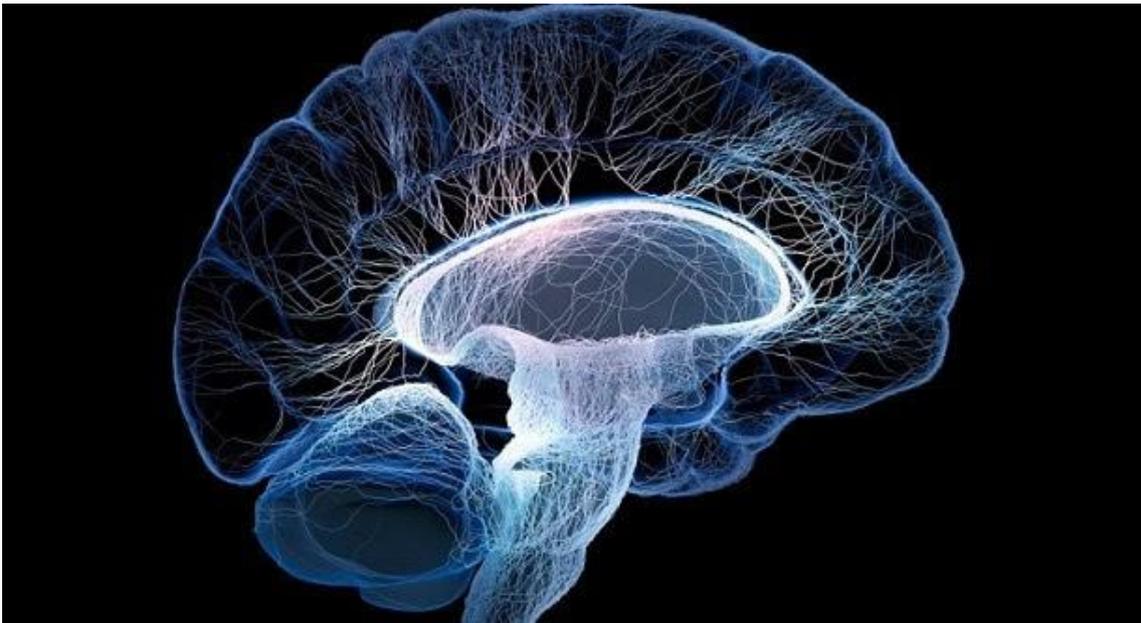


# **Deterioro Cognitivo Subjetivo y Factores de Riesgo Vascular**

Julia Jiménez Hernández

Tutores: José D. Barroso Ribal (Coor.) y Daniel Ferreira Padilla

**Trabajo de Fin de Grado de Psicología. Universidad de La Laguna**  
**Curso académico 2016-2017**



## **Resumen**

El Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS) y los Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV) están implicados en procesos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer (EA). Su investigación mejorará la predicción, prevención e intervención de la enfermedad en la práctica clínica.

Objetivos: Revisar la literatura disponible referida a 1) DCS y los FRCV como predictores de EA, 2) características de las quejas en DCS y FRCV, 3) diferencias fisiopatológicas.

Método: Búsqueda sistemática basada en el Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Se procesó el total de artículos extraídos de la búsqueda empleando el gestor bibliográfico Mendeley. La información del trabajo se organizó en Excel.

Resultados: Existen asociaciones entre hipertensión, hipotensión y DCS. Se sugieren efectos neuroprotectores de los bloqueadores de canales de calcio. Se hallan leves asociaciones en tabaquismo y obesidad junto a DCS. No se objetiva relación entre DCS y Diabetes Mellitus, pero existen índices predictores de EA en estos grupos. Se objetiva relación entre DCS, FRCV y placas neuríticas, atrofia cortical y micro-hemorragias cerebrales en personas sin deterioro objetivable.

Conclusiones: Se necesitan más estudios. Debe buscarse rigor en la selección de las muestras, las medidas DCS y FRCV, la evaluación neuropsicológica y la valoración de posibles comorbilidades.

## **Abstrac**

Subjective Cognitive Decline (SCD) and Cardiovascular Risk Factors (CVRF) are implicated in neurodegenerative processes, such as Alzheimer's disease (AD). Its research will improve the prediction, prevention and intervention of the disease in clinical practice.

Objectives: To review the literature available about 1) SCD and CVRF as predictors of AD, 2) characteristics of complaints in SCD and CVRF, 3) pathophysiological differences.

Method: Systematic search based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Articles extracted from the search were processed using the Mendeley bibliographic manager. The information of the work was organized in Excel.

Results: There are associations between hypertension, hypotension and SCD. Neuroprotective effects of calcium channel blockers are suggested. There are slight associations between smoking, obesity and SCD. There is no objective relationship between SCD and Diabetes Mellitus, but there are predictive indexes of AD in these groups. There are relationship between SCD, CVRF and neuritic plaques, cortical atrophy and cerebral hemorrhages in people with no objectivable deterioration.

Conclusions: There is a need of more studies and more rigorousness in samples selection, DCS and CVRF measurements, neuropsychological testing and the evaluation of possible comorbidities.

## Introducción

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es un tipo proceso neurodegenerativo que, aunque con cierta variabilidad individual, se caracteriza por un inicio insidioso y un curso lento y progresivo, en el que se produce la pérdida gradual de funciones cognitivas, que afectan a la emocionalidad y comportamiento de quienes la sufren, llegando a producir, en estados avanzados, dependencia funcional para las actividades de la vida diaria (AVD) (National Institute of Health [NIH], 2017). El tipo de presentación más frecuente se caracteriza por la afectación inicial de la memoria reciente, que suele ser manifestada por los propios pacientes en forma de quejas subjetivas o por los familiares de los mismos. Durante el desarrollo de la enfermedad, se objetiva el deterioro de otras funciones cognitivas (Albert M. S., 2011). Este deterioro se encuentra influenciado por múltiples variables, como los factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Aunque la etiología de la EA es desconocida, suele asociarse a la acumulación ovillos neurofibrilares (ONF) y placas neuríticas (PN). La enfermedad no suele presentarse antes de los 60 años. No obstante, cuando existen factores genéticos asociados (APP, PSEN1 o PSEN2), puede presentarse en la cuarta o quinta década de vida (NIH, 2016).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la EA representa entre el 60% y el 70% de los casos de Demencia, por lo que es la causa más común de este tipo de proceso neurodegenerativo (OMS, 2017).

Diferentes asociaciones internacionales han tratado de consensuar criterios clínicos y biomarcadores que permitan el diagnóstico de la enfermedad. Aunque los criterios clínicos varían según las organizaciones que los elaboran, en general, la EA se diagnostica atendiendo al tipo y grado de deterioro en diferentes dominios cognitivos respecto al envejecimiento normal o al declive intraindividual en evaluaciones sucesivas y atendiendo al deterioro de la capacidad funcional para la realización de las AVD. Los biomarcadores se obtienen a través medidas de depósito ( $A\beta_{42}$ ) y por evidencias de degeneración neuronal (proteína tau, tau fosforilada, fluorodesoxiglucosa y atrofia temporal y parietal) en líquido cefalorraquídeo (LCR), tomografía por emisión de positrones (PET) y resonancia magnética (RM) (McKhann G. M., 2011).

Como la EA puede desarrollarse durante años e incluso décadas sin manifestar síntomas clínicos, el National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA), ha desarrollado varios conceptos para subdividir el curso de la EA en diferentes etapas: EA preclínica (ausencia de evidencia de deterioro cognitivo en pruebas estandarizadas y evidencia de biomarcadores para la EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) debido a EA (deterioro de la memoria u otros dominios cognitivos en pruebas estandarizadas y presencia de biomarcadores para la EA) y Demencia debida a EA (demencia y presencia de biomarcadores para la EA) (Albert M. et al., 2011).

La EA preclínica es difícil de detectar. Esto se debe, por un lado, a que los biomarcadores en etapas iniciales no siempre son diferenciables de los presentes en la población normal, y por otro, a que las pruebas de evaluación cognitiva estandarizadas disponibles, cuando existen quejas cognitivas en los pacientes o son referidas por los familiares de los mismos, no son capaces de objetivar el deterioro cognitivo. Sin embargo, recientes estudios han encontrado que el Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS) está asociado a la mayor probabilidad de presentar biomarcadores para la EA, deterioro cognitivo y demencia, aumentando en estos grupos el riesgo de desarrollar la enfermedad con posterioridad (Jenssen F. et al., 2014).

El DCS es un término que hace referencia a la propia percepción de un declive en la capacidad cognitiva respecto a estados previos de funcionamiento, en ausencia de pruebas neuropsicológicas estandarizadas que lo objetiven. Engloba un grupo de quejas heterogéneas que pueden consistir en percepción de deterioro en la memoria, orientación, atención, velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas, lingüísticas u otras funciones cognitivas. No obstante, el DCS no se asocia únicamente a enfermedades neurodegenerativas, también puede estar presente en personas que cursan un envejecimiento normal, en determinados trastorno psiquiátricos como depresión y ansiedad, en otras enfermedades médicas e incluso asociadas al consumo de medicación u otras sustancias (Jenssen F. et al., 2014).

Debido a que el DCS es una entidad heterogénea y poco investigada, pero potencialmente útil en la detección temprana de la EA, el grupo de trabajo Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I), liderado por F. Jenssen, ha desarrollado un marco de referencia conceptual para facilitar la investigación del DCS. Este grupo ha establecido criterios generales para la determinación del DCS y criterios de DCS que incrementan la probabilidad de padecer EA (SCDPlus) (Jenssen F. et al., 2014). En el Anexo 1 pueden observarse las características de ambos tipos de criterios.

Los FRCV también se han relacionado con deterioro cognitivo y aumento del riesgo de demencia debida a Alzheimer. Los FRCV son características que incrementan la probabilidad de padecer enfermedades cardiovasculares (ECV). Las ECV son la primera causa de muerte a nivel mundial. Además, después de la Enfermedad de Alzheimer, la enfermedad vascular es la causa de demencia más común (OMS, 2017). Los FRCV pueden tener origen biológico o estar influenciados por determinados hábitos y estilos de vida poco saludables, como el sedentarismo. Por lo tanto, a la hora de clasificarlos, suele diferenciarse entre FRCV no modificables (edad, género y los factores genéticos) y FRCV modificables (hipertensión arterial (HTA) ( $PA \geq 140/90$  mmHg y/o tratamiento farmacológico antihipertensivo), tabaquismo, hipercolesterolemia ( $cLDL > 130$ mg/dl), diabetes mellitus (DM) y obesidad (perímetro abdominal  $\geq 102$  cm en hombres y  $\geq 88$  cm en mujeres). Otros factores frecuentemente asociados con el riesgo vascular son la hipotensión arterial, la alteración del metabolismo de los lípidos (dislipidemia) y el síndrome metabólico (Lobos J. M., 2011). No todos los factores de riesgo tienen el mismo valor predictivo para el padecimiento de enfermedad. No obstante, la concurrencia de varios factores en una misma persona aumenta la probabilidad de forma superior a la esperada con efectos sumativos (Rubiés-Prat J., 2005).

La influencia de los FRCV en el deterioro cognitivo ha sido ampliamente respaldada. Por ejemplo, en el estudio longitudinal con población anciana de Kivipelto M., con un seguimiento de 21 años, se evidenció la influencia de la hipertensión y la hipercolesterolemia en el DCL (Kivipelto M., et al., 2001). Otro ejemplo es el estudio longitudinal de Luchsinger J., que evidencia la influencia de los FRCV en la incidencia de EA. Este estudio destaca la diabetes, el tabaquismo, la hipertensión y el fallo cardiaco como factores que aumentan el riesgo de desarrollar EA. Además, concluye que la acumulación de más de un factor multiplica el riesgo de padecer la enfermedad de forma exponencial (Luchsinger J., et al., 2005)

Aunque se ha evidenciado la influencia de los FRCV, así como del DCS en los procesos neurodegenerativos, especialmente en DCL y Demencia, son muy pocos los estudios que los tienen en cuenta de forma conjunta en estados preclínicos de la EA. Por ello, el objetivo del presente trabajo de fin de grado (TFG) se propone revisar los

hallazgos referidos a: 1) el valor del DCS y los FRCV como predictores de la EA, 2) las características de las quejas en pacientes con DCS y FRCV, 3) diferencias fisiopatológicas en pacientes con DCS y FRCV.

## **Método**

Con el objetivo de abordar los hallazgos más importantes respecto al DCS y los FRCV como predictores del deterioro cognitivo en relación con la EA, las características de las quejas subjetivas y las evidencias fisiopatológicas de las poblaciones con DCS y FRCV, se procedió a la realización de una búsqueda sistemática, entre los meses de abril y mayo de 2017, en las bases de datos electrónicas PubMed, WOS y SCOPUS. En todas las bases de datos se llevó a cabo una estrategia de búsqueda basada en la combinación de los siguientes encabezados, junto a todos y cada uno de los FRCV modificables: “Subjective Cognitive Decline”, “Cognitive Complaints” y “Self reported Cognitive Impairment”. También se prestó atención a las referencias empleadas por los autores que, habiendo aparecido en las búsquedas, publicaban sobre el DCS. Puede observarse la relación de búsquedas realizadas con cada una de las combinaciones en cada una de las bases de datos en el Anexo 2.

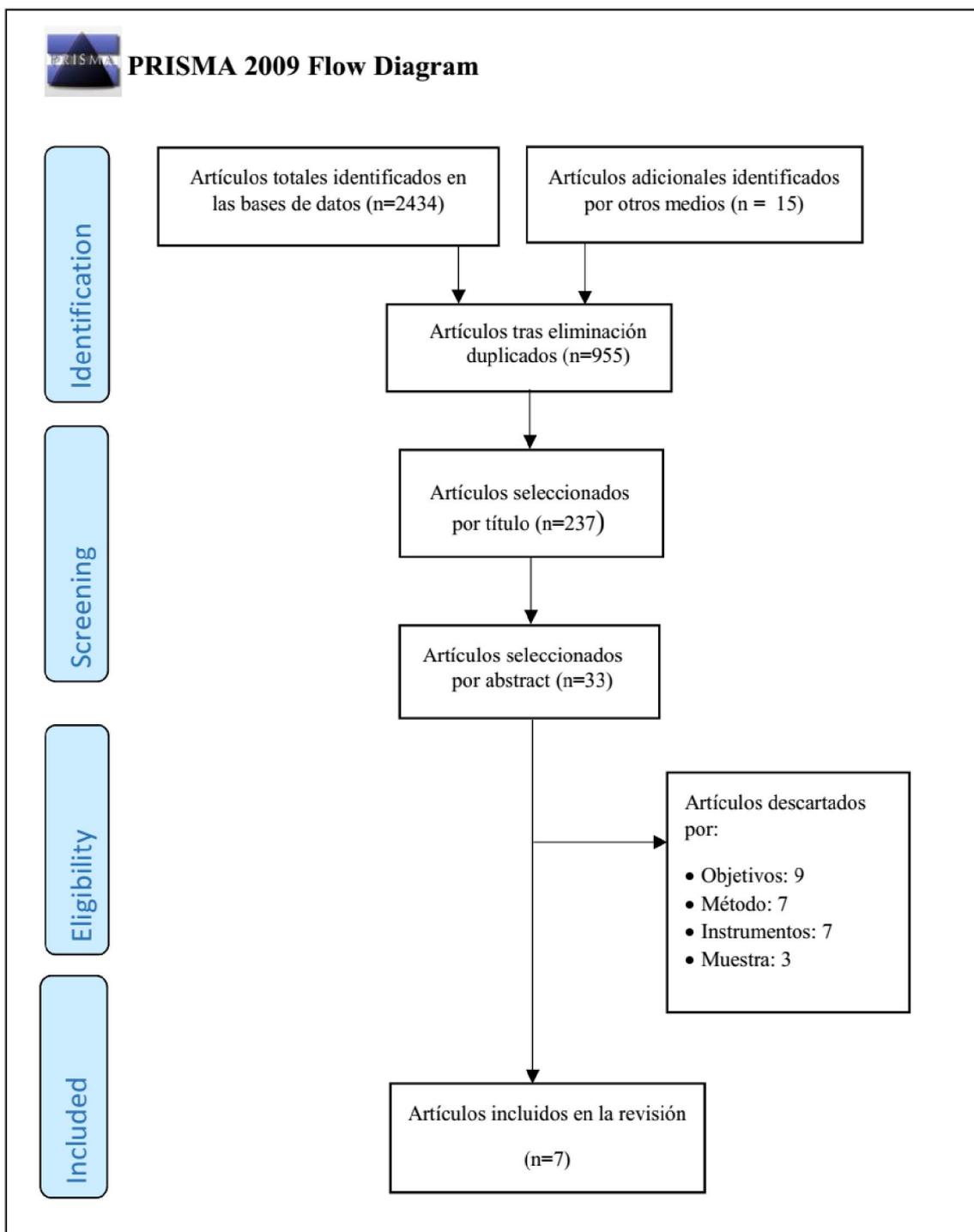
Los criterios de inclusión para seleccionar los artículos requerían que estos (1) aportaran información sobre Deterioro Cognitivo Subjetivo o equivalente, (2) uno o más Factores de Riesgo Cardiovascular modificables, y (3) que estuvieran redactados en inglés o español. Se excluyeron aquellos artículos que (1) estudiaran las quejas subjetivas únicamente en muestras donde existe deterioro cognitivo compatible con el diagnóstico de DCL o Demencia, (2) o no clasificaran por grupos a las muestras, teniendo en cuenta las características cognitivas de los participantes. Por otro lado, también se valoraron los métodos selección, tamaño y rango de edad de las muestras, las pruebas e instrumentos empleados para la objetivación y cuantificación de los déficits, el número de veces que habían sido citados los artículos y el impacto de la revista en la que habían sido publicados. La búsqueda de los artículos fue realizada de forma individual, bajo la supervisión de los tutores académicos del presente TFG.

El total de las búsquedas realizadas se insertó en el gestor de datos bibliográficos Mendeley. Este permite tener a la vista una lista de las referencias e incluye título, autores, revista y año de publicación, país, objetivos, métodos, resultados y conclusiones. El proceso selectivo puede observarse en el diagrama de flujo 1.

Una vez finalizado el proceso de búsqueda, se obtuvieron 7 artículos que cumplían los criterios de selección. Para facilitar el manejo y comparación de los datos, se creó una hoja de cálculo Excel, donde se volcó la información que se extrajo de cada uno de los artículos. La información se categorizó en los siguientes apartados: autor, título, revista, año, índice de impacto, objetivos, método (diseño, características de la muestra, criterios de inclusión/exclusión, grupos, seguimiento, método de recolección de datos, instrumentos de evaluación, análisis estadísticos), resultados, conclusiones y limitaciones.

Este estudio ha sido redactado siguiendo las recomendaciones del Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), que aporta una guía detallada para la realización de artículos basados en revisiones sistemáticas.

Diagrama de flujo 1: Proceso de selección de artículos.



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

## Resultados

### *Características de los artículos:*

Todos los artículos seleccionados (tabla 1) se han desarrollado en distintos países. A la hora de hacer referencia al DCS, emplean términos variados que pueden ser equivalentes, como Deterioro de Memoria Subjetiva (SMI) (Jung N. et al., 2016), Quejas de Memoria Subjetiva (SMC) (Wafsa G. et al., 2010) o Fallos Cognitivos Subjetivos (SCF) (Uiterwijk R. et al., 2014). Los artículos también difieren en los objetivos propuestos a la hora de abordar las relaciones entre DCS y FRCV. Estos objetivos van desde presencia de DCS asociado a un FRCV con o sin diferencias en el rendimiento cognitivo (O'Hare C. et al., 2017 y Uiterwijk R. et al., 2014), a índices predictivos de EA en pacientes con DCS y Diabetes Mellitus (DM) (Matsuzawa T. et al. 2012), efectos del tratamiento antihipertensivo en el DCS y el rendimiento cognitivo (Wafsa G. et al., 2010), atrofia cortical característica de la EA asociada a DCS y FRCV (Jung N. et al., 2016), edad media y periodos de transición de estados normales a DCS, DCL y demencia debida a EA (Kryscio R. et al., 2014) y mortalidad (Luck T. et al., 2015).

A nivel metodológico, de los 7 artículos, dos siguen un diseño longitudinal (Kryscio R. et al., 2014; y Luck T. et al., 2015), mientras que el resto emplea diseños transversales. Exceptuando los estudios de cohorte, que se basan en población general (Kryscio R. et al., 2014; Luck T. et al., 2015; y O'Hare C. et al., 2017), el resto de las muestras han sido extraídas de centros médicos especializados en memoria. Todos los estudios cuentan con tamaños muestrales superiores a 100 participantes y con edades medias que oscilan entre los 56,1 y 81,5 años. En todos los estudios se midieron las quejas. No obstante, mientras unos emplearon una sola pregunta, generalmente referida a la percepción de un declive en memoria (Jung N. et al., 2016; Kryscio R. et al., 2014; Luck T. et al., 2015; y O'Hare C. et al. 2017), otros emplearon entre 3 y 26 preguntas procedentes de escalas estandarizadas (Matsuzawa T. et al., 2012; Uiterwijk R. et al., 2014; y Wafsa G. et al. 2010). En todos los estudios se tuvieron en cuenta un mínimo de tres FRCV, independientemente de que el objetivo del estudio se centrara en un solo factor. La medida de los factores fue exhaustiva en dos de los artículos (Wafsa G. et al., 2010 y Kryscio R. et al., 2014), mientras que en el resto se obtuvo a partir de los historiales médicos de los participantes o en algún caso, de forma auto-informada (Luck T. et al., 2015). En todos los estudios también se obtuvieron medidas neuropsicológicas. En este caso, el estudio que menos fundamentó su evaluación (O'Hare C. et al. 2017) se basó únicamente en el Montreal Cognitive Assessment (MoCA), mientras que el resto de estudios realizaron evaluaciones más amplias, orientadas a valorar no solo el estado cognitivo general, sino el de dominios específicos. En todos los casos se tuvo en cuenta la depresión como variable moduladora de los resultados y está fue medida en todos los casos con escalas estandarizadas, exceptuando dos estudios, donde los participantes con trastornos depresivos fueron excluidos (Kryscio R. et al., 2014 y Matsuzawa T. et al. 2012). Otros factores utilizados frecuentemente como criterios de exclusión fueron puntuaciones en pruebas de cribado que no garantizaran un estado cognitivo normal, accidente cerebro-vascular (ACV), traumatismo cráneo-encefálico (TCE), graves lesiones en sustancia blanca, hipoxia, afectaciones neurológicas como Epilepsia, Parkinson o Huntington, abuso de alcohol o drogas y trastornos mentales. Por último, también se tomaron medidas neuroanatómicas para objetivar la atrofia cortical o la presencia de hiperintensidades en la sustancia blanca (WMH) en cuatro de los siete artículos. Tres de ellos se basaron en imagen de RM (Jung N. et al., 2016; Uiterwijk R. et

al., 2014; y Watfa G. et al., 2010) y un cuarto se apoyó en estudios autópsicos (Kryscio R. et al. 2014).

#### *Hallazgos que relacionan el DCS y los FRCV:*

Para exponer los resultados y conclusiones que obtuvieron los estudios se ha atendido al tipo de diseño empleado por los mismos. En la tabla 2 pueden observarse los resultados de cada FRC.

Existen diferencias entre los estudios 1) transversales y 2) longitudinales. Asimismo, existen diferencias en los hallazgos de los estudios que abordan la relación entre DCS y FRCV según se centren en 1) un solo FRCV o 2) un conjunto de FRCV.

#### *En estudios transversales que analizan un solo FRCV:*

Cuatro de los artículos seleccionados, de carácter transversal, se focalizan en un solo FRCV (Matsuzawa T. et al. 2012; O'Hare C. et al., 2017; Uiterwijk R. et al., 2014; y Watfa G. et al., 2010). Los FRCV que se han estudiado son HTA, hipotensión ortostática (HTO) y DM.

Los estudios realizados con pacientes hipertensos revelan que, aunque no existe relación directa entre carga hipertensiva u otros FRCV (tabaquismo, hipercolesterolemia, obesidad, DM) y el DCS, los pacientes hipertensos con DCS obtienen un peor rendimiento en pruebas cognitivas (funcionamiento global, velocidad de procesamiento y memoria) y mayores puntuaciones en las escalas de depresión y ansiedad que aquellos pacientes con HTA que no presentan quejas. Además, se encuentra asociación entre micro-hemorragias cerebrales y pacientes con HTA y DCS, en comparación con aquellos pacientes que no presenta deterioro subjetivo (Uiterwijk R. et al., 2014). A pesar de ello, se han sugerido efectos neuroprotectores de determinados tratamientos farmacológicos antihipertensivos, como los bloqueadores de canales de calcio (CCB). El uso de este fármaco en pacientes hipertensos con quejas, se asocia a un mejor desempeño en memoria verbal, independientemente de la PA, otros factores de riesgo vascular o hiperintensidades en sustancia blanca. Estos efectos no se encuentran empleando otros fármacos, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI), bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB), betabloqueantes o diuréticos (Watfa G. et al., 2010).

Respecto a la HTO, estudios de cohorte centrados en participantes con HTO a niveles subclínicos, hallan quejas de memoria en el 14.3% de los participantes. La presión arterial ortostática (PAO) sistólica y diastólica, medida mediante el "Lying-to-standing Test", permite el registro de la PA supina, la PA más baja en el momento post-incorporación y la estabilización de la PA tras la incorporación. El DCS en estos estudios se asocia a una menor PAO en los momentos posteriores a la incorporación y en el tiempo requerido para la estabilización de la misma. Esta asociación persiste después de ser ajustada a la edad, sexo, nivel educativo, BMI, condiciones vasculares y cerebrovasculares, tabaquismo, medicación, depresión y diferencias en rendimiento cognitivo. También se objetivan diferencias de género, ya que en los hombres con DCS se registra una PAO sistólica más baja y emplean más tiempo para recuperar la estabilización. No se obtienen diferencias de género en las medidas de PA diastólica (O'Hare C. et al., 2017).

Tabla 1. Objetivos y características de los artículos seleccionados.

Artículo	País	Objetivos	Diseño	Origen Muestral	Muestra (N)	Edad Media	Grupos	Medida DCS	FRCV	Medida NPS	Medida Depresión	Medias Neuro-anatómicas
Jung N. et al. (2016)	Corea	Subtipos de atrofia con datos demográficos, SMI y RC	Transversal	Unidad de memoria del C. Médico Samsung	613 SMI 613 C	64,9	SMI, Controles	1 Pregunta dicotómica	HTA, DM, HC, ACV, cardiopatía	MMSE, SNSB (Digitos, BNT, RCFT, SVLT, Stroop, VFT)	GDS	RM 3D
Kryscio R. et al. (2014)	EE.UU	Evolución de normalidad a DCS, DCL y demencia.	Longitudinal (10,3 ± 4,1)	Cohorte BRAiNS	531	73,2	Normal, DCS, DCL, Demencia	1 Pregunta dicotómica	BMI, TB, HTA, HTR, DM	Criterios Abner et al. 2011, Ev. anual completa	Criterio de exclusión	Autopsia
Luck T. et al. (2015)	Alemania	Relación DCS y Mortalidad	Longitudinal (5,4 ± 2,4)	Cohorte LEILA 75+	953	81,5	Con DCS Sin DCS	1 Pregunta dicotómica	H <sup>2</sup> CV, DM, cardiopatía	SIDAM, CDR	CES-D	No emplea
Matsuzawa T. et al. (2012)	Japón	Índice predictivo de EA en DM	Transversal	Hospital Universitario de Kobe	286 DM 155 C	75,7	EA con DM/ EA sin DM/ DM sin EA/ Controles	3 Preguntas CAMDEX y AVD	DM, hipoglucemia BMI, HC, HTA	MMSE y Batería Computarizada para EA.	Criterio de exclusión	No emplea
O'Hare C. et al. (2017)	Irlanda	Influencia de la HTO en SMI	Transversal	Cohorte TILDA	4340	61,5	HTO con SMI/ HTO sin SMI	1 Pregunta Likert 5	HTO, H <sup>2</sup> CV, asma, TB, DM, CA, otra enf. médica	MoCA	CES-D	No emplea
Uiterwijk R. et al. (2014)	Países Bajos	Influencia en RC y valor predictivo de SCF en HTA y EPV	Transversal	Centro Médico, Universidad de Maastricht	109	56,1	HTA con SCF/ HTA sin SCF	CFQ	HTA, DM, HC, TB, BMI	R-CCE, RAV LT, VFT, Stroop, TMT, Dígitos, Letras y números WAIS-II	HADS	RM
Wafiq G. et al. (2010)	Francia	Efectos de ito. AHTA en RC y SMC	Transversal	Centro de Investigación Clínica del Inserm	378	70,4	HTA y SMC con CCB/HTA y SMC sin CCB	MacNair	HTA, HC, DM, RCS	MMSE, GBT, BVRT, Praxies Scale, VFT	GDS	RM

ADV: actividades de la vida diaria; AHTA: antihipertensivo; BMI: body mass index; BNT: Boston Naming Test; BRAiNS: "Biologically Resilient Adults in Neurological Studies"; BVRT: Benton Visual Retention Test; C: controles; CA: cáncer; CAMDEX: Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly; CCB: calcium channel blockers; CES-D: "Center of Epidemiological Studies Depression Scale"; CFQ: Cognitive Failure Questionnaire (25 frecuencia de fallos en percepción, memoria y funciones motoras); DCL: Deterioro Cognitivo Leve; DCR: Clinical Dementia Rating scale; DCS: Deterioro Cognitivo Subjetivo; DM: diabetes mellitus; EBP: enfermedad de pequeño vaso; GBT: Grober-Buschke Test (Free a Cued Selective Reminding); GDS: Geriatric Depression Scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale (17 items); HC: hipercolesterolemia; H<sup>2</sup>CV: historia cerebrovascular; HTA: hipertensión arterial; HTO: hipotensión ortostática; HTR: Hormonal Therapy Replacement; LEILA 75+: Leipzig Longitudinal Study of the Aged; MacNair: versión francesa, escala 26 ítems; MMSE: MiniMental State Examination; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; RAV LT: Rey Auditory Verbal Learning Test; RC: rendimiento cognitivo; R-CCE: Rotterdam-Cambridge Cognitive Examination; RCFT: Rey Complex Figure Test; RCS: riesgo cardiovascular subclínico; RM: resonancia magnética; SIDAM: Entrevista Estructurada para el Diagnóstico de Demencia tipo Alzheimer, Multi-ítem u otra etiología; SCF: Subjective Cognitive Failures; SMC: Subjective Memory Complaints; SMI: Subjective Memory Impairment; SNSB: Seoul Neuropsychological Screening Battery; SVLT: Seoul Verbal Learning Test; TILDA: "The Irish Longitudinal Study on Ageing"; TB: tabaquismo; TMT: Trial Making Test, VFT: Verbal Fluency Test.

Estudios transversales sobre DCS centrados en la DM han desarrollado un índice predictivo de EA para pacientes diabéticos con DCS. Mediante la comparación de 4 grupos (diabéticos con EA, diabéticos sin EA, no diabéticos con EA y controles), no se hallan diferencias en el rendimiento cognitivo entre pacientes con o sin DM y cuando se evalúa el DCS, tampoco se halla significación en la respuesta a la pregunta sobre disfunción cognitiva subjetiva. No obstante, los pacientes diabéticos refieren que otras personas notan sus déficits. A partir de este dato y otras variables entre las que se encuentran los FRCV y la funcionalidad para las AVD, se ha obtenido un modelo predictivo de EA en DM, cuyas variables son mayor edad, bajo nivel educativo, baja PA diastólica, quejas subjetivas de deterioro de la memoria notado por otros y dificultades en la administración de la medicación. Este modelo obtiene una sensibilidad del 95.2% y una especificidad del 90.6% en pacientes diabéticos, mientras que aplicado a grupos sin diabetes presenta una sensibilidad del 56.7% y una especificidad del 89.6% (Matsuzawa T. et al., 2012).

*Estudios transversales que analizan un conjunto de FRCV:*

Cuando se ha estudiado el DCS y un conjunto de FRCV junto a otras variables como edad, sexo, nivel educativo, rendimiento en evaluaciones neuropsicológicas, enfermedades médicas o puntuaciones en escalas de depresión, se han podido extraer diferentes patrones de atrofia cortical en RM. Mediante un análisis de agrupamiento jerárquico (Cluster Analysis) de las RM de una muestra de 613 personas con DCS, pueden hallarse tres patrones de atrofia cortical: temporal (12,9%), mínima (52,4%) y difusa (34,6%). A partir de estos resultados, se estudiaron las características de la población inserta en cada grupo. La atrofia temporal es la más asociada a EA, mientras que la atrofia mínima se asocia con depresión y la difusa con enfermedades médicas de tipo no neurodegenerativo. Se han desarrollado dos modelos predictivos útiles en la práctica clínica para diferenciar a la población con DCS con mayor probabilidad de padecer EA, de la población con DCS con mayor probabilidad de tener características depresivas. Para el modelo de atrofia temporal las variables predictivas son  $\geq 70$  años o,  $< 70$  años, género masculino, con  $\geq 2$  FRCV. Este modelo obtiene un 73,2% de precisión (sensibilidad 89,9%, especificidad 70,7%). Para el modelo de atrofia mínima, la combinación de variables óptimas son  $< 70$  y género femenino o,  $< 70$  años, género masculino, formación académica  $> 9$  años y GDS  $\geq 14$ . Este modelo obtiene un 76,0% de precisión (sensibilidad 80,5%, especificidad 71,1%) (Jung N. et al., 2016).

*Todos los estudios longitudinales analizan un conjunto de FRCV:*

Los estudios longitudinales se han realizado con el objetivo de observar si en muestras sanas en línea base, que posteriormente declaran DCS, existe mayor riesgo de mortalidad (Luck T. et al., 2015). También se ha tratado de determinar la edad media y los periodos de transición entre los distintos estados preclínicos y clínicos, así como el riesgo de padecer deterioro neuroanatómico característico de la EA, incluso en ausencia de deterioro objetivable (Kryscio R. et al., 2014).

La incidencia de las quejas en estos estudios, con cohortes de población general, presenta variabilidad. Mientras en un estudio se observa una incidencia del 12% (Luck T. et al. 2015), en otro la incidencia es del 55,7% (Kryscio R. et al., 2014).

Tabla 2. Características de los resultados atendiendo a los FRCV

<b>RESULTADOS</b>	
<b>DCS</b>	<p>Incidencia de DCS del 12% en población general (Luck T. et al., 2015)</p> <p>Incidencia del DCS del 55,7% en población general (Kryscio R. et al., 2014).</p> <p>En pacientes con DCL, en el 68,8% de los casos existe DCS previamente (Kryscio R. et al., 2014).</p> <p>En pacientes con Demencia, en el 79,6% de los casos existe DCS previamente (Kryscio R. et al., 2014).</p> <p>Mayor presencia de demencia en pacientes con DCS previo (31,6%) que pacientes sin DCS (18,8%) (Luck T. et al., 2015).</p> <p>La media de edad en la que se declara el DCS es de 81,5 años (Kryscio R. et al., 2014).</p> <p>La transición de DCS a DCL ocurre, de media, 9,2 años después de la declaración del primer estatus (Kryscio R. et al., 2014).</p> <p>Diferencias significativas en las tasas de mortalidad y en el tiempo medio de supervivencia (5,4 años) respecto a personas sin DCS (6,9 años) (Luck T. et al., 2015).</p> <p>El DCS aumenta el riesgo de mortalidad en un 51% (Luck T. et al., 2015).</p>
<b>FRCV</b>	
Hipertensión	<p>HTA y DCS asociado a peor rendimiento en pruebas estandarizadas cuando se comparan con grupos con HTA sin DCS (Uiterwijk R. et al., 2014).</p> <p>HTA y DCS asociado a mayores puntuaciones en escalas de ansiedad y depresión (Uiterwijk R. et al., 2014).</p> <p>Los CCB se asocian a mejor rendimiento en memoria verbal y disminución de las quejas en pacientes con HTA y DCS (Wafiq G. et al., 2010).</p> <p>Los pacientes con HTA tienen más probabilidad de pasar de normalidad a DCL directamente (Kryscio R. et al., 2014).</p> <p>Los pacientes con HTA y DCS tienen más probabilidad de pasar directamente a demencia en un período de 6,1 años (Kryscio R. et al., 2014).</p>
Hipotensión Ortostática	<p>Los pacientes con HTO y DCS tienen una PAO más baja y tardan más en recuperar valores estables que los pacientes con HTO sin DCS. Los hombres con HTO y DCS tienen una PAO sistólica más baja que las mujeres con HTO y DCS (O'Hare C. et al., 2017)</p> <p>La baja PA diastólica se asocia a deterioro cognitivo (Matsuzawa T. et al., 2012).</p>
Diabetes Mellitus	<p>No se encuentra asociación entre medidas de DCS y DM cuando se comparan con grupos sin DM con DCS. (Matsuzawa T. et al., 2012).</p> <p>Las personas con DCS presenta DM frecuentemente (Luck T. et al., 2015).</p> <p>Los pacientes con DM refieren quejas de memoria notado por otros de forma significativamente superior a grupos sin DM. (Matsuzawa T. et al., 2012).</p> <p>No se encuentra diferencias en el rendimiento cognitivo DM y cuando se comparan con grupos sin DM. (Matsuzawa T. et al., 2012).</p> <p>Las variables predictivas de EA para DM y DCS son mayor edad, bajo nivel educativo, baja PA diastólica, quejas subjetivas de deterioro de la memoria notado por otros y dificultades en la administración de la medicación. (Matsuzawa T. et al., 2012).</p> <p>La DM aumenta el riesgo de mortalidad en un 48% (Luck T. et al., 2015).</p>
Tabaquismo	<p>Mayor probabilidad de pasar de DCS a DCL que a demencia de forma directa (Kryscio R. et al., 2014).</p> <p>La transición de DCS a DCL en exfumadores se produce 2,8 años antes que en otros grupos sin antecedentes de tabaquismo con DCS (Kryscio R. et al., 2014).</p> <p>Exfumadores y fumadores mueren de media 5 y 9 años de media antes que los no fumadores respectivamente (Kryscio R. et al., 2014).</p>
Obesidad	<p>En pacientes con BMI &gt;25 se declara DCS antes que en grupos sin obesidad (Kryscio R. et al., 2014).</p>
<b>Evidencia Fisiopatológica</b>	<p>HTA y DCS asociado a micro-hemorragias cerebrales cuando se comparan con pacientes con HTA sin DCS (Uiterwijk R. et al., 2014).</p> <p>El DCS se asocia a atrofia temporal (EA) cuando la persona es <math>\geq 70</math> años o, &lt; de 70 años, de género masculino, con <math>\geq 2</math> FRCV (Jung N. et al., 2016).</p> <p>El DCS sin deterioro cognitivo objetivable se asocia a una mayor acumulación de PN en el MTL (Kryscio R. et al., 2014).</p> <p>La atrofia moderada-grave aparece de forma ascendente en los estudios autópsicos de los grupos: 23,2% sin DCS y sin deterioro, 36,7% con DCS sin deterioro, 58,8% sin DCS con deterioro, y 76,0% con DCS y deterioro (Kryscio R. et al., 2014).</p>

BMI: Índice de masa corporal; CCB: bloqueadores de los canales de calcio; DCL: Deterioro Cognitivo Leve; DCS: Deterioro Cognitivo Subjetivo; DM: Diabetes Mellitus; EA: Enfermedad de Alzheimer; HTA: hipertensión arterial; HTO: hipotensión ortostática; MTL: lóbulo temporo-medial; PA: presión arterial; PAO: presión arterial ortostática; PN: placas neuríticas.

En un estudio longitudinal con un seguimiento medio de 10.3 ( $\pm 4.1$ ) años, donde se halla una incidencia de DCS del 55,7%, entre los participantes diagnosticados de DCL en las evaluaciones de seguimiento (19.7%), el 68.8% había declarado DCS previamente. Entre los participantes diagnosticados de demencia durante los seguimientos (16.6%), el 79.6% perteneció previamente al grupo DCS. La media de edad de los participantes al declarar DCS, fue de 81.5 años. No obstante, las personas con obesidad declararon DCS a los 79,1 años. La media de edad para DCL, demencia y muerte fue de 82.6, 84.2 y 90 años respectivamente. En exfumadores y fumadores la edad de fallecimiento se redujo 5 y 9 años respectivamente. Este mismo estudio encuentra que la transición de DCS a DCL ocurre, de media, 9.2 años después de la declaración del primer estatus (esta media se reduce en 2.8 años para exfumadores). La conversión a demencia se produce 2.9 años más tarde. Mientras los fumadores tienen más probabilidad de declarar DCS para pasar posteriormente a DCL, las personas hipertensas tienen mayor riesgo de pasar de normalidad a DCL directamente. Un 14% de los participantes con DCS evolucionó directamente a demencia. Las personas hipertensas tienen más probabilidad de desarrollar este patrón, en un periodo medio de 6.1 años. El 42.9% del grupo DCS murió sin diagnóstico de deterioro en un promedio de 9.9 años (6 años para exfumadores) (Kryscio R. et al., 2014).

En otro estudio longitudinal, con un seguimiento de 5,4 ( $\pm 2,4$ ) años, que presenta una incidencia de quejas del 12%, halla asociación significativa entre DCS y mortalidad. En el periodo de estudio, falleció el 51.3% de los participantes con DCS frente al 39.6% de los participantes sin DCS. Se hallaron diferencias significativas en las tasas de mortalidad y en el tiempo medio de supervivencia, siendo el tiempo medio en personas con DCS de 5,4 años frente a 6,9 años en pacientes sin quejas. Además, la presencia de demencia después de la medida de línea base es mayor en participantes con DCS (31.6%) que en pacientes sin DCS (18.8%). Las personas con DCS presentan más frecuentemente DM, síntomas depresivos y menores puntuaciones en el MMSE en la línea base. Tras la realización de un análisis con covariables, el DCS aumenta el riesgo de mortalidad en un 51% y la DM en un 48% de forma independiente. La edad también aumenta la probabilidad de mortalidad, por cada año añadido el riesgo se incrementa en un 7%. Las puntuaciones más altas tomadas en línea base en las pruebas de cribado muestran efectos protectores, cada punto adicional en el MMSE reduce la probabilidad de muerte en un 8%. La sintomatología depresiva no se asocia significativamente a la mortalidad (Luck T. et al., 2015).

A nivel neuroanatómico, el estudio longitudinal que empleó autopsias estableció cuatro grupos de comparación: 1. Sin DCS y sin deterioro 2. DCS sin deterioro 3. Sin DCS con deterioro 4. DCS con deterioro objetivado. Los análisis se focalizaron en la neuropatología típica de la EA, por lo que se tuvieron en cuenta las PN y los ONF, que se calcularon para cada grupo en el lóbulo temporomedial (TML) y el neocórtex. La atrofia moderada-grave aparece de forma ascendente en los estudios autopsícos en los grupos: 23.2% sin DCS y sin deterioro, 36.7% DCS sin deterioro, 58.8% sin DCS con deterioro, y 76.0% DCS y deterioro objetivado. Los participantes con DCS sin deterioro cognitivo objetivable a nivel clínico, tenían una alta acumulación de placas neuríticas en el MTL y el neocórtex cuando se comparaba con el grupo sin deterioro y sin quejas. No obstante, este deterioro era menor que el encontrado en pacientes con DCS y deterioro objetivado clínicamente. Los ONF no resultaron significativos en los grupos sin deterioro (con/sin DCS), pero sí respecto a los grupos con deterioro (Kryscio R. et al., 2014).

## Discusión

Existe poca literatura centrada en el DCS y los FRCV. Los estudios actualmente disponibles que 1) valoran su influencia como predictores de EA, 2) estudian las características de las quejas o 3) buscan evidencia fisiopatológica en grupos con estas características, aunque obtienen resultados, estos no resultan concluyentes y en algunas ocasiones, son contradictorios.

En esta revisión, la incidencia de DCS en la población general ha variado entre el 12% (Luck T. et al., 2015) y el 55% (Kryscio R. et al., 2014). Otros estudios también hayan incidencias variadas. Por ejemplo, mientras que el estudio de Paradise M. también halla una incidencia del 12% (Paradise M., et al., 2011), otras investigaciones refieren una incidencia de entre el 25% y el 56% en personas con más de 65 años (Reisberg B. and Gauthier S., 2008). Esta inconsistencia puede deberse a la variabilidad en instrumentos empleados para medir el DCS y descartar la existencia de deterioro.

La HTA, junto a DCS, se asocia a peor rendimiento cognitivo, mayores puntuaciones en ansiedad y depresión, transiciones más rápida de estados normales a clínicos y a la presencia de micro-hemorragias cerebrales (Uiterwijk R. et al., 2014 y Kryscio R. et al., 2014). No obstante, resulta esperanzador que los CCB sugieran un efecto neuroprotector, a diferencia de otros fármacos antihipertensivos (Wafar G. et al., 2010). También la hipotensión ortostática y la baja presión arterial se asocian a DCS y procesos neurodegenerativos (O'Hare C. et al., 2017 y Matsuzawa T. et al., 2012). Estos estudios no hallaron relaciones entre DCS y otros FRCV, y en general, las investigaciones disponibles en la literatura, tampoco respaldan la asociación entre DCS y FRCV cuando se emplea la depresión como covariable (Paradise M., et al., 2011). No obstante, en mayoría de los casos, estas investigaciones presentan deficiencias metodológicas, sobre todo en la evaluación del estado cognitivo de los participantes.

En esta revisión, los estudios transversales no hallan relación entre DM y DCS, así como tampoco hallan evidencia de peor rendimiento cognitivo en estos grupos (Matsuzawa T. et al., 2012). Estos resultados pueden encontrarse en otros estudios relativos a DM, que ya se vienen realizando desde 1987 (Tun P. et al., 1987). Estudios más recientes en esta línea también llegan a las mismas conclusiones, aunque paradójicamente, presentan más deficiencias metodológicas que aquellos publicados con anterioridad. Por ejemplo, en el estudio de Wessel A. y colaboradores, donde no se halló asociación entre DCS y DM, pero sí entre DCS y depresión, no se tuvo en cuenta que el origen de la muestra provenía de un centro de investigación centrado en depresión, y tampoco se tomaron medidas de rendimiento cognitivo para diferenciar a los pacientes con DCL o Demencia (Wessels A., et al., 2007). No obstante, otros estudios, que no han medido el DCS, pero evalúan el rendimiento en profundidad teniendo en cuenta la depresión como covariable, tampoco hallan diferencias entre muestras diabéticas y no diabéticas (Asimakopoulou K., et al., 2002). Por otro lado el desarrollo de índices para predecir la EA en pacientes diabéticos que tienen en cuenta variables como la edad, el nivel educativo, la PA, las quejas subjetivas de deterioro de la memoria notado por otros y las dificultades en las actividades complejas de la vida diaria (ACVD) pueden resultar de gran utilidad en la práctica clínica (Matsuzawa T. et al., 2012).

A diferencia de lo que ocurre en estudios transversales, en los estudios longitudinales, centrados en un grupo de FRCV, sí se observa que los pacientes diabéticos

presentan frecuentemente DCS. Además, estos presentan mayor riesgo de mortalidad (Luck T. et al., 2015).

Solo los estudios longitudinales observan asociación entre DCS y tabaquismo, o DCS y obesidad en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. El tabaquismo reduce los tiempos de transición de DCS a DCL y tanto exfumadores como fumadores mueren años antes que otros grupos poblacionales. Los pacientes con obesidad declaran DCS antes que otros grupos poblacionales (Kryscio R. et al., 2014).

Respecto a la evidencia fisiopatológica del DCS en relación con los FRCV, los resultados de la presente revisión encuentran que la presencia de DCS sin deterioro cognitivo objetivable se asocia a una mayor acumulación de PN en el TML (Kryscio R. et al., 2014). Por otro lado la atrofia temporal, característica de la EA, se asocia a DCS cuando es declarado por personas con  $\geq 70$  años o,  $<$  de 70 años, de género masculino, con  $\geq 2$  FRCV (Jung N. et al., 2016). La gravedad de la atrofia aparece de forma gradual, a medida que incrementa la el deterioro objetivado a nivel clínico (Kryscio R. et al., 2014). En esta revisión también se ha referido que la HTA y DCS se asocian a la presencia de micro-hemorragias cerebrales. No obstante, otros estudios hayan relación entre FRCV, hiperintensidades en sustancia blanca y reducción del volumen en el hipocampo, aunque en estos casos no se ha tenido en cuenta el DCS (Elcombe E., et al., 2015 y Debette S., et al., 2011).

Debido a que existe evidencia sólida que respalda la influencia de los FRCV en los procesos neurodegenerativos y cada vez son más los estudios que destacan el valor del DCS como predictor del deterioro cognitivo, cabe preguntarse por qué hay tan pocos estudios que aborden su influencia de forma conjunta y por qué las evidencias que se han hallado hasta el momento son dispares. Las limitaciones en las investigaciones realizadas hasta el momento pueden ser una de las causas de la existencia de esta variabilidad.

La edad media de las muestras de la presente revisión oscila entre los 56,1 y 81,5 años. La mayoría de los estudios disponibles también emplean muestras con edades similares o superiores. Aunque pueden observarse algunas excepciones, como el estudio de Miralbell J., con población española de entre 50 y 65 años, que evidencia enlentecimiento visuomotriz y déficits visoconstructivos en personas con riesgo vascular moderado-alto, se trata de casos aislados que no suelen tener en cuenta el DCS (Miralbell J., et al., 2010). Sería útil observar las características del DCS y los FRCV en poblaciones de mediana edad, ya que los posibles hallazgos incrementarían las posibilidades de intervención y los periodos en las que estas podrían llevarse a cabo.

El DCS es un término relativamente nuevo. Debido a sus características intrínsecas y a que su presencia se asocia a múltiples causas, resulta difícil de apresar. Existen múltiples problemas en la medida del mismo, ya que en la mayoría de los estudios, la objetivación se basa en una sola pregunta referida a al deterioro de la memoria. El DCS no es solo memoria, sino que incluye otras funciones que podrían ser más predictivas, como atención, orientación, velocidad de procesamiento, funciones frontales, lenguaje, funciones visoperceptivas, visoespaciales o visoconstructivas. Medir el DCS adecuadamente requiere el uso de pruebas estandarizadas, que recojan características socio-demográficas, sondeen diferentes tipos de quejas, reporten percepción de declive respecto a estados previos y formulen preguntas simples, que no incluyan más de un síntoma por pregunta. Por otro lado, las medidas también deberían

centrarse en registrar inicio y duración de las quejas, así como recoger las apreciaciones de terceros (Jenssen F. et al., 2014).

En esta revisión, solo dos artículos midieron los FRCV de forma exhaustiva (Wafra G. et al., 2010 y Kryscio R. et al., 2014), mientras que el resto se basaban en la historia médica de las muestras o recogía los datos de forma auto-informada (Luck T. et al., 2015). En la literatura existente las medidas auto-informadas son muy frecuentes, y en algunos casos las medidas se basan en que estos grupos sigan o no tratamiento farmacológico para una determinada patología. Este tipo de actuación aumenta el riesgo de que pacientes con FRCV sean incluidos en grupos normales. Por lo tanto, el rigor en la medida de los FRCV debería ser mayor, para garantizar la correcta selección de los grupos muestrales.

Otra causa de variabilidad en los resultados de los distintos estudios puede hallarse en la forma en que estos miden el rendimiento cognitivo. Aunque todos los artículos incluidos en esta revisión han empleado pruebas neuropsicológicas, en ocasiones los estudios carecen de evaluaciones cognitivas para la valoración del estado objetivo, o no emplean pruebas que sondeen múltiples dominios. Por lo tanto, se hacen necesarias pruebas que discriminen el deterioro de forma precisa, teniendo en cuenta sobre todo, que estas sean sensibles al deterioro subclínico y específicas para los grupos en los que se aplican. En los estados preclínicos las diferencias entre población normal y DCS podrían no estar siendo apresadas por los instrumentos de evaluación actualmente disponibles.

Por último, se hace necesario tener en cuenta las variables que puedan estar influyendo en las relaciones del DCS con los FRCV. Es imprescindible medir y aislar las comorbilidades que puedan afectar a los resultados de los estudios.

El presente TFG no está exento de limitaciones. Existen varios aspectos a destacar que han podido afectar a la amplitud y calidad de la información recogida en la revisión. Tanto la búsqueda de información como la redacción del trabajo se han ceñido a límites temporales y espaciales estrictos. Por otro lado, aunque tanto la búsqueda como la redacción fueron supervisadas y revisadas por los coordinadores del TFG, deben tenerse en cuenta los posibles sesgos que se derivan de la realización individual y de la inexperiencia en el campo de la investigación de la alumna que ha realizado el trabajo.

## **Conclusiones**

A pesar de que se han encontrado evidencias que relacionan el DCS y los FRCV con los procesos neurodegenerativos y especialmente con la EA, se hacen necesarios más estudios que aborden la temática, teniendo en cuenta la necesidad de rigor en la selección de las muestras, las medidas del DCS, los FRCV, en la objetivación de deterioro y en la valoración de posibles comorbilidades que puedan afectar a los resultados.

## **Agradecimientos**

Querría expresar agradecimiento al grupo los coordinadores del TFG, José Domingo Barroso Ribal y Daniel Ferreira Padilla. Han sido un apoyo durante todo el proceso de búsqueda y elaboración de la memoria del TFG. También me gustaría expresar especial agradecimiento a la FPU Patricia Díaz Galván, quien ha sido un apoyo constante y se ha mostrado siempre disponible para resolver mis dudas y aconsejarme de forma desinteresada durante mi proceso de aprendizaje.

## Referencias

- Albert M., DeKosky S., Dickson D., et al (2011). *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) vol: 7 (3) pp: 270-279
- Asimakopoulou K. Hampson S. and Morrish N. (2002). *Neuropsychological functioning in older people with Type 2 diabetes: the effect of controlling for confounding factors*. *Diabetic Medicine* (2002) vol: 19 (4) pp: 311-316
- Debette S., Seshadri S., Beiser A., et al., (2011). *Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline*. *Neurology* (2011) vol: 77 (5)
- Elcombe E., Lagopoulos J., Duffy S., et al., (2015) *Hippocampal volume in older adults at risk of cognitive decline: the role of sleep, vascular risk, and depression*. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* (2015) vol: 44 (4)
- Jessen F., Amariglio R., van Boxtel M., et al (2014). *A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease*. *Alzheimer's & Dementia* (2014) vol: 10 (6) pp: 844-852.
- Jung N., Seo S., Yoo H., et al (2016). *Classifying anatomical subtypes of subjective memory impairment*. *Neurobiology Of Aging* (2016) vol: 48 pp: 53-60
- Kivipelto M., Helkala E., Hänninen T., et al (2001). *Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study*. *Neurology* (2001) vol: 56 (12)
- Kryscio R., Abner E., Cooper G., et al (2014). *Self-reported memory complaints: Implications from a longitudinal cohort with autopsies*. *Neurology* (2014) vol: 83 (15) pp: 1359-1365
- Lobos J. y Brotons C. (2011). *Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención*. *Atención Primaria* (2011) vol: 43 (12) pp: 668-677
- Luchsinger J., Reitz C., Honig L., et al., (2005). *Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease*. *Neurology* (2005) vol: 65 (4)
- Luck T., Roehr S., Jessen F., et al (2015). *Mortality in Individuals with Subjective Cognitive Decline: Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+)*. *Journal of Alzheimer's Disease* (2015) vol: 48 (s1) pp: S33-S42
- Matsuzawa T., Takata T., Yokono K., et al (2012). *A Warning Index Used in Prescreening for Alzheimer's Disease, Based on Self-Reported Cognitive Deficits and Vascular Risk Factors for Dementia in Elderly Patients with Type 2 Diabetes*. *International Journal of Alzheimer's Disease* (2012) vol: 2012 pp: 1-8
- McKhann G., Knopman D., Chertkow H., et al (2011). *The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-*

- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.* *Alzheimer's & Dementia* (2011) vol: 7 (3) pp: 263-269
- Miralbell J., Soriano J., López-Cancio E., et al (2010). Factores de riesgo vascular y rendimiento cognitivo en personas de 50 a 65 años. *Neurología* (2010) vol: 25 (7) pp: 422-429
- National Institute of Health (NIH) (2017). *Alzheimer's Disease Education and Referral Center.* <https://www.nia.nih.gov/alzheimers>
- O'Hare C., McCrory C., O'Connell M., et al (2017). *Sub-clinical orthostatic hypotension is associated with greater subjective memory impairment in older adults.* *International Journal of Geriatric Psychiatry* (2017) vol: 32 (4) pp: 429-438
- Organización Mundial de la Salud (OMS) (2017). *Demencia.* <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es/>
- Organización Mundial de la Salud (OMS) (2017). *Enfermedades Cardiovasculares.* <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>
- Paradise M., Glozier N., Naismith S., et al., (2011). *Subjective memory complaints, vascular risk factors and psychological distress in the middle-aged: a cross-sectional study.* *BMC Psychiatry* (2011) vol: 11 (1) pp: 108
- Reisberg B. and Gauthier S., (2008). *Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease.* *International Psychogeriatrics* (2008) vol: 20 (01) pp: 1-16
- Rubiés-Prat J. (2005). *Factores de riesgo cardiovascular.* *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* (2005) vol: 9 (38) pp: 2506-2513
- Tun P., Perlmutter L., Russo P., et al. (1987). *Memory self-assessment and performance in aged diabetics and non-diabetics.* *Experimental Aging Research* (1987) vol: 13 (3) pp: 151-157.
- Uiterwijk R., Huijts M., Staals J., et al (2014). *Subjective Cognitive Failures in Patients With Hypertension Are Related to Cognitive Performance and Cerebral Microbleeds.* *Hypertension* (2014) vol: 64 (3) pp: 653-657
- Wafar G., Rossignol P., Kearney-Schwartz A., et al (2010). *Use of calcium channel blockers is associated with better cognitive performance in older hypertensive patients with subjective memory complaints.* *Journal of Hypertension* (2010) vol: 28 (12) pp: 1
- Wessels A., Pouwer F., Geelhoed-Duijvestijn P., et al., (2007). *No evidence for increased self-reported cognitive failure in Type 1 and Type 2 diabetes: a cross-sectional study.* *Diabetic Medicine* (2007) vol: 24 (7) pp: 735-740

## Anexos

### Anexo 1: Criterios del Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) para el DCS.

---

*Tabla. Criterios de investigación para el Deterioro Cognitivo Subjetivo.*

---

1 y 2 deben estar presentes:

1. Autopercepción persistente de un declive en la capacidad cognitiva en comparación con estados previos y no relacionada con ningún evento puntual.
2. Rendimiento normal en pruebas cognitivas estandarizadas ajustadas según la edad, género y nivel educativo, usadas para la clasificación del DCL o la EA prodrómica.

Criterios de exclusión:

1. Deterioro Cognitivo Leve, EA prodrómica o Demencia.
2. Puede ser explicado por enfermedad psiquiátrica\* o neurológica (distinta de EA), enfermedad médica, medicación o uso de sustancias.

\*Los síntomas aislados de depresión o ansiedad que no cumplen criterios de trastorno, no son considerados criterios de exclusión.

---

Traducido de: Jenssen F. et al. (2014). *A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease*. *Alzheimer's & Dementia* (2014); vol: 10 (6) pp: 844-852.

---

*Tabla. Características que incrementan la probabilidad de EA en individuos con DCS.*

---

- Declive subjetivo en memoria mayor que en otros dominios cognitivos.
- El inicio del DCS no excede un período de tiempo superior a 5 años.
- Inicio del DCS a una edad igual o superior a 60 años.
- Preocupación asociada al DCS.
- Percepción de rendimiento inferior al de otras personas pertenecientes al mismo grupo de edad.

Si está disponible o es posible obtener en el estudio respectivo:

- Confirmación del deterioro cognitivo por un informador
  - Presencia del genotipo APOE  $\epsilon 4$
  - Evidencia de biomarcadores para EA (define estado preclínico de EA)
- 

Traducido de: Jenssen F. et al. (2014). *A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease*. *Alzheimer's & Dementia* (2014); vol: 10 (6) pp: 844-852.

**Anexo 2:** Relación de búsquedas en combinación de FRCV y bases de datos.

ENCABEZADO	PUBMED	WOS	SCOPUS
“Subjective Cognitive Decline and Vascular Risk Factors”	28	32	24
“Cognitive Complaints and Vascular Risk Factors”	55	92	74
“Self Reported Cognitive Impairment and Vascular Risk Factors”	41	62	27
“Subjective Cognitive Decline and Hypertension”	24	17	26
“Cognitive Complaints and Hypertension”	65	65	136
“Self Reported Cognitive Impairment and Hypertension”	65	96	71
“Subjective Cognitive Decline and Diabetes”	28	15	16
“Cognitive Complaints and Diabetes”	53	60	102
“Self Reported Cognitive Impairment and Diabetes”	120	153	114
“Subjective Cognitive Decline and Cholesterol”	10	9	10
“Cognitive Complaints and Cholesterol”	11	18	26
“Self Reported Cognitive Impairment and Cholesterol”	11	18	13
“Subjective Cognitive Decline and Obesity”	5	5	3
“Cognitive Complaints and Obesity”	28	29	53
“Self Reported Cognitive Impairment and Obesity”	38	55	44
“Subjective Cognitive Decline and Smoking”	11	12	10
“Cognitive Complaints and Smoking”	25	46	56
“Self Reported Cognitive Impairment and Smoking”	59	100	68