicas, neurológicas u oftalmológicas que podrían haber influido en las mediciones de las múltiples variables.

## FUTURAS INVESTIGACIONES

---

La adopción de un enfoque de biología de sistemas es esencial para una comprensión más profunda de la fisiopatología de la EA y de la patología cerebrovascular, así como su impacto ocular, específicamente en la retina y coroides. Asimismo, es crucial para examinar la posibilidad de nuevos biomarcadores específicos para cada etapa del Deterioro Cognitivo.

Las imágenes de la retina obtenidas mediante OCT podrían convertirse en una herramienta de cribado accesible para identificar individuos con alto riesgo de futuro deterioro cognitivo. Esta técnica debería integrarse con otros biomarcadores existentes actualmente (LCR, PET-amiloide y RM), así como con aquellos en desarrollo, como los análisis de p-tau y A $\beta$  en plasma (85,259). La gran ventaja de la OCT es su creciente disponibilidad en la práctica oftalmológica general. La necesidad de estudios longitudinales se hace patente para comparar estos biomarcadores en los mismos individuos a lo largo del tiempo, con un enfoque que integre datos de variaciones estructurales, proteicas y vasculares a lo largo del espectro del envejecimiento cognitivo. Esto incluiría su relación e interacción con biomarcadores de la EA ya establecidos.

Otro aspecto interesante que considerar, como sugiere Hunter et al. (260), es que los cambios en la microcirculación podrían ser más cualitativos que cuantitativos. Esto se alinea con la evidencia de una mayor disfunción microvascular en pacientes con EA, resaltando la importancia de la microcirculación cerebral en la patogénesis y progresión de la EA. Por lo tanto, el enfoque de futuras investigaciones debería centrarse en el análisis cualitativo de la microcirculación. En esta línea es pertinente hablar del estudio realizado por Olafsdottir et al. (261), que destaca la importancia de la oximetría retiniana como un potencial biomarcador cualitativo para la EA. Esta técnica se enfoca en medir la saturación de oxígeno en la microcirculación de la retina, tanto arterial como venosa.

Los resultados obtenidos indican una mayor saturación de oxígeno en los pacientes con DCL comparado con los individuos sanos, lo que sugiere una reducción en la diferencia

## 6. DISCUSIÓN

---

arteriovenosa de oxígeno en estos pacientes (261). Este fenómeno podría interpretarse como una respuesta compensatoria frente a la hipoxia o una disminución en la extracción de oxígeno por parte del tejido cerebral ya mencionada anteriormente. Además, se plantea que estas diferencias en la saturación de oxígeno podrían estar asociadas con la angiopatía amiloide, una característica común en la EA, que obstaculiza la difusión eficiente de oxígeno y glucosa (261). Este aspecto podría ser la causa de las variaciones observadas en el GC en etapas de demencia (DTA y DVa), dado que estos dos procesos tienen mecanismos fisiopatológicos distintos. A pesar de que la oximetría retiniana se presenta como una técnica prometedora para la detección de estados hipóxicos y como un potencial biomarcador, su accesibilidad es más limitada en comparación con la OCT. No obstante, se espera que en el futuro la medición de la oxigenación retiniana pueda servir para evaluar el metabolismo vascular, añadiendo así una perspectiva cualitativa.

## OBSERVACIONES FINALES

---

En resumen, los hallazgos de esta investigación subrayan el papel significativo de la microcirculación coroidea en la patogenia de la EA y la patología cerebrovascular. Nuestros análisis han identificado que los cambios en el GC medidos por OCT pueden servir como biomarcador prometedor del deterioro cognitivo, al evidenciar incrementos significativos del GC en las regiones periféricas Nasal, inferior y Temporal en pacientes con diversas etapas (DCL vs demencia) y etiologías (EA y patología cerebrovascular) del deterioro cognitivo, en contraste con el grupo CTL. Estos cambios son especialmente marcados en los cuadrantes periféricos de la cuadrícula ETDRS y en el grupo DVa. Además, nuestros resultados sugieren que el GC podría ser un factor diferenciador en la progresión del deterioro cognitivo, y diferenciar entre patologías relacionadas con la EA y la DVa en la etapa de demencia.

## 7. CONCLUSIONES

---



- 1) Los resultados de este estudio con 1280 individuos de la cohorte NORFACE sugieren que existe un aumento significativo en el GC a nivel perimacular en pacientes con deterioro cognitivo de tipo EA y patología cerebrovascular en comparación con individuos cognitivamente sanos en múltiples regiones de la cuadrícula ETDRS, destacándose especialmente en las zonas periféricas. Este incremento es particularmente evidente en el grupo DVa, seguido por DCL-EA y DCL-Va. Estos resultados sugieren que los cambios del GC medidos mediante OCT podrían ser un potencial biomarcador de deterioro cognitivo y que podría ayudar a diferenciar dos vías patológicas (ya que presentan patrones diferentes): la patología cerebrovascular (con aumento del GC en fase DCL y progresión del aumento en fase de demencia) y la EA (con aumento de GC en fase DCL pero sin cambios en fase de demencia).
- 2) El GC no se correlacionó con las puntuaciones en el Mini-Mental State Examination (MMSE) en la muestra total ni en ningún grupo diagnóstico.
- 3) Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) (hipertensión, diabetes mellitus, cardiopatías, ictus, tabaquismo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)) ejercen una influencia significativa en las diferencias de GC entre grupos diagnósticos.
- 4) No se evidenció ningún efecto significativo de la interacción entre el sexo y el grupo diagnóstico en la predicción del GC.
- 5) El estudio confirmó la buena fiabilidad entre las mediciones automáticas del GC con OCT en comparación con las manuales, justificando su uso en futuras investigaciones clínicas y respaldando la metodología empleada.

## 8. LÍNEAS DE FUTURO

---



### 8. 1 LÍNEAS DE FUTURO QUE SE DESPRENDEN DE LA INVESTIGACIÓN

---

Esta investigación respalda la idea de que la microcirculación ocular podría ser un valioso biomarcador para patologías cerebrales, tanto neurodegenerativas como cerebrovasculares. No obstante, el campo aún se encuentra en etapas tempranas, con numerosas incógnitas sin resolver, como la falta de consenso sobre las mejores prácticas para el uso de la OCT. La variedad de dispositivos disponibles complica la estandarización de datos, lo que resalta la necesidad de desarrollar parámetros técnicos uniformes. La Inteligencia Artificial (IA) emerge como una herramienta clave para avanzar en el análisis de imágenes y superar las actuales limitaciones técnicas de procesamiento e interpretación. Para abordar estas cuestiones, será fundamental realizar estudios longitudinales en cohortes amplias y diversificadas, así como estudios multicéntricos que permitan obtener una mayor generalización de los hallazgos. Además, la comparación de las mediciones obtenidas mediante OCT con otros biomarcadores de imagen, como la RM cerebral, PET-amiloide o biomarcadores clásicos del LCR y plasma, será esencial para validar y expandir el valor diagnóstico de las observaciones oculares. En este sentido, la validación de métodos automatizados para la medición del GC facilitará la realización de estudios más grandes y reproducibles, reduciendo el sesgo subjetivo y permitiendo una mejor replicabilidad de los resultados.

Muestra de este interés en aumento es el campo emergente de la oculómica (262), que estudia la relación entre los biomarcadores oculares y las enfermedades sistémicas. Este enfoque se basa en la capacidad de la retina y otras estructuras oculares para reflejar cambios vasculares y neuronales, permitiendo una ventana única para la detección temprana de enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares (263). Proyectos como AlzEye (264), que integra IA para estudiar millones de imágenes OCT de cientos de miles de pacientes del NHS (National Health Service) del Reino Unido, demuestran el potencial de la oculómica para revolucionar la detección de patologías sistémicas a través de biomarcadores oculares, marcando el camino hacia el futuro de la investigación en este campo.



## 9. BIBLIOGRAFÍA

---



## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

1. American Psychiatric Association. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Text Revision. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2022. ISBN: 978-0890425756. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2022 Mar 18;
2. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet*. 2016 Jul 30;388(10043):505–17.
3. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. Vol. 368, *Lancet*. *Lancet*; 2006. p. 387–403.
4. Alzheimer's Association. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2023 Apr 14;19(4):1598-1695. doi: 10.1002/alz.13016. Vol. 19, *Alzheimer's & Dementia*. *Alzheimers Dement*; 2023. 1598–1695 p.
5. World Health Organization. Dementia: a public health priority. Geneva: World Health Organization; 2016. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/dementia-a-public-health-priority>. WHO [Internet]. 2016 [cited 2020 Aug 11]; Available from: [http://www.who.int/mental\\_health/publications/dementia\\_report\\_2012/en/](http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/)
6. Lopez-Bastida J, Serrano-Aguilar P, Perestelo-Perez L, Oliva-Moreno J. Social-economic costs and quality of life of Alzheimer disease in the Canary Islands, Spain. *Neurology*. 2006 Dec 26;67(12):2186–91.
7. Getsios D, Blume S, Ishak KJ, Maclaine G, Hernández L. An economic evaluation of early assessment for Alzheimer's disease in the United Kingdom. *Alzheimer's & Dementia*. 2012 Jan 21;8(1):22–30.
8. Coduras A, Rabasa I, Frank A, Bermejo-Pareja F, López-Pousa S, López-Arrieta JM, et al. Prospective One-Year Cost-of-Illness Study in a Cohort of Patients with Dementia of Alzheimer's Disease Type in Spain: The ECO Study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010 Jan 7;19(2):601–15.
9. López-Pousa S, Garre-Olmo J, Turon-Estrada A, Hernández F, Expósito I, Lozano-Gallego M, et al. Análisis de los costes de la enfermedad de Alzheimer en función del deterioro cognitivo y funcional. *Med Clin (Barc)*. 2004 Jan;122(20):767–72.
10. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*. 2020 Aug 8;396(10248):413–46.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

11. van der Vlies AE, Koedam ELGE, Pijnenburg YAL, Twisk JWR, Scheltens P, van der Flier WM. Most rapid cognitive decline in APOE  $\epsilon$ 4 negative Alzheimer's disease with early onset. *Psychol Med*. 2009 Nov 1;39(11):1907–11.
12. Balasa M, Gelpi E, Antonell A, Rey MJ, Sánchez-Valle R, Molinuevo JL, et al. Clinical features and APOE genotype of pathologically proven early-onset Alzheimer disease. *Neurology*. 2011 May 17;76(20):1720–5.
13. Laws SM, Clarnette RM, Taddei K, Martins G, Paton A, Hallmayer J, et al. APOE- $\epsilon$ 4 and APOE –491A polymorphisms in individuals with subjective memory loss. *Mol Psychiatry*. 2002 Aug 1;7(7):768–75.
14. Cherbuin N, Kim S, Anstey KJ. Dementia risk estimates associated with measures of depression: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015 Dec 21;5(12):e008853.
15. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *New England Journal of Medicine*. 2016 Feb 11;374(6):523–32.
16. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*. 2017 Dec 16;390(10113):2673–734.
17. Giulietti A, Vignini A, Nanetti L, Mazzanti L, Di Primio R, Salvolini E. Alzheimer's Disease Risk and Progression: The Role of Nutritional Supplements and their Effect on Drug Therapy Outcome. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(2):177–90.
18. Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *The Lancet* [Internet]. 2024 Aug 10 [cited 2024 Sep 5];404(10452):572–628. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673624012960/fulltext>
19. Kuźma E, Littlejohns TJ, Khawaja AP, Llewellyn DJ, Ukoumunne OC, Thiem U. Visual Impairment, Eye Diseases, and Dementia Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2021 [cited 2024 Sep 4];83(3):1073–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34397414/>
20. Shang X, Zhu Z, Wang W, Ha J, He M. The Association between Vision Impairment and Incidence of Dementia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Sep 4];128(8):1135–49. Available from: <http://www.aaojournal.org/article/S0161642020312069/fulltext>

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

21. Wilson RS, Scherr PA, Schneider JA, Tang Y, Bennett DA. Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology*. 2007 Nov 13;69(20):1911–20.
22. Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, Ball K, Elias J, Koepke KM, et al. Long-term Effects of Cognitive Training on Everyday Functional Outcomes in Older Adults. *JAMA*. 2006 Dec 20;296(23):2805.
23. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, et al. National Institute on Aging–Alzheimer’s Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia*. 2012 Jan;8(1):1–13.
24. Musiek ES, Holtzman DM. Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and “wingmen.” *Nat Neurosci*. 2015 Jun 26;18(6):800–6.
25. Hardy J, Selkoe DJ. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer’s Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science* (1979). 2002 Jul 19;297(5580):353–6.
26. Reitz C. Alzheimer’s disease and the amyloid cascade hypothesis: a critical review. *Int J Alzheimers Dis*. 2012 Jan;2012:369808.
27. Sociedad Española de Neurología. Sociedad Española de Neurología. Guía diagnóstica y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2018. 5 ed. Madrid Guía oficial de práctica clínica en demencia © 2018, Sociedad Española de Neurología. ISBN: 978-84-17372-34-7. 2018.
28. Iqbal K, Del C. Alonso A, Chen S, Chohan MO, El-Akkad E, Gong CX, et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. Vol. 1739, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. Biochim Biophys Acta; 2005. p. 198–210.
29. Cohen RM, Rezai-Zadeh K, Weitz TM, Rentsendorj A, Gate D, Spivak I, et al. A transgenic Alzheimer rat with plaques, tau pathology, behavioral impairment, oligomeric  $\alpha\beta$ , and frank neuronal loss. *J Neurosci*. 2013 Apr 10;33(15):6245–56.
30. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer’s disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016 Jun 29;8(6):595–608.
31. De Strooper B, Karran E. The Cellular Phase of Alzheimer’s Disease. *Cell*. 2016 Feb 11;164(4):603–15.
32. Webber K, Casadesus G, Zhu X, Obrenovich M, Atwood C, Perry G, et al. The Cell Cycle and Hormonal Fluxes in Alzheimer Disease: A Novel Therapeutic Target. *Curr Pharm Des*. 2006 Jan 30;12(6):691–7.
33. Aisen PS. The potential of anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer’s disease. *Lancet Neurol*. 2002 Sep 1;1(5):279–84.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

34. Gibson GE, Huang HM. Oxidative stress in Alzheimer's disease. Vol. 26, *Neurobiology of Aging*. Elsevier Inc.; 2005. p. 575–8.
35. Reddy PH, Beal MF. Are mitochondria critical in the pathogenesis of Alzheimer's disease? Vol. 49, *Brain Research Reviews*. Brain Res Brain Res Rev; 2005. p. 618–32.
36. Bature F, Guinn B ann, Pang D, Pappas Y. Signs and symptoms preceding the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic scoping review of literature from 1937 to 2016. *BMJ Open*. 2017 Aug 1;7(8):e015746.
37. Berchtold NC, Cotman CW. Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s. *Neurobiol Aging*. 1998;19(3):173–89.
38. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2014 Nov 2;10(6):844–52.
39. Mol MEM, van Boxtel MPJ, Willems D, Jolles J. Do subjective memory complaints predict cognitive dysfunction over time? A six-year follow-up of the Maastricht Aging Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006 May;21(5):432–41.
40. Buckley RF, Maruff P, Ames D, Bourgeat P, Martins RN, Masters CL, et al. Subjective memory decline predicts greater rates of clinical progression in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2016;(February):1–9.
41. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001 May 8;56(9):1133–42.
42. Gainotti G, Quaranta D, Vita MG, Marra C. Neuropsychological predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014;38(3):481–95.
43. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2011 May 22;7(3):270–9.
44. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Jan;77(1):8–11.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

45. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *British Journal of Psychiatry*. 2013 May 2;202(5):329–35.
46. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004 Sep;256(3):240–6.
47. Sikkes S, de Lange-de Klerk E, Pijnenburg Y, Scheltens P, Uitdehaag BMJ. A systematic review of Instrumental Activities of Daily Living scales in dementia: room for improvement. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2009;80:7–12.
48. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia*. 2016 Mar 1;12(3):292–323.
49. Molinuevo JL, Rabin LA, Amariglio R, Buckley R, Dubois B, Ellis KA, et al. Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimer's & Dementia*. 2017 Mar 5;13(3):296–311.
50. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2014 Nov 2;10(6):844–52.
51. Studart Neto A, Nitrini R. Subjective cognitive decline: The first clinical manifestation of Alzheimer's disease? *Dement Neuropsychol*. 2016 Sep 1;10(3):170–7.
52. Jessen F. Subjective and objective cognitive decline at the pre-dementia stage of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014 Nov 20;264(S1):3–7.
53. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, et al. Mild Cognitive Impairment Represents Early-Stage Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 2001 Mar 1;58(3):124–9.
54. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med*. 2014 Mar 8;275(3):214–28.
55. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010 Nov;9(11):1118–27.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

56. Espinosa A, Alegret M, Valero S, Vinyes-Junqué G, Hernández I, Mauleón A, et al. A Longitudinal Follow-Up of 550 Mild Cognitive Impairment Patients: Evidence for Large Conversion to Dementia Rates and Detection of Major Risk Factors Involved. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013 Mar 4;34(3):769–80.
57. Grundman M. Mild Cognitive Impairment Can Be Distinguished From Alzheimer Disease and Normal Aging for Clinical Trials. *Arch Neurol*. 2004 Jan 1;61(1):59.
58. Moulin CJA, James N, Freeman JE, Jones RW. Deficient Acquisition and Consolidation: Intertrial Free Recall Performance in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2004 Feb;26(1):1–10.
59. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2011 May 22;7(3):263–9.
60. Formiga F, Robles MJ, Fort I. Demencia, una enfermedad evolutiva: demencia severa. Identificación de demencia terminal. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009 Nov 30;44(SUPPL. 2):2–8.
61. Teng E, Becker BW, Woo E, Knopman DS, Cummings JL, Lu PH. Utility of the Functional Activities Questionnaire for Distinguishing Mild Cognitive Impairment From Very Mild Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010 Oct;24(4):348–53.
62. Galton CJ. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*. 2000 Mar 1;123(3):484–98.
63. Kramer JH, Miller BL. Alzheimer's Disease and Its Focal Variants. *Semin Neurol*. 2000;20(04):447–54.
64. Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara R, Dickson DW. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2011 Sep;10(9):785–96.
65. Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD. Alzheimer's pathology in primary progressive aphasia. *Neurobiol Aging*. 2012 Apr;33(4):744–52.
66. Rachakonda V, Pan TH, Le WD. Biomarkers of neurodegenerative disorders: How good are they? *Cell Res*. 2004 Oct;14(5):349–58.
67. Jack CR, Holtzman DM. Biomarker Modeling of Alzheimer's Disease. *Neuron*. 2013 Dec;80(6):1347–58.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

68. Diniz BSO, Pinto JA, Forlenza OV. Do CSF total tau, phosphorylated tau, and  $\beta$ -amyloid 42 help to predict progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease? A systematic review and meta-analysis of the literature. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2008 Jan 12;9(3):172–82.
69. Galasko D. Expanding the Repertoire of Biomarkers for Alzheimer's Disease: Targeted and Non-targeted Approaches. *Front Neurol*. 2015 Dec 16;6(December):1–13.
70. Alexopoulos P, Kriett L, Haller B, Klupp E, Gray K, Grimmer T, et al. Limited agreement between biomarkers of neuronal injury at different stages of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2014 Nov 22;10(6):684–9.
71. Mattsson N, Andreasson U, Persson S, Carrillo MC, Collins S, Chabot S, et al. CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program. *Alzheimers Dement*. 2013 May;9(3):251–61.
72. Richard E, Schmand BA, Eikelenboom P, Van Gool WA. MRI and cerebrospinal fluid biomarkers for predicting progression to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a diagnostic accuracy study. *BMJ Open*. 2013 Jun 4;3(6):e002541.
73. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2021 Oct 14];14(4):535–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
74. Duits FH, Teunissen CE, Bouwman FH, Visser P, Mattsson N, Zetterberg H, et al. The cerebrospinal fluid "Alzheimer profile": Easily said, but what does it mean? *Alzheimer's & Dementia*. 2014 Nov 9;10(6):713.
75. Roberts JR CCTTW. Roberts and Hedges' Clinical Procedures in Emergency Medicine and Acute Care. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. ISBN: 978-0323354783. Roberts, James R., MD, FACEP, FAAEM, FACMT; Custalow, Catherine B., MD, PhD; Thomsen, Todd W. M, editor. Tracheal Intubation. Elsevier Inc.; 2018. Section II; Chapter 4; 62-110.
76. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2016 Jun 1;15(7):673–84.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

77. Blennow K, Zetterberg H. The past and the future of Alzheimer's disease CSF biomarkers—a journey toward validated biochemical tests covering the whole spectrum of molecular events. *Front Neurosci*. 2015 Sep 29;9(SEP).
78. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010 Mar 16;6(3):131–44.
79. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):614–29.
80. Álvarez-Sánchez L, Peña-Bautista C, Ferré-González L, Cubas L, Balaguer A, Casanova-Estruch B, et al. Early Alzheimer's Disease Screening Approach Using Plasma Biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 15;24(18):14151.
81. Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Doré V, et al. High performance plasma amyloid- $\beta$  biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature*. 2018 Feb 31;554(7691):249–54.
82. Balogun WG, Zetterberg H, Blennow K, Karikari TK. Plasma biomarkers for neurodegenerative disorders: ready for prime time? *Curr Opin Psychiatry*. 2023 Mar 1;36(2):112–8.
83. Karikari TK, Pascoal TA, Ashton NJ, Janelidze S, Benedet AL, Rodriguez JL, et al. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. *Lancet Neurol*. 2020 May 1;19(5):422–33.
84. Molinuevo JL, Ayton S, Batrla R, Bednar MM, Bittner T, Cummings J, et al. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 Sep 5];136(6):821–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30488277/>
85. Benedet AL, Milà-Alomà M, Vrillon A, Ashton NJ, Pascoal TA, Lussier F, et al. Differences Between Plasma and Cerebrospinal Fluid Glial Fibrillary Acidic Protein Levels Across the Alzheimer Disease Continuum. *JAMA Neurol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Sep 5];78(12):1471–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34661615/>
86. Kapogiannis D, Mustapic M, Shardell MD, Berkowitz ST, Diehl TC, Spangler RD, et al. Association of Extracellular Vesicle Biomarkers With Alzheimer Disease in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *JAMA Neurol*. 2019 Nov 1;76(11):1340.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

87. Banerjee G, Wilson D, Jäger HR, Werring DJ. Novel imaging techniques in cerebral small vessel diseases and vascular cognitive impairment. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2016 May 1;1862(5):926–38.
88. Álvarez-Linera Prado J, Jiménez-Huete A. Neuroimagen en demencia. Correlación clínico-radiológica. *Radiología*. 2019 Jan 1;61(1):66–81.
89. Scheltens P. Imaging in Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009 Jun 30;11(2):191–9.
90. Perani D, Cerami C, Caminiti SP, Santangelo R, Coppi E, Ferrari L, et al. Erratum to: Cross-validation of biomarkers for the early differential diagnosis and prognosis of dementia in a clinical setting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Jan 8;43(1):202–3.
91. Brown RKJ, Bohnen NI, Wong KK, Minoshima S, Frey KA. Brain PET in Suspected Dementia: Patterns of Altered FDG Metabolism. *RadioGraphics*. 2014 May;34(3):684–701.
92. Richards D, Sabbagh MN. Florbetaben for PET Imaging of Beta-Amyloid Plaques in the Brain. *Neurol Ther*. 2014 Dec 27;3(2):79–88.
93. Syed YY, Deeks E. Florbetaben: A Review in  $\beta$ -Amyloid PET Imaging in Cognitive Impairment. *CNS Drugs*. 2015;29(7):605–13.
94. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1984 Jul 1;34(7):939–939.
95. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007 Aug;6(8):734–46.
96. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004 Sep 20;256(3):183–94.
97. Lopez OL, Kuller LH, Becker JT, Dulberg C, Sweet RA, Gach HM, et al. Incidence of Dementia in Mild Cognitive Impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Arch Neurol*. 2007 Mar 1;64(3):416.
98. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: A review of progress. Vol. 66, *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group; 1999. p. 137–47.
99. Agència d'Informació A i Q en S de C 2010. G de PC en el SA. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

- personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. . Vol. 2009. AIAQS; 2009.
100. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012 Feb 15;(2).
101. McClam TD, Marano CM, Rosenberg PB, Lyketsos CG. Interventions for Neuropsychiatric Symptoms in Neurocognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease. *Harv Rev Psychiatry*. 2015 Sep 1;23(5):377–93.
102. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for Agitation/Aggression and Psychosis in Moderately Severe to Severe Alzheimer's Disease. *J Clin Psychiatry*. 2008 Mar 15;69(3):341–8.
103. Lanctôt KL, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, Francis PT, Geda YE, Ismail Z, et al. Apathy associated with neurocognitive disorders: Recent progress and future directions. *Alzheimer's & Dementia*. 2017 Jan 27;13(1):84–100.
104. Cummings J, Mintzer J, Brodaty H, Sano M, Banerjee S, Devanand DP, et al. Agitation in cognitive disorders: International Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research definition. *Int Psychogeriatr*. 2015 Jan 12;27(1):7–17.
105. Barnes JN. Exercise, cognitive function, and aging. *Adv Physiol Educ* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2024 Jun 30];39(2):55–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26031719/>
106. Ströhle A, Schmidt DK, Schultz F, Fricke N, Staden T, Hellweg R, et al. Drug and Exercise Treatment of Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effects on Cognition in Randomized Controlled Trials. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 Jun 30];23(12):1234–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26601726/>
107. Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 Jun 5;2013(6).
108. Gonsalvez I, Baror R, Fried P, Santarnecchi E, Pascual-Leone A. Therapeutic Noninvasive Brain Stimulation in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*. 2016 Oct 19;14(4):362–76.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

109. Nisticò R, Borg JJ. Aducanumab for Alzheimer's disease: A regulatory perspective. *Pharmacol Res.* 2021 Sep 1;171:105754.
110. Qin Q, Tang Y. Lecanemab: the game changer in the ongoing fight to treat Alzheimer's disease? *Human Brain.* 2023 Apr 12;2(1).
111. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine.* 2023 Jan 5;388(1):9–21.
112. Weiner MW, Aisen PS, Beckett LA, Green RC, Jagust W, Morris JC, et al. How Will Aducanumab Approval Impact AD Research? *J Prev Alzheimers Dis.* 2021 Sep 1;8(4):391.
113. Sperling R, Salloway S, Brooks DJ, Tampieri D, Barakos J, Fox NC, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a retrospective analysis. *Lancet Neurol [Internet].* 2012 Mar [cited 2024 Sep 5];11(3):241–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22305802/>
114. Doran SJ, Sawyer RP. Risk factors in developing amyloid related imaging abnormalities (ARIA) and clinical implications. *Front Neurosci [Internet].* 2024 [cited 2024 Sep 5];18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38312931/>
115. Wahlund L-O (ed.), Erkinjuntti T (ed.), Gauthier S (ed.). *Vascular cognitive impairment in clinical practice.* Cambridge: Cambridge University Press. 2009;241.
116. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology.* 2000;54(11 Suppl 5).
117. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Stroke.* 2011 Sep;42(9):2672–713.
118. Iadecola C. The Pathobiology of Vascular Dementia. *Neuron.* 2013 Nov 20;80(4):844–66.
119. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *The Lancet.* 2015 Oct 24;386(10004):1698–706.
120. Grau-Olivares M, Arboix A. *Deterioro Cognitivo de Tipo Vascular.* 1ª Edición Abril. Vol. 1er. Barcelona: ERGON; 2009.
121. Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed Dementia. *JAMA.* 2004 Dec 15;292(23):2901.
122. Attems J, Jellinger KA. The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease - lessons from pathology. *BMC Med.* 2014 Dec 11;12(1):206.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

123. World Health Organization. World Health Organization. F01 Vascular Dementia. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. . Geneva, Switzerland; 1993. 48–50 p.
124. American Psychiatric Association. American Psychiatric Association. Major or Mild Vascular Neurocognitive disorders. Diagnostic and statistical manual of mental disorders . 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2013. 612–605 p.
125. Alberca R, López-Pousa S. Demencia vascular por lesiones de pequeño vaso. In: Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. 4th ed. Madrid: Ed. Panamericana; ; 2011. p. 419–28.
126. Gorelick PB, Nyenhuis D. Understanding and Treating Vascular Cognitive Impairment. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2013 Apr;19(2):425–37.
127. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. Neurology. 1992 Mar;42(3):473–473.
128. Murphy A, Gaillard F. Ischaemic stroke. Radiopaedia.org [Internet]. 2011 Apr 11 [cited 2024 Jul 1]; Available from: <http://radiopaedia.org/articles/13437>
129. Rosenberg GA, Wallin A, Wardlaw JM, Markus HS, Montaner J, Wolfson L, et al. Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2016 Jan 22;36(1):6–25.
130. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards. Stroke. 2006 Sep;37(9):2220–41.
131. American Psychiatric Association. Vascular Dementia. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 1994. 143–146 p.
132. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia. Neurology. 1993 Feb 1;43(2):250–250.
133. Erkinjuntti T, Bowler JV, de Carli CS, Fazekas F, Inzitari D, O'Brien JT. Imaging of static brain lesions in vascular dementia: implications for clinical trials. Alzheimer Dis Assoc Disord Suppl 3:S81-90. 1999 Oct;13.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

134. American Academy of Ophthalmology. 2019-2020 Basic and Clinical Science Course, Section 12: Retina and Vitreous. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2019. ISBN: 978-1681041476. 2019.
135. Anand-Apte B, Hollyfield JG. Developmental Anatomy of the Retinal and Choroidal Vasculature. In: Encyclopedia of the Eye. Elsevier; 2010. p. 9–15.
136. Gabriel M, Esmaeelpour M, Shams-Mafi F, Hermann B, Zabihian B, Drexler W, et al. Mapping diurnal changes in choroidal, Haller's and Sattler's layer thickness using 3-dimensional 1060-nm optical coherence tomography. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2017 Oct 12;255(10):1957–63.
137. Agawa T, Miura M, Ikuno Y, Makita S, Fabritius T, Iwasaki T, et al. Choroidal thickness measurement in healthy Japanese subjects by three-dimensional high-penetration optical coherence tomography. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2011 Oct 10;249(10):1485–92.
138. Margolis R, Spaide RF. A Pilot Study of Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of the Choroid in Normal Eyes. Am J Ophthalmol. 2009 May;147(5):811–5.
139. Esmaeelpour M, Považay B, Hermann B, Hofer B, Kajic V, Kapoor K, et al. Three-Dimensional 1060-nm OCT: Choroidal Thickness Maps in Normal Subjects and Improved Posterior Segment Visualization in Cataract Patients. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2010 Oct 1;51(10).
140. Barteselli G, Chhablani J, El-Emam S, Wang H, Chuang J, Kozak I, et al. Choroidal Volume Variations with Age, Axial Length, and Sex in Healthy Subjects: A Three-Dimensional Analysis. Ophthalmology. 2012 Dec;119(12).
141. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal Variation of Choroidal Thickness in Normal, Healthy Subjects Measured by Spectral Domain Optical Coherence Tomography. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2012 Jan 25;53(1).
142. Usui S, Ikuno Y, Akiba M, Maruko I, Sekiryu T, Nishida K, et al. Circadian Changes in Subfoveal Choroidal Thickness and the Relationship with Circulatory Factors in Healthy Subjects. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2012 Apr 24;53(4).
143. Forrester J V., Dick AD, McMenamin PG, Roberts F, Pearlman E. The eye: Basic sciences in practice. 2016 [cited 2024 Jul 16]; Available from: <https://research.monash.edu/en/publications/the-eye-basic-sciences-in-practice-2>

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

144. Wolfgang D FJ, Drexler W, Fujimoto JG, eds. Optical Coherence Tomography: Technology and Applications. 2nd ed. Cham: Springer; 2015. ISBN: 978-3-319-06419-2. Invest ophtalmol Vis Sci . 2015;31–8.
145. Triton™ Swept Source OCT - Topcon Healthcare [Internet]. [cited 2023 Jan 11]. Available from: <https://topconhealthcare.com/products/triton/>
146. Congdon N. Causes and Prevalence of Visual Impairment among Adults in the United States. Archives of Ophthalmology [Internet]. 2004 Apr [cited 2020 Aug 7];122(4):477–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15078664/>
147. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer’s disease. Alzheimer’s and Dementia [Internet]. 2007 Jul [cited 2020 Aug 7];3(3):186–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19595937/>
148. Ashok A, Singh N, Chaudhary S, Bellamkonda V, Kritikos AE, Wise AS, et al. Retinal Degeneration and Alzheimer’s Disease: An Evolving Link. Int J Mol Sci. 2020 Oct 2;21(19):7290.
149. Ding JD, Lin J, Mace BE, Herrmann R, Sullivan P, Bowes Rickman C. Targeting age-related macular degeneration with Alzheimer’s disease based immunotherapies: Anti-amyloid- $\beta$  antibody attenuates pathologies in an age-related macular degeneration mouse model. Vision Res. 2008 Feb;48(3):339–45.
150. Zhao Y, Bhattacharjee S, Jones BM, Hill JM, Clement C, Sambamurti K, et al. Beta-Amyloid Precursor Protein ( $\beta$ APP) Processing in Alzheimer’s Disease (AD) and Age-Related Macular Degeneration (AMD). Mol Neurobiol. 2015 Aug 10;52(1):533–44.
151. Aslam A, Peto T, Barzegar-Befroei N, Gregory S, Morrison G, Ritchie C. Assessing Peripheral Retinal Drusen Progression in Alzheimer’s Dementia: A Pilot Study Using Ultra-Wide Field Imaging. Invest Ophthalmol Vis Sci . 2014 Apr;55(13):659.
152. Parnetti L. Associations of Alzheimer rsquo s disease with macular degeneration. Frontiers in Bioscience. 2017 Jan 1;9(1):794.
153. Alber J, Goldfarb D, Thompson LI, Arthur E, Hernandez K, Cheng D, et al. Developing retinal biomarkers for the earliest stages of Alzheimer’s disease: What we know, what we don’t, and how to move forward. Vol. 16, Alzheimer’s and Dementia. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 229–43.
154. den Haan J, Verbraak FD, Visser PJ, Bouwman FH. Retinal thickness in Alzheimer’s disease: A systematic review and meta-analysis. Alzheimer’s & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring. 2017 Jan 24;6(1):162–70.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

155. Bloom GS. Amyloid- $\beta$  and Tau. JAMA Neurol [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2022 Mar 7];71(4):505. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2013.5847>
156. Jagust W. Is amyloid- $\beta$  harmful to the brain? Insights from human imaging studies. Brain. 2016 Jan 1;139(1):23–30.
157. Asanad S, Ross-Cisneros FN, Nassisi M, Barron E, Karanjia R, Sadun AA. The Retina in Alzheimer's Disease: Histomorphometric Analysis of an Ophthalmologic Biomarker. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2019 Apr 11;60(5):1491.
158. Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, Miller CA. Optic-Nerve Degeneration in Alzheimer's Disease. New England Journal of Medicine. 1986 Aug 21;315(8):485–7.
159. Schön C, Hoffmann NA, Ochs SM, Burgold S, Filser S, Steinbach S, et al. Long-Term In Vivo Imaging of Fibrillar Tau in the Retina of P301S Transgenic Mice. Ikezu T, editor. PLoS One. 2012 Dec 31;7(12):e53547.
160. Tsai Y, Lu B, Ljubimov A V., Girman S, Ross-Cisneros FN, Sadun AA, et al. Ocular Changes in TgF344-AD Rat Model of Alzheimer's Disease. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2014 Jan 29;55(1):523.
161. Koronyo Y, Biggs D, Barron E, Boyer DS, Pearlman JA, Au WJ, et al. Retinal amyloid pathology and proof-of-concept imaging trial in Alzheimer's disease. JCI Insight. 2017 Aug 17;2(16).
162. Kirbas S, Turkyilmaz K, Anlar O, Tufekci A, Durmus M. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Patients With Alzheimer Disease. Journal of Neuro-Ophthalmology. 2013 Mar;33(1):58–61.
163. Paquet C, Boissonnot M, Roger F, Dighiero P, Gil R, Hugon J. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Neurosci Lett. 2007 Jun 13;420(2):97–9.
164. Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, Naftaliev E, Neudorfer M. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Clin Neurol Neurosurg. 2011 Sep;113(7):523–6.
165. Garcia-Martin E, Bambo MP, Marques ML, Satue M, Otin S, Larrosa JM, et al. Ganglion cell layer measurements correlate with disease severity in patients with Alzheimer's disease. Acta Ophthalmol. 2016 Sep 19;94(6):e454–9.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

166. den Haan J, Verbraak FD, Visser PJ, Bouwman FH. Retinal thickness in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2017 Jan 24;6(1):162–70.
167. Sánchez D, Castilla-Martí M, Rodríguez-Gómez O, Valero S, Piferrer A, Martínez G, et al. Usefulness of peripapillary nerve fiber layer thickness assessed by optical coherence tomography as a biomarker for Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2018 Nov 5;8(1):16345.
168. Coppola G, Di Renzo A, Ziccardi L, Martelli F, Fadda A, Manni G, et al. Optical Coherence Tomography in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. Brucki S, editor. *PLoS One*. 2015 Aug 7;10(8):e0134750.
169. Marziani E, Pomati S, Ramolfo P, Cigada M, Giani A, Mariani C, et al. Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Layer Thickness in Alzheimer's Disease Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013 Sep 5;54(9):5953.
170. Cunha LP, Lopes LC, Costa-Cunha LVF, Costa CF, Pires LA, Almeida ALM, et al. Macular Thickness Measurements with Frequency Domain-OCT for Quantification of Retinal Neural Loss and its Correlation with Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease. Mori K, editor. *PLoS One*. 2016 Apr 22;11(4):e0153830.
171. Bayhan HA, Aslan Bayhan S, Celikbilek A, Tanik N, Gürdal C. Evaluation of the chorioretinal thickness changes in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Mar 15;43(2):145–51.
172. Cheung CYL, Ong YT, Hilal S, Ikram MK, Low S, Ong YL, et al. Retinal Ganglion Cell Analysis Using High-Definition Optical Coherence Tomography in Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2014 Nov 25;
173. Gameiro GR, Jiang H, Liu Y, Deng Y, Sun X, Nascentes B, et al. Retinal tissue hypoperfusion in patients with clinical Alzheimer's disease. *Eye and Vision*. 2018 Dec 17;5(1):21.
174. Blanks JC, Torigoe Y, Hinton DR, Blanks RHI. Retinal pathology in Alzheimer's disease. I. Ganglion cell loss in foveal/parafoveal retina. *Neurobiol Aging*. 1996 May;17(3):377–84.
175. Blanks JC, Schmidt SY, Torigoe Y, Porrello K V., Hinton DR, Blanks RHI. Retinal pathology in Alzheimer's disease. II. Regional neuron loss and glial changes in GCL. *Neurobiol Aging*. 1996 May;17(3):385–95.

176. Tsai CS. Optic Nerve Head and Nerve Fiber Layer in Alzheimer's Disease. *Archives of Ophthalmology*. 1991 Feb 1;109(2):199.
177. Lu Y, Li Z, Zhang X, Ming B, Jia J, Wang R, et al. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in early Alzheimer's disease: Evidence in optical coherence tomography. *Neurosci Lett*. 2010 Aug;480(1):69–72.
178. Danesh-Meyer H V., Birch H, Ku JYF, Carroll S, Gamble G. Reduction of optic nerve fibers in patients with Alzheimer disease identified by laser imaging. *Neurology*. 2006 Nov 28;67(10):1852–4.
179. Williams MA, McGowan AJ, Cardwell CR, Cheung CY, Craig D, Passmore P, et al. Retinal microvascular network attenuation in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2015 Jun 15;1(2):229–35.
180. Miao J, Xu F, Davis J, Otte-Höller I, Verbeek MM, Van Nostrand WE. Cerebral microvascular amyloid beta protein deposition induces vascular degeneration and neuroinflammation in transgenic mice expressing human vasculotropic mutant amyloid beta precursor protein. *Am J Pathol*. 2005 Aug 1;167(2):505–15.
181. Asanad S, Ross-Cisneros FN, Barron E, Nassisi M, Sultan W, Karanjia R, et al. The retinal choroid as an oculo-vascular biomarker for Alzheimer's dementia: A histopathological study in severe disease. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2019 Dec 1;11(1):775–83.
182. Bulut M, Yaman A, Erol MK, Kurtuluş F, Toslak D, Doğan B, et al. Choroidal Thickness in Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Type Dementia. *J Ophthalmol*. 2016;2016:1–7.
183. Li M, Li R, Lyu J hui, Chen J hua, Wang W, Gao M long, et al. Relationship Between Alzheimer's Disease and Retinal Choroidal Thickness: A Cross-Sectional Study. Jianping J, editor. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2021 Mar 9;80(1):407–19.
184. Cunha JP, Proença R, Dias-Santos A, Melancia D, Almeida R, Águas H, et al. Choroidal thinning: Alzheimer's disease and aging. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2017 Jan 30;8(1):11–7.
185. Trebbastoni A, Marcelli M, Mallone F, D'Antonio F, Imbriano L, Campanelli A, et al. Attenuation of Choroidal Thickness in Patients With Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2017 Apr 1;31(2):128–34.
186. Gharbiya M, Trebbastoni A, Parisi F, Manganiello S, Cruciani F, D'Antonio F, et al. Choroidal Thinning as a New Finding in Alzheimer's Disease: Evidence from Enhanced

- Depth Imaging Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014 May 19;40(4):907–17.
187. Salobar-García E, Méndez-Hernández C, de Hoz R, Ramírez AI, López-Cuenca I, Fernández-Albarral JA, et al. Ocular Vascular Changes in Mild Alzheimer's Disease Patients: Foveal Avascular Zone, Choroidal Thickness, and ONH Hemoglobin Analysis. *J Pers Med* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Jul 22];10(4):1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33203157/>
188. López-De-Eguileta A, Lage C, López-García S, Pozueta A, García-Martínez M, Kazmierczak M, et al. Evaluation of choroidal thickness in prodromal Alzheimer's disease defined by amyloid PET. *PLoS One* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Jul 22];15(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32956392/>
189. Bateman R. Alzheimer's disease and other dementias: advances in 2014. *Lancet Neurol*. 2015 Jan 1;14(1):4–6.
190. Dutescu RM, Li QX, Crowston J, Masters CL, Baird PN, Culvenor JG. Amyloid precursor protein processing and retinal pathology in mouse models of Alzheimer's disease. *Graefes's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2009 Sep 7;247(9):1213–21.
191. Ning A, Cui J, To E, Ashe KH, Matsubara J. Amyloid- $\beta$  Deposits Lead to Retinal Degeneration in a Mouse Model of Alzheimer Disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008 Nov 1;49(11):5136.
192. Koronyo Y, Salumbides BC, Black KL, Koronyo-Hamaoui M. Alzheimer's Disease in the Retina: Imaging Retinal A $\beta$  Plaques for Early Diagnosis and Therapy Assessment. *Neurodegener Dis*. 2012 Apr;10(1–4):285–93.
193. Samura E, Shoji M, Kawarabayashi T, Sasaki A, Matsubara E, Murakami T, et al. Enhanced accumulation of tau in doubly transgenic mice expressing mutant  $\beta$ APP and presenilin-1. *Brain Res*. 2006 Jun 13;1094(1):192–9.
194. Leger F, Fernagut PO, Canron MH, Léoni S, Vital C, Tison F, et al. Protein Aggregation in the Aging Retina. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011 Jan;70(1):63–8.
195. Hart de Ruyter FJ, Morrema THJ, den Haan J, Twisk JWR, de Boer JF, Scheltens P, et al. Phosphorylated tau in the retina correlates with tau pathology in the brain in Alzheimer's disease and primary tauopathies. *Acta Neuropathol*. 2023 Feb 8;145(2):197–218.

196. Frost S, Kanagasingam Y, Sohrabi H, Vignarajan J, Bourgeat P, Salvado O, et al. Retinal vascular biomarkers for early detection and monitoring of Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2013 [cited 2017 Apr 19];150. Available from: <https://www.nature.com/tp/journal/v3/n2/pdf/tp2012150a.pdf>
197. Cunha JP, Moura-Coelho N, Proença RP, Dias-Santos A, Ferreira J, Louro C, et al. Alzheimer's disease: A review of its visual system neuropathology. Optical coherence tomography—a potential role as a study tool in vivo. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2016 Nov 4;254(11):2079–92.
198. Patton N, Aslam T, MacGillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat*. 2005 Apr 30;206(4):319–48.
199. Fekete GT, Hyman BT, Stern RA, Pasquale LR. Retinal blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* [Internet]. 2015 Jun 22 [cited 2021 Oct 14];1(2):144–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.dadm.2015.01.004>
200. O'Bryhim BE, Apte RS, Kung N, Coble D, Van Stavern GP. Association of Preclinical Alzheimer Disease With Optical Coherence Tomographic Angiography Findings. *JAMA Ophthalmol*. 2018 Nov 1;136(11):1242.
201. van de Kreeke JA, Nguyen HT, Konijnenberg E, Tomassen J, den Braber A, ten Kate M, et al. Optical coherence tomography angiography in preclinical Alzheimer's disease. *British Journal of Ophthalmology*. 2020 Feb;104(2):157–61.
202. Jiang H, Wei Y, Shi Y, Wright CB, Sun X, Gregori G, et al. Altered Macular Microvasculature in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2018 Sep;38(3):292–8.
203. Wang X, Zhao Q, Tao R, Lu H, Xiao Z, Zheng L, et al. Decreased Retinal Vascular Density in Alzheimer's Disease (AD) and Mild Cognitive Impairment (MCI): An Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) Study. *Front Aging Neurosci*. 2021 Jan 15;12.
204. Marquie M, Valero S, Martínez J, Alarcón-Martín E, García-Sánchez A, de Rojas I, et al. Differences in macular vessel density in the superficial plexus across cognitive impairment: the NORFACE cohort. *Sci Rep*. 2022 Oct 8;12(1):16938.
205. Marquie M, García-Sánchez A, Alarcón-Martín E, Martínez J, Castilla-Martí M, Castilla-Martí L, et al. Macular vessel density in the superficial plexus is not associated to

- cerebrospinal fluid core biomarkers for Alzheimer's disease in individuals with mild cognitive impairment: The NORFACE cohort. *Front Neurosci* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 2];17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36908784/>
206. García-Sánchez A, Sotolongo-Grau O, Tartari JP, Sanabria Á, Esteban - De Antonio E, Pérez-Cordón A, et al. Macular vessel density in the superficial plexus is not a proxy of cerebrovascular damage in non-demented individuals: data from the NORFACE cohort. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 Jul 2];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38378643/>
  207. Rodríguez-Gómez O, Abdelnour C, Jessen F, Valero S, Boada M. Influence of Sampling and Recruitment Methods in Studies of Subjective Cognitive Decline. Vol. 48, *Journal of Alzheimer's Disease*. IOS Press; 2015. p. S99–107.
  208. Rodriguez-Gomez O, Sanabria A, Perez-Cordon A, Sanchez-Ruiz D, Abdelnour C, Valero S, et al. FACEHBI: A Prospective Study of Risk Factors, Biomarkers and Cognition in a Cohort of Individuals with Subjective Cognitive Decline. Study Rationale and Research Protocols. *J Prev Alzheimers Dis*. 2017;4(2):100–8.
  209. Esteban-De Antonio E, Pérez-Cordón A, Gil S, Orellana A, Cano A, Alegret M, et al. BIOFACE: A Prospective Study of Risk Factors, Cognition, and Biomarkers in a Cohort of Individuals with Early-Onset Mild Cognitive Impairment. Study Rationale and Research Protocols. *J Alzheimers Dis*. 2021 Aug 17;1–17.
  210. Alegret M, Muñoz N, Roberto N, Rentz DM, Valero S, Gil S, et al. A computerized version of the Short Form of the Face-Name Associative Memory Exam (FACEmemory®) for the early detection of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2020 Mar 16;12(1).
  211. Boada M, Tárraga L, Hernández I, Valero S, Alegret M, Ruiz A, et al. Design of a comprehensive Alzheimer's disease clinic and research center in Spain to meet critical patient and family needs. *Alzheimer's and Dementia*. 2014;10(3):409–15.
  212. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–98.
  213. Blesa R, Pujol M, Aguilar M, Santacruz P, Bertran-Serra I, Hernández G, et al. Clinical validity of the "mini-mental state" for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*. 2001;39(11):1150–7.
  214. del Ser Quijano T, Sánchez Sánchez F, García de Yébenes MJ, Otero Puime A, Zunzunegui M V, Muñoz DG. [Spanish version of the 7 Minute screening neurocognitive

- battery. Normative data of an elderly population sample over 70]. *Neurologia*. 2004 Sep;19(7):344–58.
215. Boada M, Tárraga L, Modinos G, López OL, Cummings JL. [Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home version (NPI-NH): Spanish validation]. *Neurologia*. 2005 Dec;20(10):665–73.
216. Reisberg B, Ferris SH, De Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*. 1982;139(9):1136–9.
217. Morris JC. The clinical dementia rating (cdr): Current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43(11):2412–4.
218. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry*. 1968;114(512):797–811.
219. Alegret M, Espinosa A, Valero S, Vinyes-Junqué G, Ruiz A, Hernández I, et al. Cut-off scores of a brief neuropsychological battery (NBACE) for Spanish individual adults older than 44 years old. *PLoS One*. 2013 Oct 16;8(10):e76436.
220. Alegret M, Espinosa A, Vinyes-Junqué G, Valero S, Hernández I, Tárraga L, et al. Normative data of a brief neuropsychological battery for Spanish individuals older than 49. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2012 Feb 1;34(2):209–19.
221. Reisberg B, Ferris SH, De Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*. 1982 Sep;139(9):1136–9.
222. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993 Feb;43(2):250–60.
223. Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Arch Neurol*. 2003 Oct;60(10):1385–9.
224. Jessen F, Amariglio RE, Van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2014 Nov 1;10(6):844–52.
225. Bokinni Y, Shah N, Maguire O, Laidlaw DAH. Performance of a computerised visual acuity measurement device in subjects with age-related macular degeneration: Comparison

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

- with gold standard ETDRS chart measurements. *Eye* (Basingstoke). 2015 Aug 14;29(8):1085–91.
226. Pakrou N, Gray T, Mills R, Landers J, Craig J. Clinical comparison of the Icare tonometer and goldmann applanation tonometry. *J Glaucoma*. 2008 Jan;17(1):43–7.
227. Tsou BC, Bressler NM. Visual acuity reporting in clinical research publications. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Jun 1;135(6):651–3.
228. Maberley DAL, Hollands H, Chuo J, Tam G, Konkak J, Roesch M, et al. The prevalence of low vision and blindness in Canada. Vol. 20, *Eye*. Nature Publishing Group; 2006. p. 341–6.
229. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2020. Available from: <http://www.r-project.org/index.html> [Internet]. [cited 2022 Aug 12]. Available from: <https://www.eea.europa.eu/data-and-maps/indicators/oxygen-consuming-substances-in-rivers/r-development-core-team-2006>
230. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016 Jun 1;15(2):155–63.
231. Liljequist D, Elfving B, Skavberg Roaldsen K. Intraclass correlation – A discussion and demonstration of basic features. Chiacchio F, editor. *PLoS One*. 2019 Jul 22;14(7):e0219854.
232. Sánchez D, Castilla-Martí M, Marquí M, Valero S, Moreno-Grau S, Rodríguez-Gómez O, et al. Evaluation of macular thickness and volume tested by optical coherence tomography as biomarkers for Alzheimer’s disease in a memory clinic. *Sci Rep*. 2020 Jan 31;10(1):1580.
233. Marquí M, Valero S, Castilla-Martí M, Martínez J, Rodríguez-Gómez O, Sanabria Á, et al. Association between retinal thickness and  $\beta$ -amyloid brain accumulation in individuals with subjective cognitive decline: Fundació ACE Healthy Brain Initiative. *Alzheimers Res Ther*. 2020 Dec 31;12(1):37.
234. Rodriguez-Gomez O, Sanabria A, Perez-Cordon A, Sanchez-Ruiz D, Abdelnour C, Valero S, et al. FACEHBI: A Prospective Study of Risk Factors, Biomarkers and Cognition in a Cohort of Individuals with Subjective Cognitive Decline. Study Rationale and Research Protocols. *J Prev Alzheimers Dis* [Internet]. 2017 [cited 2020 Aug 8];4(2):100–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29186280/>

235. Vos SJB, Gordon BA, Su Y, Visser PJ, Holtzman DM, Morris JC, et al. NIA-AA Staging of Preclinical Alzheimer Disease: Discordance and Concordance of CSF and Imaging Biomarkers. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2016; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197458016300161>
236. Mwanza JC, Hochberg JT, Banitt MR, Feuer WJ, Budenz DL. Lack of Association between Glaucoma and Macular Choroidal Thickness Measured with Enhanced Depth-Imaging Optical Coherence Tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011 May 18;52(6):3430.
237. Shin JW, Shin YU, Lee BR. Choroidal Thickness and Volume Mapping by a Six Radial Scan Protocol on Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2012 May;119(5):1017–23.
238. Biffi A, Greenberg SM. Cerebral Amyloid Angiopathy: A Systematic Review. *Journal of Clinical Neurology*. 2011 Mar;7(1):1.
239. Iturria-Medina Y, Sotero RC, Toussaint PJ, Mateos-Pérez JM, Evans AC, Weiner MW, et al. Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nat Commun*. 2016 Jun 21;7(1):11934.
240. Alvarez-Vergara MI, Rosales-Nieves AE, March-Díaz R, Rodríguez-Perinan G, Lara-Ureña N, Ortega-de San Luis C, et al. Non-productive angiogenesis disassembles A $\beta$  plaque-associated blood vessels. *Nat Commun*. 2021 May 25;12(1):3098.
241. Sousa DC, Leal I, Moreira S, Dionísio P, Abegão Pinto L, Marques-Neves C. Hypoxia challenge test and retinal circulation changes – a study using ocular coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol*. 2018 May 21;96(3):e315–9.
242. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011 Sep 1;1(1):a006189–a006189.
243. Marchesi VT. Alzheimer's dementia begins as a disease of small blood vessels, damaged by oxidative-induced inflammation and dysregulated amyloid metabolism: implications for early detection and therapy. *The FASEB Journal*. 2011 Jan 1;25(1):5–13.
244. Ruiz-Medrano J, Chhablani J, Ruiz-Moreno JM. Choroidal Imaging Techniques: Past, Current, and Future. *Choroidal Disorders*. 2017 Jan 1;49–62.
245. Gisev N, Bell JS, Chen TF. Interrater agreement and interrater reliability: Key concepts, approaches, and applications. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2013 May;9(3):330–8.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

246. Marques R, Andrade De Jesus D, Barbosa-Breda J, Van Eijgen J, Stalmans I, van Walsum T, et al. Automatic Segmentation of the Optic Nerve Head Region in Optical Coherence Tomography: A Methodological Review. *Comput Methods Programs Biomed.* 2022 Jun 1;220.
247. G.J. Jaffe. Normative database for SD-OCT: Only part of the story. *Retina today.* 2012;September:59–61.
248. Han IC, Jaffe GJ. Comparison of Spectral- and Time-Domain Optical Coherence Tomography for Retinal Thickness Measurements in Healthy and Diseased Eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009 May;147(5):847-858.e1.
249. Sull AC, Vuong LN, Price LL, Srinivasan VJ, Gorczynska I, Fujimoto JG, et al. Comparison of spectral/Fourier domain optical coherence tomography instruments for assessment of normal macular thickness. *Retina [Internet].* 2010 Feb [cited 2022 Mar 8];30(2):235–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19952997/>
250. Philip AM, Gerendas BS, Zhang L, Faatz H, Podkowinski D, Bogunovic H, et al. Choroidal thickness maps from spectral domain and swept source optical coherence tomography: algorithmic versus ground truth annotation. *British Journal of Ophthalmology.* 2016 Oct 1;100(10):1372–6.
251. Ashok A, Singh N, Chaudhary S, Bellamkonda V, Kritikos AE, Wise AS, et al. Retinal Degeneration and Alzheimer's Disease: An Evolving Link. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 2;21(19):7290.
252. Wen LY, Wan L, Lai JN, Chen CS, Chen JJY, Wu MY, et al. Increased risk of Alzheimer's disease among patients with age-related macular degeneration: A nationwide population-based study. Tsai DC, editor. *PLoS One.* 2021 May 7;16(5):e0250440.
253. Williams MA, Silvestri V, Craig D, Passmore AP, Silvestri G. The Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2014 Jan 1;42(3):909–14.
254. Pelletier AA, Théorêt MÈ, Boutin T, Kergoat MJ, Massoud F, Latour J, et al. Prevalence of Glaucoma in Hospitalized Older Adults with Alzheimer's Disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques.* 2014 Mar 23;41(2):206–9.
255. Bayer AU, Ferrari F, Erb C. High Occurrence Rate of Glaucoma among Patients with Alzheimer's Disease. *Eur Neurol.* 2002;47(3):165–8.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

256. Bayer AU, Ferrari F. Severe progression of glaucomatous optic neuropathy in patients with Alzheimer's disease. *Eye*. 2002 Mar;16(2):209–12.
257. Tamura H, Kawakami H, Kanamoto T, Kato T, Yokoyama T, Sasaki K, et al. High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 2006 Jul 15;246(1–2):79–83.
258. Querques G, Borrelli E, Sacconi R, De Vitis L, Leocani L, Santangelo R, et al. Functional and morphological changes of the retinal vessels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Sci Rep*. 2019 Dec 1;9(1).
259. Hazan J, Wing M, Liu KY, Reeves S, Howard R. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the evaluation of cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2023 Sep 12 [cited 2024 Sep 13];94(2):113–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36096664/>
260. Hunter JM, Kwan J, Malek-Ahmadi M, Maarouf CL, Kokjohn TA, Belden C, et al. Morphological and pathological evolution of the brain microcirculation in aging and Alzheimer's disease. *PLoS One* [Internet]. 2012 May 16 [cited 2022 Nov 13];7(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22615835/>
261. Stefánsson E, Olafsdottir OB, Eliasdottir TS, Vehmeijer W, Einarsdottir AB, Bek T, et al. Retinal oximetry: Metabolic imaging for diseases of the retina and brain. *Prog Retin Eye Res*. 2019 May 1;70:1–22.
262. Patterson EJ, Bounds AD, Wagner SK, Kadri-Langford R, Taylor R, Daly D. Oculomics: A Crusade Against the Four Horsemen of Chronic Disease. *Ophthalmol Ther* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2024 Sep 8];13(6):1427–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38630354/>
263. Wagner SK, Fu DJ, Faes L, Liu X, Huemer J, Khalid H, et al. Insights into Systemic Disease through Retinal Imaging-Based Oculomics. *Transl Vis Sci Technol* [Internet]. 2020 Jan 28 [cited 2024 Sep 1];9(2):6–6. Available from: <https://doi.org/10.1167/tvst.9.2.6>
264. Wagner SK, Hughes F, Cortina-Borja M, Pontikos N, Struyven R, Liu X, et al. AlzEye: longitudinal record-level linkage of ophthalmic imaging and hospital admissions of 353 157 patients in London, UK. *BMJ Open* [Internet]. 2022 Mar 16 [cited 2024 Sep 1];12(3):e058552. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35296488/>

**UAB**

**Universitat Autònoma  
de Barcelona**