

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DEL NERVIÓ ÓPTICO MEDIANTE
TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA
COMO BIOMARCADOR PRECOZ DE
DETERIORO COGNITIVO

Lina Carazo Barrios
Año 2023

Directora: Natalia García Casares

Facultad de Medicina

Programa de Doctorado de Biomedicina, Investigación

Traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA




UNIVERSIDAD DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Lina Carazo Barrios

 <https://orcid.org/0000-0003-1093-6753>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





TESIS DOCTORAL

**Estudio del nervio óptico mediante tomografía de
coherencia óptica como biomarcador precoz de
deterioro cognitivo**

**Facultad de Medicina. Programa de Doctorado de Biomedicina, Investigación Traslacional y
Nuevas Tecnologías en Salud**

Lina Carazo Barrios

Directora: Natalia García Casares

Málaga, 2023



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña LINA CARAZO BARRIOS

Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: ESTUDIO DEL NERVIÓ ÓPTICO MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA COMO BIOMARCADOR PRECOZ DE DETERIORO COGNITIVO

Realizada bajo la tutorización de NATALIA GARCÍA CASARES y dirección de NATALIA GARCÍA CASARES (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 13 de FEBRERO de 2023

Fdo.: LINA CARAZO BARRIOS Doctorando/a	Fdo.: NATALIA GARCÍA CASARES Tutor/a
---	---

Fdo.: NATALIA GARCÍA CASARES



D^a NATALIA GARCÍA CASARES,

Profesora Titular de

Neurología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga,

CERTIFICA Que D^a. Lina Carazo Barrios ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: “ESTUDIO DEL NERVIÓ ÓPTICO POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA COMO BIOMARCADOR PRECOZ DE DETERIORO COGNITIVO”, que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y que la publicación en coautoría que avala la presentación de esta tesis y cuya referencia/s es/son:

- Carazo-Barrios L, Archidona-Arranz A, Claros-Ruiz A, García-Basterra I, Garzón-Maldonado FJ, Serrano-Castro V, Gutiérrez-Bedmar M, Barbancho MÁ, De la Cruz Cosme C, García-Campos JM, García-Casares N. Correlation between retinal nerve fibre layer thickness and white matter lesions in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021 Jun;36(6):935-942. doi: 10.1002/gps.5496. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33387372.
- Carazo-Barrios L, Cabrera-Maestre A, Alba-Linero C, Gutiérrez-Bedmar M, Garzón-Maldonado FJ, Serrano V, de la Cruz-Cosme C, García-Casares N. Retinal Neurodegeneration Measured With Optical Coherence Tomography and Neuroimaging in Alzheimer Disease: A Systematic Review. *J Neuroophthalmol*. 2022 Oct 18. doi: 10.1097/WNO.0000000000001673. Epub ahead of print. PMID: 36255105.

no ha sido utilizada en tesis anteriores ni en la Universidad de Málaga ni en otras Universidades.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en

Málaga 13 de febrero 2023

Directora y tutora: _____



AGRADECIMIENTOS

A Natalia, por ser la mejor directora que habría podido imaginar, y porque sin su paciencia, su cariño, su tesón y su perseverancia, este proyecto habría sido absolutamente imposible. A Álvaro, oftalmólogo brillante, por convertir aquellas tardes de sábado recolectando pacientes en una experiencia fantástica, por su cariño y su “buen ojo”. A Fran y a Vicente por enseñarme la curiosidad por las cosas de la memoria, y por apoyarme y acompañarme en todo el proceso. A todos los compañeros que, de una forma o de otra, han contribuido a que este trabajo se pueda llevar a término. Y a los pacientes que de forma desinteresada se prestaron a participar en este trabajo, y que son los verdaderos protagonistas y el fin último de todo lo que hacemos.

A mis compañeros de neurología del Hospital Clínico, que me vieron crecer como residente y luego como adjunta, por enseñarme medicina y mucho más que medicina. Cada uno de vosotros sois profesionales increíbles y grandísimas personas, y os debo gran parte de lo que soy como médica. A mis compañeros del Hospital Regional y de Quirón, por acogerme como a una más de la familia y por arroparme desde el primer día. Gracias por hacerme sentir en casa.

A Adolfo por acompañarme en el camino, por ilusionarse conmigo, por celebrar conmigo, por regalarme su alegría y su enorme corazón todos los días. Gracias, gracias, gracias. Y a mis suegros Rosa y Javier por su apoyo incansable e incondicional y por creer en mí incluso más que yo misma. A mi hermano Jaime, a mis abuelos y mis tíos y primos, y a mi familia extendida: Manolo, Rafa, Ana, Phil, Juan Ángel y Juana Mari... Gracias.

A mis amigos: África, Fran, Rafa, Guille, Marina, Lupe, Jesús, Javi Lander, Teo, Blanca, David, Jorge, Ana, Alicia... por ser mi familia elegida. África, Guille y Jorge: sois los siguientes.

Y, por último: a mis padres. A mi padre, por enseñarme a ver, a mirar y a observar y a hacerme las preguntas correctas en los momentos adecuados, por enseñarme la curiosidad y la pasión por la mente humana. Si no se hubiese inventado aquella canción infantil sobre los neurotransmisores, yo quizás habría cogido otro camino y no estaría aquí. A mi madre, por ser mi espejo y mi referencia y la mujer más fuerte que conozco, mi superheroína particular. Os quiero.

RESUMEN

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más prevalente de deterioro cognitivo en el mundo. El diagnóstico precoz de la enfermedad es fundamental para la detección temprana de la misma, que permitiría implementar estrategias preventivas y terapéuticas y por tanto mejorar la calidad de vida de los pacientes. En los últimos años, se han desarrollado nuevos biomarcadores, dentro de los cuales resultan interesantes los marcadores oftalmológicos como el uso de Tomografía de Coherencia Óptica (TCO), por su accesibilidad, bajo coste y carácter no invasivo.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, analítico y transversal con muestreo consecutivo, cuyo objetivo fue estudiar la relación entre el grosor de la Capa de Fibras nerviosas de la Retina (CFNR) con el grado de deterioro cognitivo y la presencia de atrofia cerebral y lesiones de sustancia blanca. Se incluyeron 32 pacientes con EA o deterioro cognitivo ligero y un grupo de participantes cognitivamente sanos. El número total de ojos estudiados fue 64. Se realizó un examen neuropsicológico y oftalmológico exhaustivo en todos los participantes. Se cuantificaron también las lesiones de sustancia blanca y la atrofia del hipocampo por medio del análisis de imágenes de RM cerebral.

Resultados

Observamos una tendencia significativa que mostró un adelgazamiento de la CFNR en paralelo con el empeoramiento del deterioro cognitivo en el cuadrante superior y temporal de la retina. Se encontró también una correlación significativa entre el grosor de la CFNR del cuadrante temporal del ojo izquierdo y la presencia de lesiones de sustancia blanca en el lóbulo occipital ($r = -0.579, p = 0.038$).

Conclusiones

La TCO podría ser una herramienta diagnóstica rápida, no invasiva y accesible, y podría constituir un biomarcador válido y robusto para el diagnóstico precoz del deterioro cognitivo y la EA.

ÍNDICE

RESUMEN.....	8
ÍNDICE	9
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	13
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	17
INTRODUCCIÓN	21
1.1 Datos y cifras	22
1.2 Fisiopatología.....	23
1.2.1 Cascada amiloide.....	23
1.2.2 Proteína tau.....	23
1.2.3 Inflamación, pérdida sináptica y neuronal y déficit colinérgico	24
1.2.4 Activación de la cascada patogénica	25
1.2.5 Espectro neuropatológico en demencias	25
1.2.6 Topografía y propagación de la neurodegeneración	28
1.3 Diagnóstico clínico	31
1.3.1 Conceptos: funciones superiores	31
1.3.2 Quejas subjetivas de memoria.....	36
1.3.3 Deterioro cognitivo asociado a la edad	36
1.3.4 Deterioro cognitivo ligero	37
1.3.5 Enfermedad de Alzheimer.....	38
1.3.6 Exploración neuropsicológica	41
1.3.6.1 Test neuropsicológicos breves.....	43
1.3.6.2 Test dominio - específicos	44
1.4 Diagnóstico complementario: la era de los biomarcadores.....	47
1.4.1 Clasificación A/T/(N).....	48
1.4.2 Neuroimagen estructural: el papel de la resonancia magnética	51
1.4.2.1 Atrofia cerebral.....	52

1.4.2.2 Lesiones de sustancia blanca	52
1.4.3 Nuevos biomarcadores: tomografía de coherencia óptica.....	53
1.4.3.1 Fundamentos de la técnica.....	54
1.4.3.2 Interpretación.....	54
1.4.3.3 Aplicaciones	60
JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	62
2.1. Justificación.....	63
2.2 Hipótesis.....	64
2.3 Objetivos	65
MATERIAL Y MÉTODOS	66
3.1 Revisión sistemática	67
3.2 Estudio clínico	69
3.2.1 Criterios de inclusión y exclusión	69
3.2.2 Metodología y variables analizadas	70
3.2.2.1 Evaluación inicial e historia clínica.....	70
3.2.2.2 Exploración oftalmológica	70
3.2.2.3 Tomografía de coherencia óptica	73
3.2.2.4 Exploración neuropsicológica	74
3.2.2.5 Resonancia magnética	77
3.3 Aspectos estadísticos	81
3.4 Aspectos éticos.....	81
RESULTADOS	82
4.1 Revisión sistemática	83
4.2 Estudio clínico	95
4.2.1 Grosor de CFNR: desglose por cuadrantes retinianos	97
4.2.2 Test neuropsicológicos.....	99

4.2.3 Correlación entre variables oftalmológicas, test neuropsicológicos, lesiones de sustancia blanca y atrofia hipocampal.....	99
DISCUSIÓN	102
5.1. Variables oftalmológicas y estado cognitivo	103
5.1.1 Reducción global de CFNR	103
5.1.2 Variaciones regionales del grosor de CFNR	105
5.2 Variables oftalmológicas y neuroimagen	105
5.2.1 Variaciones regionales del volumen cerebral: neocórtex.....	106
5.2.2. Variaciones regionales del volumen cerebral: sistema límbico e hipocampo.....	108
5.2.3. Atrofia cerebral global	108
5.3 Variables neuropsicológicas	109
5.4 Líneas futuras.....	110
5.4.1 Diagnóstico basado en biomarcadores	111
5.4.2 Otras técnicas oftalmológicas.....	112
5.5 Fortalezas y limitaciones	113
CONCLUSIONES.....	115
REFERENCIAS.....	117
ANEXOS.....	139
PUBLICACIONES CIENTÍFICAS	145

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- [¹¹C]-PiB: Compuesto B de Pittsburgh (Carbono 11)
- ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria
- ACP: Atrofia Cortical Posterior
- ADAS-Cog: Escala de Evaluación de la enfermedad de Alzheimer-subescala cognitiva
- AF: Anisotropía Fraccional
- AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria
- ApoE: Apolipoproteína E4
- APP: Proteína Precursora del Amiloide
- ARN: ácido ribonucleico
- AV: Agudeza Visual
- A β : beta amiloide
- A β : Péptido beta-amiloide
- BHE: Barrera Hematoencefálica
- CCG: Complejo de Células Ganglionares
- CDR: Clasificación Clínica de la Demencia (*Clinical Dementia Rating*)
- CDT: Test del reloj (*Clock Drawing Test*)
- CFNR: Capa de Fibras Nerviosas de la Retina (*RNFL; Retinal Nerve Fiber Layer*)
- CG: Células Ganglionares
- CNE: Capa Nuclear Externa
- CNI: Capa Nuclear Interna
- CPI: Capa Plexiforme Interna
- CS: Controles Sanos
- CVLT: Test de aprendizaje verbal de California (*California Verbal Learning Test*)
- DA: Difusividad Axial
- DASS: Escala de Depresión, Ansiedad y Estrés
- DCL: Deterioro Cognitivo Ligero
- DCND: Deterioro Cognitivo sin Demencia
- DCS: Deterioro Cognitivo Subjetivo
- DCVS: Deterioro Cognitivo Vascular Subcortical
- DFT: Degeneración Lobular Frontotemporal

DSM-V: Manual Diagnóstico-Estadístico de las Enfermedades Mentales, 5ª Edición
(*Diagnostic-Statistic Manual of Mental Disorders*)

DV: Demencia Vascular

EA: Enfermedad de Alzheimer

EAIP: Enfermedad de Alzheimer de Inicio Precoz

EDI-OCT: OCT con Profundidad Mejorada (*Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography*)

EP: Enfermedad de Parkinson

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

FAF: autofluorescencia de fondo de ojo

FAZ: Zona Avascular Foveal

FDG: Fluorodesoxiglucosa

F-ERG: Electrorretinograma-flash

FLAIR: secuencia con atenuación de flujo (*Fluid-Attenuated Inversion Recovery*)

GC: Grupo Control

GMLT: Test de aprendizaje del laberinto de Groton (*Groton Maze Learning Test*)

GMV: Volumen de Sustancia Gris (*Grey Matter Volume*)

HAM-A: Escala de Ansiedad de Hamilton (*Hamilton Anxiety Rating Scale*)

HAM-D: Escala de Depresión de Hamilton (*Hamilton Depression Rating Scale*)

HVLT-R: Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins versión Revisada

IL: Interleucinas

ILM: Membrana Limitante Interna (*Internal Limiting Membrane*)

ISLT: Tarea internacional de la lista de la compra (*International Shopping List Task*)

ITD: Imágenes con Tensor de Difusión

K-MMSE: versión coreana del MMSE

LBD: Demencia por Cuerpos de Lewy (*Lewy Body Dementia; en oposición a DCL: Deterioro Cognitivo Ligero*)

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

LSB: Lesiones de Sustancia Blanca

MAC-Q: Cuestionario de Quejas de Memoria (*Memory Complaints Questionnaire*)

MAPT: Proteínas Asociadas a Microtúbulos

mCFNR: capa de fibras nerviosas retinianas de la mácula
MMSE: Mini Examen del Estado Mental (*Mini-Mental State Examination*)
MoCA: Test de evaluación cognitiva de Montreal (*Montreal Cognitive Assessment*)
mRT: Espesor de retina en la mácula (*Macular Retinal Thickness*)
NIA-AA: Instituto Nacional del Envejecimiento - Asociación Nacional de Alzheimer
(*National Institute of Aging - Alzheimer's Association*)
OCT-A: Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica
OD: Ojo Derecho
ONH: *Optic Nerve Head*
OS: Ojo Izquierdo
pCFNR: capa de fibras nerviosas retinianas peripapilares
PDD: Demencia asociada a la Enfermedad de Parkinson (*Parkinson Disease Dementia*)
PET: Tomografía por emisión de Positrones (*Positron Emission Tomography*)
PEV: Potenciales Evocados Visuales
PIB: Compuesto B de Pittsburgh
PIO: Presión Intraocular
PS: Presenilina
QSM: Quejas Subjetivas de Memoria
RAVLT: Test de aprendizaje verbal de Rey (*Rey Auditory Verbal Learning Test*)
RM: Resonancia Magnética
RPE: Epitelio Pigmentario de la Retina (*Retinal Pigment Epithelium*)
SAS: Escala de autoevaluación de Ansiedad
SDMT: Test de símbolos y dígitos de Smith (*Symbol Digit Modalities Test*)
SD-OCT: Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral
SDS: Escala de autoevaluación de Depresión
SNC: Sistema Nervioso Central
SPMSQ: Test de Pfeiffer
T: Tesla
T@M: Test de alteración de Memoria
TAC: Tomografía axial computarizada
TCO: Tomografía de coherencia óptica
TMT: Test del Trazo (*Trail Making Test*)

TNF: Factor de Necrosis Tumoral

V1: Corteza Visual Primaria

VBM: Morfometría Basada en Vóxel (*Voxel-based morphometry*)

VCT: Volumen Cerebral Total

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

VIL: Ventrículo Inferolateral

VL: Ventrículo Lateral

WM: Sustancia Blanca (*White Matter*)

WMS-IV: Escala de memoria de Wechsler cuarta edición

WMS-IV: Escala de memoria de Wechsler, 4ª edición (*Wechsler Memory Scale*)

ZE-EPR: Zona Elipsoide-Epitelio Pigmentario de la retina

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

(por orden de aparición en el texto)

Figura 1: *Mecanismos fisiopatológicos de angiopatía amiloide cerebral y cascada amiloidogénica.* Resumen de los principales mecanismos fisiopatológicos subyacentes al desarrollo de angiopatía amiloide cerebral (cascada izquierda), y representación simplificada de la cascada amiloidogénica (cascada derecha), con representación de los posibles puntos de solapamiento en la zona central. **Página 27.**

Figura 2: *estadios neurofibrilares de Braak.* Estadio I (a): patología neurofibrilar limitada a región transentorrinal. Estadio II (b): patología neurofibrilar adicional aparece en la capa II de la región entorrinal. Estadio III (c): se afectan también las capas profundas. Extensión de las lesiones vía región transentorrinal en las áreas de asociación sensitivas de alto orden contiguas en la corteza neotemporal. Estadio III (d): corte a través de toda la superficie basal del lóbulo temporal revelando el importante compromiso de la corteza entorrinal y muestra que la patología se extiende desde ahí hacia la neocorteza adyacente, en sentido lateral a la circunvolución occipitotemporal y en sentido posterior a la circunvolución lingual. Estadio IV (e): se afectan capas más profundas del hipocampo y una gran parte de la corteza insular. La circunvolución temporal superior aún se conserva intacta así como los campos principales de la neocorteza (circunvolución transversa de Heschl). Estadio V (f): la afectación se extiende a la circunvolución temporal superior. Estadio V (g): en el lóbulo occipital, están afectadas las regiones periestriadas y paraestriadas. Estadio VI (h, i): se puede encontrar inmunorreactividad incluso en las áreas de asociación sensitiva de primer orden y las áreas primarias de la neocorteza occipital. Fuente: (Braak et al., 2006). **Página 29.**

Figura 3: *Funciones superiores: conceptos básicos.* **Página 35.**

Figura 4: *Algunos de los test neuropsicológicos utilizados en el trabajo.* (A): TMT, parte A (izquierda) y parte B (derecha). (B): Test de Stroop. Primera página (sólo nominal): panel superior izquierdo; segunda página (sólo color): panel superior derecho; tercera página (tarea combinada): panel inferior. (C): Test SMDT. Fuente: reflejada en los párrafos previos, para cada test. **Página 45.**

Figura 5: *Clasificación anatomoclínica de la EA.* Según la presencia o ausencia de cada biomarcador, los pacientes se clasifican en una de las dos categorías binarias reflejadas:

positivo (+) o negativo (-). Esta clasificación binaria genera ocho categorías diferentes que se reflejan en la tabla. Si uno de los tres biomarcadores no se ha podido determinar, se refleja con un asterisco (*). Fuente: (Jack et al., 2018). **Página 51.**

Figura 6: Hoja de resultados de TCO: análisis del grosor de CFNR. **Página 57.**

Figura 7: Hoja de resultados de TCO: análisis de la mácula. **Página 59.**

Figura 8: Nomenclatura internacional de las capas de la retina en el estudio de TCO. 1: Vítreo cortical posterior. 2: Espacio prerretiniano. 3: CFNR. 4: CG. 5: Capa plexiforme interna. 6: Capa nuclear interna. 7: Capa plexiforme externa. 8.1: Capa nuclear externa. 8.2: Capa de fibras de Henle. 9: Membrana limitante externa. 10: Zona mioide. 11: Zona elipsoide. 12: Segmentos externos de los fotorreceptores. 13: Zona interdigitada. 14: RPE. 15: Capa coriocapilar. 16: Capa de Sattler. 17: Capa de Haller. 18: Unión coroido-escleral. Extraído de (Villanueva Coello, 2017). **Página 60.**

Figura 9: Flujograma de la revisión sistemática. Flujograma de la revisión sistemática realizada, incluyendo las estrategias de búsqueda, selección e inclusión de estudios, según metodología PRISMA. Fuente: (Urrútia y Bonfill, 2010). **Página 68.**

Figura 10: Test de agudeza visual ETDRS. Fuente: (Precision Vision: ETDRS, 2021). **Página 71.**

Figura 11: Test de Sloan de agudeza visual a bajo contraste. Fuente: (Precision Vision: Sloan, 2021). **Página 72.**

Figura 12: Test de Pelli-Robson de sensibilidad al contraste. Fuente: (Precision Vision: Pelli-Robson, 2021). **Página 73.**

Figura 13: La formación del hipocampo y los 4 posibles grado de atrofia. Representación gráfica de cortes coronales del hipocampo a la misma altura, representando desde el grado 0 de atrofia hasta el grado 4. Width of choroid fissure: anchura de la cisura coroidea. Height of hippocampal formation: altura total del hipocampo. Width of temporal horn: anchura del cuerno temporal. Fuente: (Micheau, 2014). **Página 78.**

Figura 14: Escala de Scheltens para valoración de la atrofia hipocampal. Cálculo de la puntuación teórica en el panel de la izquierda. Ejemplo de imagen de RM cerebral en el panel de la derecha. ↑: aumentada // ↓: disminuida. Fuente: (Scheltens et al., 1992) y (Harper et al., 2015). **Página 79.**

Figura 15: Escala visual de Scheltens para cuantificar la carga de LSB cerebrales. VL = ventrículo lateral; n= número de lesiones. Fuente: (Scheltens et al., 1993). **Página 80.**

Tabla 1: Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática. A β : beta amiloide; ACP: Atrofia Cortical Posterior; ADAS-cog: Escala de Evaluación de la enfermedad de Alzheimer-subescala cognitiva; AF: Anisotropía Fraccional; ApoE: Apolipoproteína E4; CCG: Complejo de Células Ganglionares; CDR: Clasificación Clínica de la Demencia; CDT: Test del reloj (clock-drawing test); CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas; CNE: Capa Nuclear Externa; CNI: Capa Nuclear Interna; CPI: Capa Plexiforme Interna; DA: Difusividad Axial; DASS: Escala de Depresión, Ansiedad y Estrés; DCL: Deterioro Cognitivo Leve; DCND: Deterioro Cognitivo sin Demencia; DCS: Deterioro Cognitivo Subjetivo; DCVS: Deterioro Cognitivo Vascular Subcortical; EA: Enfermedad de Alzheimer; EAIP: Enfermedad de Alzheimer de Inicio Precoz; EDI-OCT: OCT con Profundidad Mejorada (Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography); EP: Enfermedad de Parkinson; FAF: autofluorescencia de fondo de ojo; FAZ: Zona Avascular Foveal; F-ERG: Electrorretinograma-flash; GC: Grupo Control; GMLT: Groton Maze Learning Test; GMV: Volumen de Sustancia Gris (Grey Matter Volume); HAM-A: Escala de Ansiedad de Hamilton (Hamilton Anxiety Rating Scale); HAM-D: Escala de Depresión de Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale); HVLT-R: Test de Aprendizaje Verbal Hopkins versión Revisada; ISLT: International Shopping List Task; ITD: Imágenes con Tensor de Difusión; K-MMSE: versión coreana del MMSE; LCR: Líquido Ceforraquídeo; MAC-Q: Cuestionario de Quejas de Memoria (memory complaints questionnaire); mCFNR: capa de fibras nerviosas retinianas de la mácula; MMSE: Mini-Mental State Examination; MocA: Evaluación Cognitiva de Montreal; mRT: Espesor de retina en la macula (Macular Retinal Thickness); OCT-A: Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica; pCFNR: capa de fibras nerviosas retinianas peripapilares; PET: Tomografía por Emisión de Positrones; PEV: Potencial Evocado Visual; RM: Resonancia Magnética; SAS: Escala de autoevaluación de Ansiedad; SDS: Escala de autoevaluación de Depresión; SD-OCT: Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral; SS-OCT: Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio de Barrido; T: Tesla; TC: Tomografía Computarizada; TMT: Test del Trazo (Trail Making Test); VBM: Morfometría Basada en Vóxel (Voxel-based morphometry); VCT: Volumen Cerebral Total; VIL: Ventrículo Inferolateral; V1: Corteza Visual Primaria; WM: Sustancia Blanca (White Matter); WMS-IV: Escala de memoria de Wechsler cuarta edición; ZE-EPR: Zona Elipsoide-Epitelio Pigmentario de la retina; [11C]-PiB: Compuesto B de Pittsburgh (Carbono 11). **Página 84.**

Tabla 2: Características demográficas y datos relativos al grosor de CFNR según grado de deterioro cognitivo. OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; AO: ambos ojos. Valores en negrita indican significación estadística. a: test de Jonckheere-Terpstra; b: test de Chi-cuadrado; c: gran tamaño del efecto; d: mediano tamaño del efecto; e: pequeño tamaño del efecto. **Página 96.**

Figura 16: Grosor de CFNR en diferentes cuadrantes oculares según el grado de deterioro cognitivo. Gráficos de cajas y bigotes representando el grosor de la CFNR expresado en μm en los diferentes cuadrantes oculares según el grado de deterioro cognitivo. A: cuadrantes superiores. B: cuadrantes inferiores. C: cuadrantes temporales. C: Controles sanos. MCI: Deterioro cognitivo ligero. AD: Enfermedad de Alzheimer. Fuente: (Carazo Barrios et al., 2021). **Página 98.**

Tabla 3: Carga de LSB y atrofia hipocampal medidas por la escala visual de Scheltens, en relación con el grado de deterioro cognitivo. Se muestran los valores medios \pm desviación estándar de las variables obtenidas de la RM cerebral, según las escalas de Scheltens en los pacientes del grupo DCL y EA, así como valores p del test U de Mann-Whitney. DCL: Deterioro cognitivo ligero; EA: Enfermedad de Alzheimer; RM: resonancia magnética; LSB: lesiones de sustancia blanca. **Página 100.**

Figura 17: Grosor de CFNR en el cuadrante temporal del ojo izquierdo en relación con carga de LSB occipitales. Correlación entre el grosor de CFNR expresado en μm en el cuadrante temporal del ojo izquierdo, con la carga de LSB occipitales medidas por medio de la escala visual de Scheltens. RNFL: CFNR. Fuente: (Carazo Barrios et al., 2021). **Página 101.**

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Datos y cifras

La palabra demencia proviene del latín *dementia* y significa “alejarse de la mente”. Se define como un síndrome progresivo debido a una lesión o disfunción cerebral, que produce un deterioro progresivo de las funciones intelectuales superiores (memoria, lenguaje, gnosis, praxias o función ejecutiva) si bien se conserva un nivel de vigilancia normal, y este deterioro interfiere en la autonomía personal o en el rendimiento social o profesional de quien la sufre (Zarranz, 2018). La demencia es, de forma clara y definida, una enfermedad y se diferencia ampliamente del declive cognitivo normal asociado a la edad por, entre otros, el carácter progresivo y degenerativo de la demencia así como por su efecto negativo sobre la autonomía y la independencia del paciente. La lista de causas que pueden provocar demencia puede ser extremadamente prolongada, si bien nos centraremos en las causas degenerativas o primarias. Las demencias degenerativas o primarias más importantes son la Enfermedad de Alzheimer (EA), el espectro de la Degeneración Lobular Frontotemporal (DFT), la Demencia Vascular (DV), la Demencia por cuerpos de Lewy (LBD) y la Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson (PDD). Entre ellas, la enfermedad de Alzheimer (EA) sigue siendo la causa más frecuente (60 - 80% del total) (Alzheimer’s Association, 2021). Se prevé que la prevalencia global de la demencia aumente en los próximos años de manera exponencial: de 55 millones de personas con demencia en el año 2021, la Organización Mundial de la Salud estima que pasaremos a atender a 78 millones de pacientes con demencia en el año 2030 y a 139 millones en 2050 (Organización Mundial de la Salud, 2021). Los costes sanitarios tanto directos como indirectos así como la carga de cuidados asumida por las familias de los pacientes y las instituciones es difícil de estimar. En España, el coste medio directo por paciente con demencia se acerca a los 5000 euros anuales (Darbà y Marsà, 2021). En Estados Unidos, se estima que durante el año 2020 se destinaron 15000 millones de horas de cuidados no pagados (es decir, proporcionados por familiares) a pacientes con EA, y el coste total del cuidado médico a lo largo de toda la vida de un paciente con demencia se estima en unos 373000 dólares (Alzheimer’s Association, 2021). Teniendo en cuenta estas cifras, no es difícil entender por qué la preocupación en la población general y en la comunidad médica sobre la EA y otras demencias es cada vez mayor, y por qué los recursos sanitarios y sociales deben dirigirse y centrarse en esta patología.

1.2 Fisiopatología

Los mecanismos fisiopatológicos que ocasionan la EA son complejos. El conocimiento a este respecto ha cambiado en los últimos años gracias a los avances en neuroimagen y en el estudio de los biomarcadores, pero la hipótesis predominante sigue siendo la que se denomina “hipótesis amiloidogénica”. El centro de la patogenia de la EA sigue siendo la amiloidosis, entendida como la entidad clínico-patológica en la que la proteína amiloide (siendo su componente principal el péptido beta-amiloide, A β) se acumula en diferentes órganos del cuerpo y ocasiona disfunción del mismo. En el cerebro, la acumulación de A β y proteína tau en distintas regiones cerebrales produce una cascada de disfunción colinérgica, estrés oxidativo y procesos de neurodegeneración y destrucción neuronal y sináptica.

1.2.1 Cascada amiloide

La proteína precursora del amiloide (APP) es una proteína de membrana que se expresa especialmente en las sinapsis cerebrales. Sus funciones no se conocen claramente, pero se cree que juega un papel en el desarrollo cerebral, la memoria y la plasticidad neuronal (Ma et al., 2022). Esta proteína es metabolizada por el complejo de enzimas secretasas por medio de dos caminos: en la vía no amiloidogénica, la enzima α -secretasa divide al segmento A β en dos fragmentos iguales, mientras que la γ -secretasa actúa sobre el dominio transmembrana y genera fragmentos solubles no patógenos. En la vía amiloidogénica, predomina la actividad de la β -secretasa, que libera A β al espacio extracelular y participa en la fosforilación de la APP contribuyendo aún más al acúmulo de A β (Ma et al., 2022); el péptido A β se deposita entonces a nivel extracelular y forma polímeros insolubles, agregarse y terminar formando las placas amiloides. Existen múltiples mecanismos para la eliminación del A β del cerebro; un desequilibrio entre la tasa de producción del mismo y su ritmo de eliminación podría desencadenar la cascada amiloidogénica y provocar la formación y acumulación de placas amiloides. Estas placas son patógenas, ocasionando alteraciones en las membranas celulares, estrés oxidativo, fenómenos inflamatorios y muerte celular; sin embargo, algunos estudios sugieren que los oligómeros solubles de A β son tóxicos también antes de su agregación (Mrdenovic et al., 2022); por ello, la patología empieza mucho antes de la formación de los agregados proteicos anormales.

1.2.2 Proteína tau

Otro fenómeno molecular de gran importancia en la EA es la hiperfosforilación de la proteína tau. Esta proteína forma parte del complejo de las MAPT (Proteínas Asociadas a Microtúbulos)

y una de sus funciones principales es contribuir al mantenimiento de la integridad del espacio extracelular por medio del ensamblaje y estabilización de los microtúbulos, en especial los del axón. Se trata de una fosfoproteína cuya actividad biológica depende de su estado de fosforilación, el cual se regula por medio de la actividad equilibrada de enzimas quinasas y fosfatasas. Cuando este equilibrio se rompe, la proteína tau se desagrega y sus fragmentos libres hiperfosforilados tienen una especial afinidad por la agregación, por tanto, se depositan a nivel intracelular formando unas estructuras proteicas anormales que se denominan ovillos neurofibrilares (Gao et al., 2018). En la EA, este proceso parece desencadenarse como una consecuencia del efecto neurotóxico del depósito de A β , aunque su mecanismo exacto sigue siendo desconocido (Zarranz, 2018).

1.2.3 Inflamación, pérdida sináptica y neuronal y déficit colinérgico

Las placas amiloides compuestas de A β junto con los ovillos neurofibrilares compuestos de proteína tau son estructuras proteicas anormales que generan en el tejido circundante una reacción inflamatoria intensa que podría tener un papel patogénico importante en el daño y en la posterior muerte neuronal. Se secretan abundantes sustancias proinflamatorias, se activa la microglía y las células astrocitarias, y este proceso inflamatorio activa la cascada de apoptosis neuronal. Algunas de las citocinas que se expresan en este proceso inflamatorio, como las interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF) podrían tener también un papel importante en la transformación de los depósitos de A β en placas amiloides y en la hiperfosforilación de tau así como en su diseminación, es decir, podrían influir en la extensión y perpetuación de la enfermedad (Pasqualetti et al., 2015).

En esta cascada inflamatoria global, la muerte neuronal y la destrucción de sinapsis conduce a un déficit global de neurotransmisores. Sin embargo, el sistema colinérgico es el más afectado en la EA. Las sinapsis colinérgicas están presentes en todo el Sistema Nervioso Central (SNC), si bien están especialmente concentradas en el tálamo, cuerpo estriado, sistema límbico y neocórtex. La estructura anatómica central del sistema colinérgico es el núcleo basal de Meynert, ubicado en el prosencéfalo basal adyacente al tubérculo olfatorio y a la amígdala. Posee una concentración elevadísima de neuronas colinérgicas y de ellas se originan casi exclusivamente las proyecciones colinérgicas hacia la corteza cerebral (corteza cingulada, opérculo frontoparietal, corteza silviana, neocórtex parietotemporal) (Mesulam, 2013). Este núcleo es especialmente sensible al daño tóxico e inflamatorio causado por las placas amiloides y, en especial, por los ovillos neurofibrilares de tau (Hampel et al., 2018). De esta manera, se

produce una pérdida importante de neuronas y sinapsis colinérgicas; de hecho, el tratamiento farmacológico tradicional y el único que hasta el momento ha demostrado efectividad en la EA se basa en la repleción colinérgica.

1.2.4 Activación de la cascada patogénica

Hemos analizado los procesos fisiopatológicos que ocurren en la EA, y terminan desembocando en la pérdida neuronal difusa y en la disfunción sináptica severa. Se trata de procesos neuropatológicos de muy larga evolución que pueden iniciarse hasta 20 años antes de que aparezcan los primeros síntomas clínicos (Lloret et al., 2019). Los factores que desencadenan la activación de la cascada patogénica son aún desconocidos en gran parte; se sabe que influyen la edad, el sexo, la presencia de enfermedad cardiovascular y ciertos polimorfismos genéticos (Hersi et al., 2017). Las variedades hereditarias monogénicas de EA se originan por mutaciones de los genes APP y Presenilina (PS), ocasionando un incremento en la producción de amiloide o un descenso en su eliminación. Existen otras variedades de demencias en las que predomina la patología tau, y provienen de mutaciones relacionadas con esta proteína (gen MAPT, TDP-43, Progranulina, valosina, etc.).

1.2.5 Espectro neuropatológico en demencias

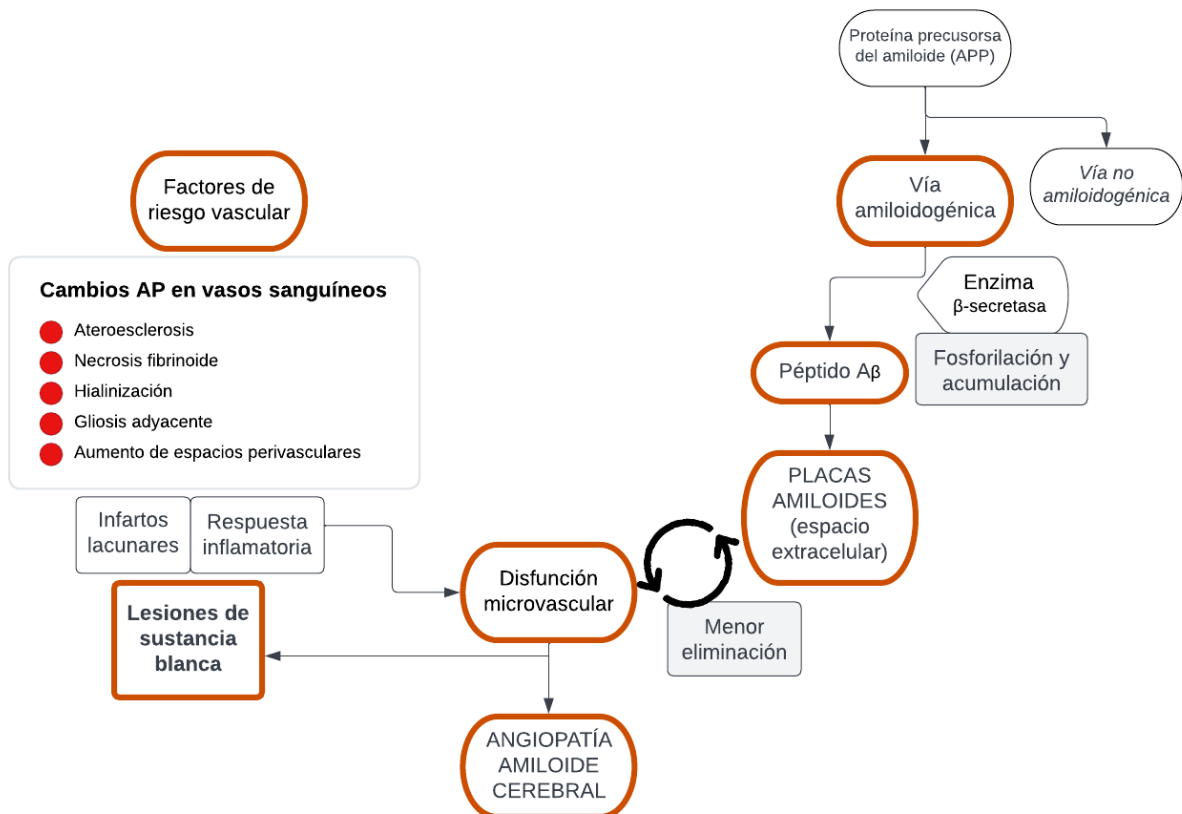
Para concluir y completar la descripción fisiopatológica de la EA, es necesario explicar que estas cascadas patogénicas no constituyen un proceso estanco y exclusivo. De hecho, la evidencia reciente sugiere que todas las demencias pertenecen a un espectro neuropatológico continuo, en el que solapan las distintas formas clínicas, pudiendo establecerse incluso una correlación entre los síntomas clínicos de cada forma de demencia y la predominancia de depósitos de amiloide, tau o α -sinucleína (otra proteína que se agrega en inclusiones intranucleares y tiene un escaso peso en la EA). Es importante tener en cuenta este solapamiento en el escenario de diagnóstico basado en biomarcadores que poco a poco se está abriendo paso.

El deterioro cognitivo de origen vascular, sin embargo, se origina de un proceso fisiopatológico algo más específico, aunque no por ello menos complejo. En general, aparecen infartos lacunares, infartos cerebrales establecidos en áreas estratégicas, microhemorragias, patología de pequeño vaso, lesiones de sustancia blanca, y angiopatía amiloide cerebral. Nos centraremos en los tres últimos, que son los puntos principales en los que la fisiopatología se entrecruza con la de la EA.

Los factores de riesgo vascular clásicos provocan a lo largo de los años un deterioro progresivo a nivel vascular, generando acumulación de aterosclerosis, necrosis fibrinoide de la pared del vaso, hialinización, gliosis de vecindad y aumento de los espacios perivasculares. Esta patología de pequeño vaso provoca una respuesta inflamatoria cerebral per se, pero además puede terminar generando infartos lacunares, los cuales constituyen un predictor importante para el desarrollo de deterioro cognitivo de origen vascular. Por otro lado, la leucoencefalopatía cerebral (hiperintensidades de sustancia blanca, infartos lacunares, aumento de espacios perivasculares y desmielinización) constituyen otro factor crucial en el desarrollo de deterioro cognitivo de origen vascular. Estas lesiones de sustancia blanca (LSB) tienen como sustrato patológico una alteración difusa de pequeño vaso. A pesar de ser muy características del deterioro cognitivo de origen vascular, pueden verse en hasta un 30% de pacientes con EA o LBD (Kalaria, 2018). En síntesis, las LSB son el reflejo de un estado crónico de hipoxia en la sustancia blanca que podría desencadenar una respuesta inflamatoria de bajo grado, contribuyendo a su vez a empeorar y perpetuar el daño cerebral. La angiopatía amiloide cerebral es posiblemente el punto de solapamiento más importante entre la EA y el deterioro cognitivo de origen vascular. El péptido A β es liberado al espacio extracelular y, cuando su tasa de eliminación cae (en un escenario de disfunción microvascular como el que acabamos de describir) se acumula en las paredes de las arterias y arteriolas cerebrales. De nuevo, el depósito perivascular de A β podría iniciar una cascada circular en la que se reduciría aún más la tasa de eliminación y aumentaría la disfunción microvascular, perpetuando el proceso, y a su vez acumulando aún más A β pudiendo exacerbar paralelamente los fenómenos fisiopatológicos característicos de la EA (Greenberg et al., 2020). Existe también evidencia creciente que indica que los factores de riesgo vascular (hiperlipemia, diabetes, obesidad e hipertensión) podrían ser iniciadores o facilitadores de la cascada patogénica de la EA provocando disfunción de la barrera hematoencefálica (BHE) y disfunción microvascular (Emrani et al., 2020). Hemos representado este proceso de forma resumida en la Figura 1.

Figura 1

Mecanismos fisiopatológicos de angiopatía amiloide cerebral y cascada amiloidogénica



Resumen de los principales mecanismos fisiopatológicos subyacentes al desarrollo de angiopatía amiloide cerebral (cascada izquierda), y representación simplificada de la cascada amiloidogénica (cascada derecha), con representación de los posibles puntos de solapamiento en la zona central.

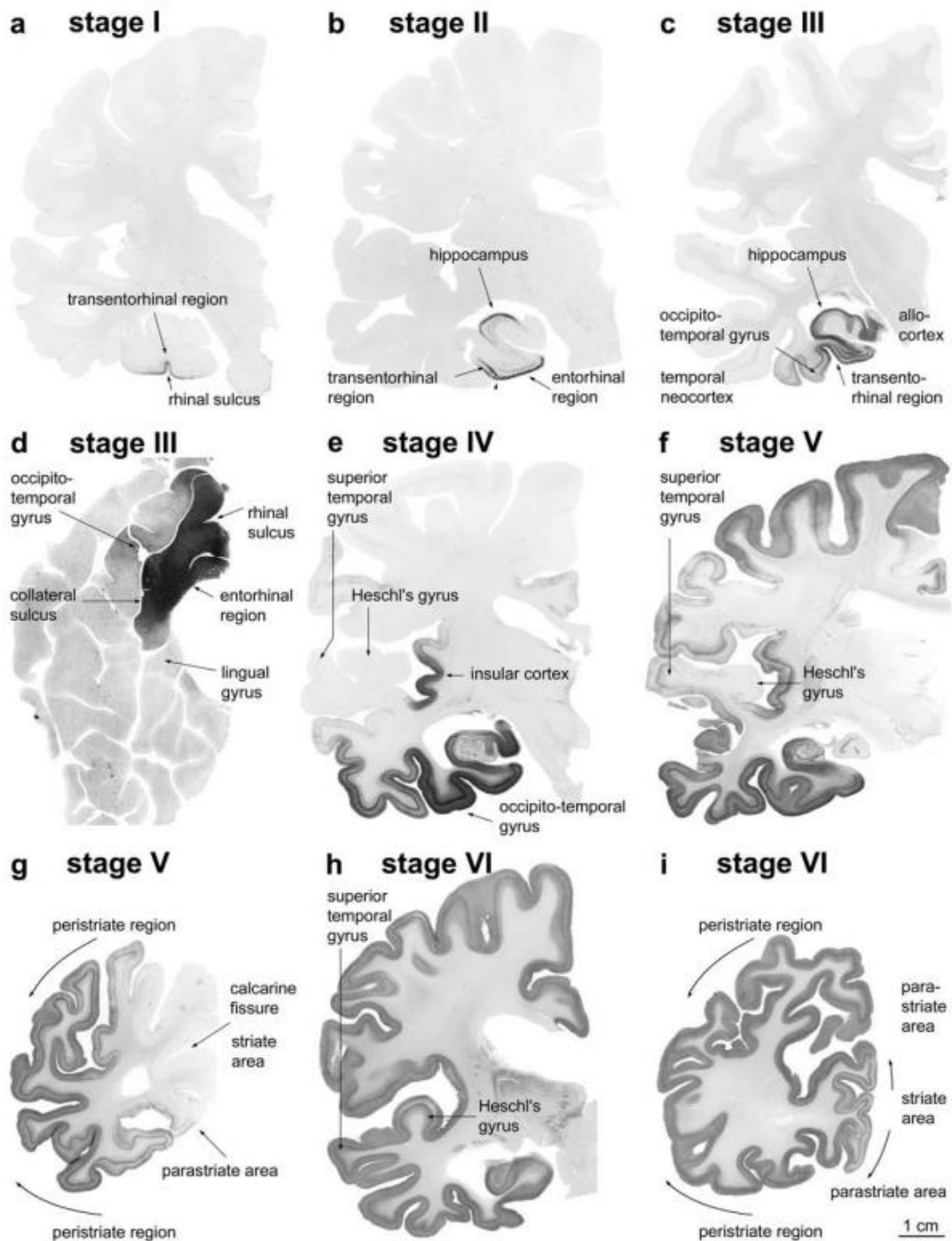
Si bien los mecanismos fisiopatológicos comunes entre ambas enfermedades no están completamente dilucidados, el solapamiento entre ambas entidades está presente y tiene importancia clínica y terapéutica. Sirvan estos conceptos básicos como introducción, ya que más adelante en el texto profundizaremos en las LSB y su importancia en la EA.

1.2.6 Topografía y propagación de la neurodegeneración

El depósito del péptido A β en placas amiloides y la agregación de tau en ovillos neurofibrilares muestra una predilección por depositarse en ciertas regiones cerebrales, y lo hace siguiendo una progresión jerárquica (la afectación de un área sólo se observa si áreas de un grado menor están afectadas). La progresión de los ovillos neurofibrilares ya fue descrita por Braak en 1991 (Braak y Braak, 1991). Según este trabajo clásico, los ovillos neurofibrilares se depositan inicialmente en el córtex transentorrinal y entorrinal (estadios I y II), luego pasa al hipocampo (estadios III y IV) y finalmente al neocórtex (estadios V y VI) (Braak et al., 2006). Presentamos este proceso en la Figura 2.

Figura 2

Estadios neurofibrilares de Braak



Estadio I (a): patología neurofibrilar limitada a región transentorrinal. Estadio II (b): patología neurofibrilar adicional aparece en la capa II de la región entorrinal. Estadio III (c): se afectan también las capas profundas. Extensión de las lesiones vía región transentorrinal en las áreas de asociación sensitivas de alto orden contiguas en la corteza neotemporal. Estadio III (d): corte a través de toda la superficie basal del lóbulo temporal revelando el importante compromiso de la corteza entorrinal y muestra que la patología se extiende desde ahí hacia la

neocorteza adyacente, en sentido lateral a la circunvolución occipitotemporal y en sentido posterior a la circunvolución lingual. Estadio IV (e): se afectan capas más profundas del hipocampo y una gran parte de la corteza insular. La circunvolución temporal superior aún se conserva intacta así como los campos principales de la neocorteza (circunvolución transversa de Heschl). Estadio V (f): la afectación se extiende a la circunvolución temporal superior. Estadio V (g): en el lóbulo occipital, están afectadas las regiones periestriadas y paraestriadas. Estadio VI (h, i): se puede encontrar inmunorreactividad incluso en las áreas de asociación sensitiva de primer orden y las áreas primarias de la neocorteza occipital. Fuente: Fuente: (Braak et al., 2006).

Por otra parte, los depósitos de amiloide parecen seguir un proceso de extensión algo diferente: en la fase I aparecen depósitos focales de pequeño tamaño distribuidos por todo el neocórtex, en la fase II se afectan el hipocampo y la corteza entorrinal, en la fase III se afectan los núcleos diencefálicos y el estriado, en la fase IV los núcleos del bulbo raquídeo y la sustancia negra, y por último en la fase V la formación reticular pontina y otros núcleos de la protuberancia así como el cerebelo (Thal et al., 2002). Es importante subrayar que la distribución de los depósitos de amiloide se diferencia de los ovillos neurofibrilares principalmente en que es bastante menos predecible, y en que afecta más al neocórtex y a las áreas asociativas corticales que al hipocampo, la corteza entorrinal y al lóbulo temporal medial, donde la carga de ovillos neurofibrilares es mayor que la de amiloide (Serrano Pozo et al., 2011).

La diseminación de los ovillos neurofibrilares y de las placas amiloides podría ocurrir por medio de un proceso similar a como ocurre en las enfermedades priónicas. Esto podría explicar el proceso molecular que subyace al proceso de propagación jerárquica que hemos descrito, considerando que las áreas afectadas reciben aferencias de áreas que muestran afectación en estadios más tempranos (Walker, 2018).

Esta diseminación jerárquica de la degeneración neurofibrilar resulta importante desde el punto de vista conceptual y ha sido base para el desarrollo de los biomarcadores; sin embargo, la correlación clínica no es tan sólida. De hecho, el grado de deterioro cognitivo está más relacionado con la destrucción de sinapsis en el sistema límbico, regiones neocorticales y prosencéfalo basal (Serrano Pozo et al., 2011). La carga de ovillos neurofibrilares sí muestra una correlación más fuerte con el grado de deterioro cognitivo, y específicamente el número de áreas cerebrales afectadas por la patología tau. Sin embargo, la presencia de depósitos amiloides difusos puede estar presente en individuos cognitivamente sanos o en personas muy ancianas. Además, en pacientes con EA, la carga de amiloide alcanza una meseta en fases

tempranas-intermedias de la enfermedad, por lo que tampoco es útil como marcador evolutivo en pacientes con la enfermedad (Dickson y Weller, 2011).

1.3 Diagnóstico clínico

La EA se caracteriza por su carácter progresivo y por establecerse en un continuo tanto desde el punto de vista fisiopatológico como clínico, tal y como veremos en esta sección. El fenotipo clínico de la EA es heterogéneo, y escapa a la intención de este texto desgranar todos los subtipos clínicos y formas atípicas de la EA o de otras demencias, por lo que nos centraremos en la descripción detallada del deterioro cognitivo ligero (DCL) y de la EA en sus distintos estadios. Es necesario hacer una breve diferenciación al inicio sobre dos cuadros clínicos tremendamente frecuentes que es necesario reconocer y parcelar: las quejas subjetivas de memoria y el deterioro cognitivo asociado a la edad. Antes de pasar a la descripción clínica, estableceremos un marco terminológico común y definiremos la semiología del deterioro cognitivo por medio de unos conceptos básicos sobre las funciones superiores.

1.3.1 Conceptos: funciones superiores

Las funciones superiores son aquellos procesos mentales que diferencian al ser humano de otras especies (Londoño Ocampo, 2009). Existen diversos acercamientos teóricos al concepto de funciones superiores, y a cuáles se incluyen como una función aislada o son parte de otras. En el DSM-V (DSMV, 2013) se incluyen las siguientes:

- **Atención:** es un proceso mental vertical, complejo y dinámico, que se fundamenta en la selección de los estímulos del entorno que son relevantes para el estado cognitivo del sujeto y que sirven para realizar una acción o conseguir un objetivo (Ríos Lago et al., 2007).
- **Percepción:** consiste en la recepción y posterior procesamiento en niveles superiores de todos los estímulos que se reciben a través de los canales sensoriales (vista, oído, tacto, gusto y olfato). Requiere que estos canales sensoriales estén íntegros y funcionantes. Si, estando los canales sensoriales íntegros y funcionantes, existe un trastorno en el procesamiento de los estímulos y en su interpretación, aparecen las agnosias en sus distintas variedades y clasificaciones (agnosia visual, auditiva, estereognosia, prosopagnosia, etc.) (Doricchi et al., 2008).
- **Memoria:** es el proceso cognitivo que nos permite aprender información, por medio de la codificación (el procesamiento consciente o inconsciente de la información a la que atendemos), el almacenamiento o consolidación (permite mantener de forma temporal

o permanente la información recibida) y la recuperación (acceso a la información ya consolidada con una representación consciente). Al ser una función tan extensa, existen varias maneras de clasificarla de acuerdo a las características comportamentales y neuropsicológicas y también a los sistemas neuroanatómicos que la sustentan; nos ceñiremos a la siguiente (Knowlton y Greenberg, 2008):

- **Memoria a corto plazo o memoria de trabajo:** el sistema encargado de almacenar y administrar transitoriamente la información recibida que se encuentra en ese momento en uso, siendo empleada para realizar una tarea específica (Carrillo Mora, 2010). Se trata de un sistema complejo, que según la teoría clásica de Baddeley y Hitch (aún vigente) (Baddeley, 2012) se organiza según un modelo de triple componente: el componente central ejecutivo, que constituye el sistema de control atencional de la memoria de trabajo; el circuito fonológico, que se basa en la entrada de información por vía auditiva, su almacenamiento a corto plazo y un sistema de reforzamiento de repetición por medio del cual la información es refrescada; y el esquema visuo-espacial, que es análogo al circuito fonológico, proporcionando información visual de carácter semántico sobre el aspecto de los objetos y la manera de usarlos, proporcionando así comprensión sobre esquemas visuales complejos (Carrillo Mora, 2010).
- **Memoria a largo plazo:**
 - **Memoria explícita o declarativa:** implica una recuperación consciente y voluntaria de la información, por ejemplo empleada para recuperar hechos pasados o eventos. Anatómicamente se asienta en el lóbulo temporal medial. Se distinguen, a su vez:
 - *Memoria semántica:* memoria empleada para el conocimiento general del mundo. Se diferencia por encontrarse descontextualizada, separada del momento original en que ocurrió el aprendizaje (por ejemplo, conocer el significado de la palabra bicicleta y tener información general sobre ellas) (Tulving, 1985).
 - *Memoria episódica:* memoria empleada para el recuerdo de hechos o eventos específicos (por ejemplo, recordar un paseo en bicicleta con un ser querido).

- **Memoria implícita o no declarativa:** no implica una recuperación consciente o deliberada de la información, sino que se trata de un proceso involuntario o inconsciente que precisa la reactivación de los sistemas originales en los que ocurrió el aprendizaje. Asienta en estructuras cerebrales filogenéticamente más antiguas y es menos vulnerable a la neurodegeneración que la memoria explícita. Según Squire (2004), se distinguen dentro de ella a su vez cuatro componentes:
 - *Memoria procedimental:* la que participa en la recuperación de habilidades motoras y ejecutivas para la realización de una tarea o procedimiento determinado (por ejemplo, aprender a montar en bicicleta). Su estructura anatómica central es el estriado.
 - *Efecto priming o facilitación:* es una característica de la memoria implícita, por la cual la exposición a un estímulo influye facilitando o favoreciendo la respuesta dada a otro estímulo presentado posteriormente (Tulving, 1985). Puede ocurrir a nivel perceptivo, semántico o conceptual (Knowlton y Greenberg, 2008). Asienta principalmente en áreas de asociación del neocórtex. La recuperación de información facilitada por medio de pistas se basa en este efecto de facilitación; esta característica parece permanecer conservada en fases leves y moderadas de la EA, ya que las estructuras neuroanatómicas que la sustentan permanecen relativamente conservadas en la enfermedad (Knowlton y Greenberg, 2008).
 - *Condicionamiento clásico:* es un proceso cognitivo complejo por medio del cual un estímulo no condicionado o natural (presentar comida a un animal según el ejemplo clásico de Pavlov) es presentado y ocasiona una respuesta no condicionada o natural (el animal saliva); si se presenta conjuntamente con otro estímulo condicionado o no natural (hacer sonar una campana), la asociación de ambos desencadena un proceso mnésico y un aprendizaje que desembocan en la evocación de una respuesta condicionada o no natural (el animal saliva cuando escucha el sonido de la campana, aún en ausencia de comida). El condicionamiento clásico en el ser humano es, evidentemente,

un proceso mucho más complejo en el que influye el contexto y la memoria a corto plazo, y las respuestas condicionadas que se desencadenan pueden ser muy variadas (Bouton y Moody, 2004). Las respuestas emocionales asientan neuroanatómicamente en la amígdala y las respuestas motoras lo hacen en el cerebelo.

- *Aprendizaje no asociativo*: es una manera de aprendizaje en la que se presenta un estímulo único, y este estímulo ocasiona una percepción sensorial o una respuesta comportamental. Puede evolucionar en dos sentidos: hacia la habituación (la respuesta se atenúa con la repetición del estímulo) o hacia la sensibilización (la respuesta aumenta con la repetición del estímulo) (Poon y Schmid, 2012).
- **Lenguaje**: el lenguaje es el proceso mediante el cual los seres humanos nos comunicamos, y comprende el uso de sonidos o gestos con un significado determinado y unas reglas específicas para cada lengua. Se trata de un proceso extremadamente complejo, del cual dependen otras funciones superiores como la memoria explícita y a su vez depende en sí de la integridad y correcto funcionamiento del sistema perceptivo o del sistema atencional, entre otros. Se compone de varios componentes: el contenido del lenguaje (fonología, semántica, sintaxis, gramática) y su expresión verbal o no verbal, la recepción del mismo por los canales sensoriales y la comprensión e interpretación del lenguaje.
- **Praxia**: es la función cognitiva empleada para ejecutar una sucesión de movimientos coordinados y aprendidos, dirigidos hacia una acción voluntaria y destinados a un fin concreto. Su déficit, análogamente a la agnosia en el sistema perceptivo, es la apraxia, que puede a su vez ser de múltiples tipos: ideomotora, ideatoria, de las extremidades, tarea-específica, etc. (Park, 2017)
- **Funciones ejecutivas**: se trata de un conjunto complejo de procesos mentales implicados en la resolución de situaciones novedosas, imprevistas o cambiantes. Al ser un concepto amplio, comprende diversas aptitudes cognitivas como el control atencional, la capacidad inhibitoria, la flexibilidad cognitiva, la planificación, el razonamiento o la resolución de problemas, y depende especialmente de la integridad de la memoria de trabajo. A nivel neuroanatómico, asienta en el lóbulo frontal y, según

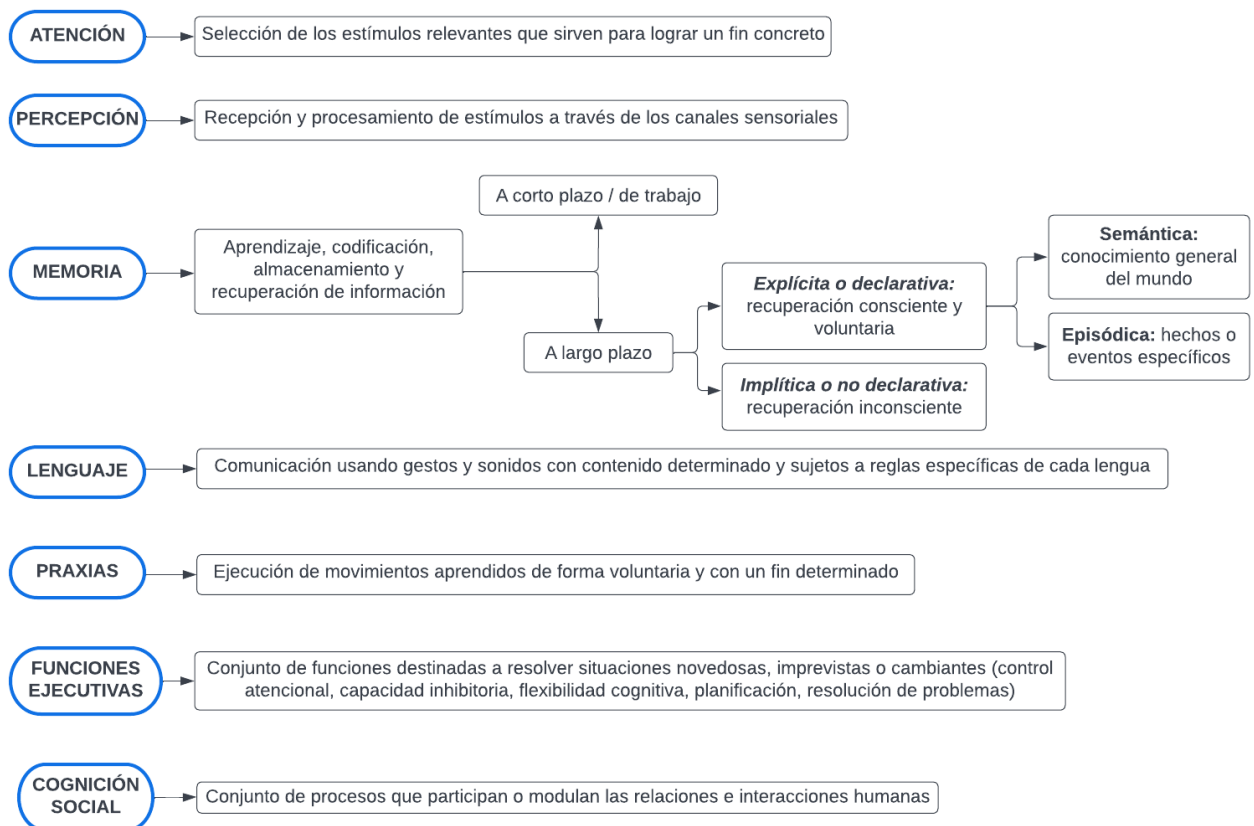
investigaciones recientes, en áreas parietales y regiones subcorticales de asociación (Cristofori et al., 2019).

- **Cognición social:** la cognición social es el dominio más controvertido, ya que hay autores que la incluyen dentro de las funciones ejecutivas, otros que no la consideran una función superior y otros que la definen como una función con entidad propia. Incluye todos los procesos que participan en las relaciones e interacciones humanas, y es por tanto una función modulada por modificadores cambiantes como son la edad, el contexto personal, el ambiente cultural del individuo, etc. (Lemée et al., 2018).

Presentamos un resumen de estos conceptos en la Figura 3.

Figura 3

Funciones superiores: conceptos básicos



1.3.2 Quejas subjetivas de memoria

Las quejas subjetivas de memoria (QSM) constituyen un síndrome clínico que está suscitando cada vez más interés por su frecuencia de aparición y por el alto grado de limitación en la vida diaria que ocasiona en los pacientes. Se definen como dificultades autopercibidas en la memoria, la capacidad de razonamiento y de pensamiento abstracto. Estas dificultades deben ser exclusivamente subjetivas, es decir, no traducirse en ninguna alteración en la exploración física ni en la evaluación neuropsicológica, y no deben ocasionar ninguna limitación en la funcionalidad del paciente o disminución en su grado de independencia. Las QSM suelen aparecer asociadas a ansiedad y depresión (Abdulrab y Heun, 2008), sin embargo sigue constituyendo objeto de debate si podrían constituir un marcador de riesgo para el posible desarrollo posterior de deterioro cognitivo (Cheng et al., 2019).

1.3.3 Deterioro cognitivo asociado a la edad

El envejecimiento normal conlleva de forma casi constante un ligero deterioro en algunas funciones superiores. Este deterioro puede ser sutil y poco llamativo, en muchas ocasiones no llega a ocasionar incomodidad o dificultades en la vida diaria del paciente y por tanto puede no llegar a suponer un motivo de consulta. Sin embargo, en los pacientes que sí consultan por este motivo, no resulta sencillo averiguar en una primera visita si el deterioro cognitivo puede ser normal asociado a la edad o por el contrario esconde una patología subyacente, como podría ser una EA prodrómica. La velocidad de procesamiento se empieza a deteriorar en la tercera década de la vida y continúa declinando hasta la ancianidad, y al tratarse de un proceso mental transversal, su deterioro puede influir en el de otras funciones. La memoria episódica disminuye de forma progresiva y casi constante a lo largo de la vida aunque la memoria semántica presenta un deterioro más acusado en edades avanzadas; por otro lado, la memoria no declarativa o implícita no suele sufrir un deterioro notable. Las vertientes más complejas de la atención (atención dividida y selectiva) disminuyen también en edades avanzadas. La capacidad visuoespacial no suele deteriorarse de forma notable. El acceso al léxico tampoco se ve alterado, si bien la fluidez del lenguaje puede aparecer discretamente disminuida. La función ejecutiva, al ser el dominio cognitivo más amplio, experimenta variaciones: la formación de conceptos, la abstracción y la flexibilidad cognitiva pueden disminuir a lo largo de la vida, aunque el razonamiento relativo a información conocida se mantiene (Harada et al., 2013).

Existe una elevada heterogeneidad en la tasa de deterioro en estas funciones superiores si se observan grandes poblaciones de adultos mayores sanos. La emergencia de técnicas

diagnósticas novedosas como son los biomarcadores está modificando el panorama y probablemente en el futuro facilitará el diagnóstico precoz en este grupo de pacientes.

1.3.4 Deterioro cognitivo ligero

Como se viene explicando, la función cognitiva no se deteriora de forma compartimentalizada, sino que cuando existe declive cognitivo éste se distribuye en forma de continuo. La fase intermedia, amplia y heterogénea que se encuentra entre el envejecimiento cognitivo normal y la demencia corresponde al Deterioro Cognitivo Ligero (DCL). Se trata de un concepto puramente clínico, descrito a finales de la década de 1980 y posteriormente asentado por Petersen en 1997 (Petersen et al., 1997), quien propuso los criterios diagnósticos iniciales, los cuales hoy en día siguen siendo de uso extendido. Petersen definió inicialmente el DCL como: “fase de transición entre el envejecimiento normal y la enfermedad de Alzheimer probable”. Propuso, además, los criterios diagnósticos siguientes (Fuente: el artículo original de Petersen et al. (Petersen et al., 1997):

- Quejas referidas a alteraciones de memoria.
- Capacidad de realizar las actividades de la vida diaria sin limitaciones.
- Función cognitiva global normal para su edad, excepto la memoria.
- Alteraciones objetivables en la memoria para su edad.
- Ausencia de demencia.

El concepto ha evolucionado notablemente en los últimos años, incluyendo alteraciones en dominios cognitivos diferentes a la memoria con el objeto de convertirse en un concepto más amplio para así identificar a un mayor número de pacientes con riesgo de presentar EA. Sin embargo, los últimos criterios de DCL siguen, con pequeñas diferencias, las mismas líneas básicas que los criterios iniciales de Petersen; éstos siguen teniendo plena vigencia actualmente (Petersen et al., 2014). Uno de los puntos principales que sigue siendo objeto de debate es el riesgo o la probabilidad de que un paciente con DCL termine progresando hacia una demencia establecida. Según la evidencia disponible, los pacientes que presentan un DCL con un deterioro prominente de la memoria constituyen un subtipo definido denominado DCL amnésico, y presentan un riesgo de progresar hacia una EA clínicamente probable de alrededor del 10-15% anualmente (Grundman, 2004). Los biomarcadores, de nuevo, tendrán en el futuro un papel clave en la mejor identificación de este subgrupo de pacientes con mayor riesgo de progresar hacia EA.

1.3.5 Enfermedad de Alzheimer

El diagnóstico de EA se fundamenta, al igual que el de DCL, en los síntomas clínicos del paciente. Los criterios diagnósticos han ido evolucionando a lo largo de los años, pero siempre han compartido una base clínica común hasta el cambio de paradigma introducido por los biomarcadores, el cual detallaremos más adelante. En nuestro trabajo, nos hemos ceñido a los **criterios diagnósticos** del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) en su 4ª edición (DSMIV, 1994):

- A. La presencia de los múltiples déficits cognoscitivos se manifiesta por:
 - a. Deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente)
 - b. Una (o más) de las siguientes alteraciones cognoscitivas:
 - i. Afasia (alteración del lenguaje)
 - ii. Apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la función motora esté intacta)
 - iii. Agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos a pesar de que la función sensorial esté intacta)
 - iv. Alteración de la ejecución (planificación, organización, secuenciación y abstracción)
- B. Los déficits cognoscitivos provocan un deterioro significativo en la actividad laboral o social y representan una merma importante del nivel previo de actividad.
- C. El curso se caracteriza por un inicio gradual y un deterioro cognoscitivo continuo.
- D. Los déficits cognoscitivos no se deben a ninguno de los siguientes factores:
 - a. Otras enfermedades del SNC que provocan déficit de memoria y cognoscitivos (por ej. enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia normotensiva, tumor cerebral).
 - b. Enfermedades sistémicas que puedan provocar demencia (por ej. hipotiroidismo, deficiencia de ácido fólico, vitamina B12 y niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por VIH)
 - c. Enfermedades inducidas por sustancias.
- E. Los déficits no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.
- F. La alteración no se explica mejor por la presencia de otro trastorno.

Estos criterios clínicos nos permiten establecer, de forma general y aproximada, una definición clínica de la enfermedad: síndrome degenerativo y progresivo caracterizado por amnesia, apraxia - afasia - agnosia y disfunción ejecutiva en grado variable, que ocasiona un deterioro en la calidad de vida y el nivel de independencia y que no se explica por otras enfermedades o trastornos.

En la **definición clínica** de la EA se distinguen varias etapas (Zarranz, 2018):

- Fase preclínica o asintomática
- Fase clínica o sintomática:
 - EA prodrómica
 - EA establecida (fase de demencia)

El panorama clínico y diagnóstico ha cambiado en los últimos años de la mano de la emergencia de los nuevos biomarcadores, ya que estos han permitido identificar un estadio previo a la aparición de los síntomas cognitivos denominado fase preclínica, en la cual una persona con una función cognitiva normal presenta positividad para los marcadores sugerentes de EA. Así, en esta fase no existen síntomas clínicos, el paciente no tiene quejas cognitivas y el examen neurológico y neuropsicológico es normal. Como se puede deducir, el avance hacia el diagnóstico precoz ha sido de gran importancia, y es previsible que se acelere aún más en los próximos años. La frontera entre la fase preclínica y la fase clínica es difícil de dibujar, y en muchas ocasiones no es posible determinar un momento exacto de inicio de la misma. La EA prodrómica se caracteriza por la presencia de al menos un biomarcador sugerente de EA y el cuadro clínico característico: déficit mantenido en memoria episódica (Sheng et al., 2018).

La fase de EA establecida corresponde al estado de demencia, que se alcanza cuando los síntomas clínicos tienen una intensidad o impacto suficiente como para interferir en el desarrollo de las actividades de la vida diaria, la rutina cotidiana o la actividad social o familiar del paciente. El cuadro progresa lentamente a lo largo del tiempo a través de diferentes etapas (leve, moderada y grave); existen varios métodos de gradación de la intensidad de la demencia y escalas validadas para este fin; en general, el deterioro cognitivo se irá haciendo cada vez más extenso y profundo, afectando a cada vez más dominios cognitivos y ocasionando una pérdida cada vez mayor de autonomía.

Los síntomas de la EA establecida se pueden dividir en dos grupos:

- **Síntomas cognitivos:** la alteración primordial presente en la EA es un déficit de memoria episódica, en el que la codificación o aprendizaje de nueva información declina, con lo que el recuerdo libre (sin ayuda de pistas) se ve deteriorado, y no se beneficia tampoco de pistas o claves. La presentación sindrómica más frecuente de la EA temprana es en forma de amnesia episódica anterógrada (Matthews, 2015): el paciente es incapaz de formar nuevos recuerdos sobre hechos o eventos ocurridos recientemente. Posteriormente, la memoria semántica comienza a deteriorarse y aparecen dificultades para la nominación y para evocar palabras o conceptos de forma libre; esto incide directamente en la fluidez del lenguaje. Luego se manifiesta la disfunción ejecutiva que es primero notable en una pérdida de interés para sus hobbies o para actividades complejas de la vida diaria como manejar aparatos electrónicos, aunque no suele hacerse severa hasta estadios avanzados de la enfermedad. Aparece también con el avance de la enfermedad una disfunción visuoespacial, que se manifiesta sobre todo con desorientación primero en zonas o trayectos no conocidos, posteriormente en lugares familiares, en zonas cercanas a su domicilio o en su propia casa. De forma temprana, algunos pacientes refieren también síntomas visuales como anomalías en la agudeza visual, menor percepción del color, el movimiento y la profundidad y déficits en el campo visual (Sánchez et al., 2018). En este sentido, se ahondará en próximas secciones de este trabajo. En fases moderadas o avanzadas se aprecia también apraxia, que se manifiesta en forma de dificultades para vestirse, manejar los cubiertos o los objetos de aseo. En la fase final de la enfermedad, el deterioro es tan profundo, generalizado y extenso, que los pacientes se ven abocados a un estado vegetativo, con pérdida completa del lenguaje y del control motor (Zarranz, 2018; Daroff et al., 2017).
- **Síntomas neuropsiquiátricos y comportamentales:** los síntomas neuropsiquiátricos en la EA son extremadamente frecuentes (según algunos datos podrían ser prácticamente universales (Deardorff y Grossberg, 2019), aparecen desde fases muy precoces de la enfermedad (Bature et al., 2017) y ocasionan un alto grado de discapacidad y un deterioro de la calidad de vida del paciente, así como aumentan el riesgo de institucionalización y aumentan notablemente la sobrecarga del cuidador. Son la apatía, la depresión, la agitación y agresividad, la psicosis (alucinaciones y cuadros delirantes), los comportamientos motores aberrantes, los trastornos de la alimentación

y las alteraciones del sueño. Se originan tanto en alteraciones neuroanatómicas y neurofuncionales específicas secundarias a la neurodegeneración, como de la propia reacción adaptativa del paciente a su patología y a sus limitaciones y déficits percibidos (Rosen et al., 2005).

1.3.6 Exploración neuropsicológica

El diagnóstico clínico de la EA no se basa únicamente en las quejas subjetivas del paciente y en los síntomas que se extraen de la anamnesis, sino que debe ir acompañado de una exploración física y neurológica y de una evaluación neuropsicológica. La evaluación neuropsicológica debe ser completa, sistemática y estar bien estructurada, así como dirigida y orientada al cuadro clínico específico del paciente y al estado evolutivo de dicho cuadro. En un paciente con sospecha de EA, la evaluación neuropsicológica alcanza un nivel de importancia similar al de la exploración neurológica clásica. Se estructura sobre la realización de diversos test que exploran una o varias funciones superiores, con tareas de lectura, escritura, recuerdo libre y diferido, dibujo, copia de figuras, nominación de objetos, seguimiento de instrucciones, etc. Estos cuestionarios y tareas requieren para su realización poco más que lápiz, papel y un cronómetro. No precisan aparataje complejo, ni tampoco un entorno particular. Es por ello que la evaluación neuropsicológica es accesible a todos los pacientes, si bien debe mencionarse que puede conllevar un tiempo excesivo y que es más rentable si la realiza personal experto y formado específicamente. La variedad de test neuropsicológicos disponibles y validados permite adaptar la exploración al nivel educativo del paciente, a su perfil clínico particular e incluso a la existencia de algún déficit sensorial limitante. Existen numerosísimos test diferentes, de distinta extensión y complejidad, y la selección de un conjunto de test o de una batería específica dependerá de la experiencia del clínico, de los síntomas del paciente, del tiempo disponible y de muchos otros factores. Pasaremos a describir los test cognitivos breves más frecuentemente usados y comentaremos con detalle las características de los test que se realizaron en el presente estudio.

Existen algunos requisitos iniciales que deben asegurarse en un examen neuropsicológico para que sea fiable (Burrell y Piguet, 2015):

- **Condiciones del paciente:** la presencia de una patología médica concurrente, sobre todo en estado agudo, puede alterar los resultados de la evaluación, ya que acarreará dificultades para mantener la atención y la concentración de forma sostenida. Factores como la presencia de enfermedades respiratorias, hepáticas, renales, encefalopatías,

intoxicaciones o incluso tratamientos crónicos con determinados fármacos pueden influir en la capacidad cognitiva y deben ser descartadas antes de iniciar la exploración.

- **Comunicación:** la mayoría de las tareas empleadas en la evaluación neuropsicológica se plantean por medio de instrucciones verbales y requieren respuestas verbales. Por tanto, un paciente que se comunique en un idioma diferente al nuestro, que presente dificultades auditivas o algún déficit en el lenguaje, requerirá una exploración adaptada y deberán interpretarse los resultados acordemente.
- **Nivel cognitivo premórbido:** es fundamental conocer el nivel educativo del paciente para poder, al menos, aproximarnos a su posible nivel cognitivo basal. Resulta evidente que un paciente con aptitudes cognitivas elevadas obtendrá mejores puntuaciones que un paciente que no las posea, incluso en un contexto de deterioro cognitivo. De hecho, este dato es fundamental en la anamnesis y probablemente condicionará la elección posterior de los test que emplearemos en la evaluación. Existen algunos cuestionarios validados para este fin, pero en la práctica diaria solemos recoger primero si el paciente sabe leer y escribir, y posteriormente los años de escolarización. Otros datos posteriores como la ocupación laboral o las aficiones a las que se dedique en su tiempo libre pueden completar la información al respecto.

Una vez comprobados estos datos, la anamnesis detallada sobre el problema cognitivo del paciente debe ser el siguiente paso. En este momento la pericia del clínico es fundamental, ya que los síntomas pueden ser narrados de forma compleja y puede no ser sencillo averiguar qué déficit se esconde detrás de una queja específica. En este proceso de “traducción” de los síntomas del paciente se obtiene la información más importante: un “problema de memoria” puede ser realmente una dificultad en la nominación o en el acceso al léxico; un problema de “mala visión” puede ser una agnosia visual o un déficit en la lectura (Schnider, 2008). Es fundamental que dispongamos de un informador fiable, familiar o cuidador, que nos hablará de la presencia de déficits no percibidos por el paciente o de síntomas afectivos, como cambios en el carácter, apatía, irritabilidad, etc.

El siguiente paso de la anamnesis es determinar el grado de impacto en la vida diaria y en la funcionalidad del paciente. Debemos interrogar sobre su grado de dependencia en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD): higiene, cuidado personal, continencia de esfínteres, transferencias y deambulación y alimentación. La independencia para la realización de ABVD suele estar conservada hasta fases moderadas del deterioro cognitivo, por lo que es necesario interrogar también sobre las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), que

son habilidades más complejas relacionadas con la capacidad de vivir de forma independiente en la comunidad: manejar y controlar su medicación, hacer la compra en el supermercado, manejar el teléfono móvil o los electrodomésticos del domicilio, manejar el dinero u operar en un cajero bancario, etc. La información sobre el grado de independencia en las ABVD y las AIVD se puede obtener de una anamnesis cuidadosa al paciente y a su informador; se pueden emplear para ello tanto preguntas dirigidas y medidas de autoinforme como escalas validadas como la escala de Katz (Katz et al., 1963), el índice de Barthel (Mahoney y Barthel, 1965) o la escala de Lawton y Brody (Lawton y Brody, 1969), si bien parece que aplicar una combinación de ambos es la estrategia más efectiva (Mlinac y Feng, 2016).

Durante esta anamnesis se pueden inferir datos importantes, ya que forma parte del examen del estado mental: un observador atento podrá notar si el paciente está atento y colaborador, si es consciente de sus déficits o por el contrario los minimiza, si está desinhibido o existen otras anomalías en el comportamiento, etc. Al finalizar la anamnesis, y antes de iniciar la evaluación neuropsicológica, debemos haber reunido suficiente información como para orientar la evaluación y centrarnos en las áreas cognitivas que requieran mayor atención (Schnider, 2008).

1.3.6.1 Test neuropsicológicos breves

La anamnesis completa al paciente con quejas de memoria y la exploración neuropsicológica pueden necesitar de un tiempo prolongado para su realización. Por ello, aquellos test que se puedan administrar en un tiempo breve, con una metodología sencilla y accesibles a pacientes de cualquier nivel educativo y social adquieren gran importancia en medios como la consulta de Atención Primaria, o consultas de neurología general con un gran volumen de pacientes y, por ello, una mayor limitación en el tiempo a dedicar a cada uno de ellos. Se trata de test destinados a la detección precoz y al cribado de la demencia, no a su diagnóstico definitivo, que debe estar fundado en una anamnesis específica e, idealmente, en una evaluación neuropsicológica formal y completa. Dentro de este grupo encontramos varios como pueden ser el Mini-Mental State Examination (MMSE) o test de Folstein y Lobo (Folstein et al., 1975), el test del reloj (Sunderland et al., 1989), el Fototest (Carnero Pardo y Montoro Ríos, 2004), el test de Pfeiffer (SPMSQ) (Pfeiffer, 1975), el Test de Alteración de Memoria (T@M) (Rami et al., 2010) o el test de evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) (Ojeda del Pozo et al., 2016). En el presente trabajo se emplearon el MMSE y el test del reloj.

El MMSE es el test cognitivo más ampliamente utilizado en el mundo, lo cual supone una gran ventaja dado que gran parte del personal sanitario está familiarizado con su uso. Como ventajas

cabe destacar su facilidad de aplicación, el escaso tiempo que requiere, su capacidad para determinar la severidad de la demencia, su progresión o la respuesta al tratamiento, y como desventajas debe señalarse que no es aplicable a analfabetos, está muy influido por el nivel cultural y que evalúa de forma muy escasa las funciones ejecutivas, las habilidades visuoespaciales, la memoria episódica y la memoria semántica (Villarejo y Puertas Martín, 2011).

El test del reloj es una tarea cognitiva muy breve y de muy sencilla realización, en la que se solicita al paciente que dibuje de forma sencilla un reloj, colocando todos los números de la esfera y dibujando las manecillas en posición de marcar las once y diez. Es útil para evaluar la atención, las habilidades visuoespaciales, las praxias visoconstructivas y las funciones ejecutivas; sin embargo, no evalúa la memoria (Villarejo y Puertas Martín, 2011). Uno de sus inconvenientes principales es que cuenta con múltiples sistemas de puntuación que, si bien se correlacionan bien entre ellos, pueden inducir a error.

1.3.6.2 Test dominio - específicos

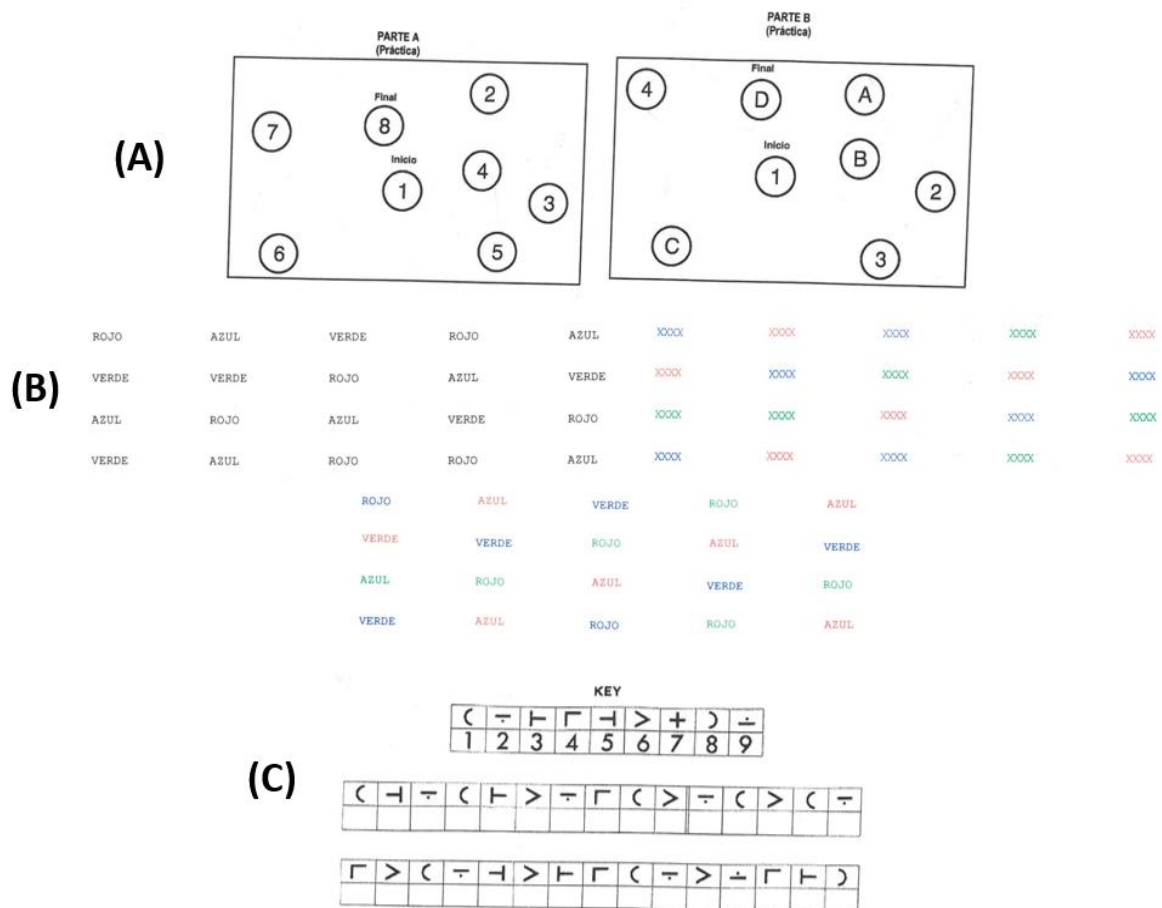
La *atención* es una función superior compleja y transversal, de vital importancia ya que se solapa con las funciones ejecutivas, la memoria o el lenguaje, y por tanto su integridad es fundamental para el correcto funcionamiento mental. Durante la evaluación neuropsicológica, se debe anotar y observar si existe un descenso en la atención patente por ejemplo en la presencia de pausas frecuentes, necesidad de repetir las preguntas, lentitud en las respuestas o elevada distracción. Los principales test de evaluación de la atención incluyen, de forma solapada y difícilmente separable, tareas que evalúan también las *funciones ejecutivas*. Se trata de tareas complejas que se basan en valorar la capacidad de planificación, ejecución secuencial, monitorización de una tarea, resolución de problemas, inhibición de una respuesta o el razonamiento abstracto (García Ribas y Zea Sevilla, 2022). La variedad de test y tareas psicométricas disponibles para evaluar la atención y las funciones ejecutivas es amplia; profundizaremos en tres de ellas, de las cuales se puede consultar una muestra gráfica parcial en la Figura 4:

- **Test del Trazo (Trail Making Test - TMT)** (Partington y Leiter, 1949). Es un test muy útil para valorar la atención dividida y las funciones ejecutivas, en particular la velocidad grafomotora, la velocidad de escaneo visual, la memoria de trabajo y el control inhibitorio (Llinàs Reglà et al., 2017).

- **Test de Stroop** (Golden y Stroop, 1978). Se considera el test más preciso para la valoración de la atención, aunque para su resolución se utilizan también habilidades lingüísticas (fluencia verbal), velocidad de procesamiento, la flexibilidad cognitiva, el control de la interferencia y la memoria de trabajo (Periáñez et al., 2021).
- **Test de Símbolos y Dígitos (SMDT)** (Smith, 1968). Es especialmente útil para evaluar la velocidad de procesamiento, así como la atención, la velocidad de escaneo visual y la memoria de trabajo. Tiene varias ventajas importantes: no requiere un tiempo excesivo para su realización, es un test sencillo y lo pueden realizar pacientes con niveles culturales muy dispares, y su puntuación es constante. Ha sido validado y existen datos normativos para una gran variedad de poblaciones sanas y distintas patologías neurodegenerativas (Ryan et al., 2020).

Figura 4

Algunos de los test neuropsicológicos utilizados en el trabajo



(A): TMT, parte A (izquierda) y parte B (derecha). (B): Test de Stroop. Primera página (sólo nominal): panel superior izquierdo; segunda página (sólo color): panel superior derecho; tercera página (tarea combinada): panel inferior. (C): Test SMDT. Fuente: reflejada en los párrafos previos, para cada test.

El *lenguaje* normal se compone de una articulación o pronunciación correcta, capacidad de nominar y acceder al léxico de forma fluida, capacidad de repetir, capacidad de comprender palabras, frases, textos y órdenes, y por último la lectura y escritura. El lenguaje se puede explorar a pie de cama de forma sencilla evaluando estos elementos, y nos podemos aproximar al estado del lenguaje simplemente conversando con el paciente de forma no estructurada; sin embargo, de esta manera podemos no detectar alteraciones sutiles, por ejemplo en el caso de pacientes con afasia leve que rellenan el discurso y compensan los déficits con circunloquios y parafasias. Para ello, existen test específicos, como el test de denominación de Boston (Lezak et al., 2012) o el test de Pirámides y Palmeras (Howard y Patterson, 1992), y además las baterías neuropsicológicas más utilizadas incluyen tareas de evaluación del lenguaje. Otra tarea ampliamente utilizada es el test FAS o test de fluencia verbal (Benton y Hamsher, 1983). Se trata de una tarea psicométrica breve, que se emplea de forma aislada o formando parte de baterías de evaluación, y consta de una tarea de fluencia fonológica con la letra “P” (si bien el test original proponía tres letras, F, A y S, de ahí su denominación original (Vaucheret Paz et al., 2017) y de una tarea de fluencia semántica o categorial (Baldo y Shimamura, 1998). Se trata de un test complejo sobre el cual aún existe controversia acerca de qué dominios evalúa: atención sostenida, funciones ejecutivas, lenguaje, acceso al léxico, memoria de trabajo e incluso flexibilidad cognitiva (facilidad para cambiar entre categorías) (Jansson et al., 2020).

La *memoria* es un dominio cognitivo amplio y, dada su alteración prominente en la EA, clásicamente ha recibido gran atención en lo que a la evaluación neuropsicológica respecta. La mayoría de test neuropsicológicos evalúan de forma estructurada tres componentes de la memoria: la codificación (capacidad de recibir información nueva), la retención (capacidad de mantener esta información en el tiempo) y la recuperación (capacidad de volver a evocar la información consolidada tras un intervalo de tiempo), que puede ser libre o ayudada por medio de pistas (Burrell y Piguet, 2015). Es importante notar el papel de la atención y de la memoria de trabajo (memoria inmediata) que, como hemos comentado previamente, debe funcionar correctamente para asegurar que la exploración posterior es fiable y veraz. Una de las formas más habituales de explorar la memoria es presentar al paciente una lista de palabras; si tras repetirlas en varias ocasiones no se produce una curva de aprendizaje ascendente, el problema puede ser de tipo atencional, y esto puede alterar los resultados posteriores. Una vez se ha producido el aprendizaje, se permite un tiempo que suele oscilar entre 1 y 2 minutos, durante el cual se puede administrar otra tarea con función distractora, y finalmente se pide al paciente que repita las palabras que recuerde de forma libre, y posteriormente se le proporciona una

pista. En algunos contextos, sobre todo en el seno de baterías neuropsicológicas de larga duración, se puede pedir al paciente un recuerdo libre demorado a los 20 o 30 minutos del primero. Algunos ejemplos de test neuropsicológicos destinados a la evaluación de la memoria son la escala de Weschler (WMS-IV) (Drozdick et al., 2018), el test de aprendizaje verbal de California (CVLT) (Elwood, 1995), el Test de Alteración de Memoria (T@M), la figura compleja de Rey-Osterrieth (Osterrieth, 1944) o el test de aprendizaje verbal de Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test - RAVLT). Éste último es un test de aplicación sencilla y muy potente para valorar la memoria episódica. Las tasas de recuerdo inmediato y diferido disminuyen de forma temprana en pacientes con EA, e incluso podría existir una correlación con el grado de atrofia cerebral (Moradi et al., 2017).

1.4 Diagnóstico complementario: la era de los biomarcadores

El diagnóstico de EA ha sido, hasta hace pocos años, puramente clínico. La presencia de un síndrome amnésico con afasia, apraxia y agnosia, lentamente progresivo y de aparición larvada en un paciente anciano, nos orientaba de forma aproximada al diagnóstico de EA. El uso de pruebas complementarias para el diagnóstico de la enfermedad se basaba en la realización de una prueba de neuroimagen accesible orientada principalmente a descartar causas secundarias de demencia (neoplasias, traumatismos antiguos, ictus, etc.) y, en algunas ocasiones, empleada para valorar de forma indirecta el grado de atrofia cerebral.

Sin embargo, el panorama diagnóstico ha cambiado en la última década con la aparición de los biomarcadores moleculares y la consolidación de la neuroimagen como un biomarcador estructural de EA.

En 2011, el Instituto Nacional del Envejecimiento y la Asociación Nacional de Alzheimer (NIA-AA) publicaron una revisión de los criterios diagnósticos de EA y DCL (Albert et al., 2011), bajo varias premisas fundamentales: proporcionar un marco diagnóstico unificado y una terminología compartida por todos los investigadores en la materia y dirigir los esfuerzos a facilitar el diagnóstico en fases precoces de la enfermedad. Los criterios diagnósticos se propusieron como aplicables a cualquier contexto clínico; sin embargo, estas guías clínicas aportan una innovación mucho más destacable: describen por primera vez en un documento de tal calado el papel que podrían tener los biomarcadores en el diagnóstico de la EA. En aquel momento, se hizo énfasis en que el uso de biomarcadores debía limitarse a entornos de investigación y no era aún aplicable a la práctica clínica habitual. Sin embargo, en los años siguientes la cantidad de estudios científicos sobre el uso y la aplicación de biomarcadores ha

crecido de forma exponencial, enriqueciendo y reforzando su uso como herramientas de diagnóstico precoz (Jack et al., 2016). Todo este nuevo conocimiento se concretó en 2018, con la publicación de una nueva actualización de la NIA-AA (Jack et al., 2018). En este documento se sigue puntualizando que los biomarcadores no pueden aún formar parte rutinaria del diagnóstico clínico debido a una serie de limitaciones que iremos detallando, pero aporta un avance importante dirigido a la definición misma de la enfermedad: en vez de entender la EA como un síndrome clínico-patológico, en el que la presencia de síntomas clínicos compatibles nos llevaría a la presencia de cambios neuropatológicos típicos siendo éstos sólo comprobables por el examen ex - vivo del tejido cerebral, proponen un cambio en la perspectiva para definir la EA como un constructo biológico, en el que los biomarcadores pasasen a tener un rol central en la caracterización de la enfermedad.

Existen biomarcadores de muy diversa índole, según la muestra biológica de la que se obtengan y el proceso fisiopatológico que reflejen (moleculares, de neuroimagen, genéticos, neurofisiológicos, oftalmológicos, etc.), pero un análisis pormenorizado de los mismos escapa a la función del presente trabajo. Nos centraremos por tanto en los que tienen un uso más extendido y asentado, y dentro de los nuevos biomarcadores en aquellos que hemos analizado en el presente trabajo.

1.4.1 Clasificación A/T/(N)

Según el sistema de clasificación más extendido, se distinguen tres grupos de biomarcadores según el proceso fisiopatológico subyacente: marcadores propios de patología amiloide (A), marcadores de patología tau (T) y marcadores de neurodegeneración (N). Se trata de tres grupos binarios, que se clasifican como “+” si se detecta la presencia del biomarcador, o “-” si no se detecta, y según la positividad o negatividad de cada uno se establece una clasificación diagnóstica. Con la combinación de la presencia o ausencia de cada uno de los tres grupos, se establece una clasificación que presentamos en la Figura 5.

- **A: marcadores de patología amiloide.** Ya conocemos el papel central del péptido A β en la fisiopatología de la EA: el aumento en su producción y la disminución en su eliminación conducen a un depósito en forma de placas amiloides, que se extiende progresivamente por distintas estructuras cerebrales. Este depósito amiloide se puede visualizar y cuantificar por medio de técnicas de neuroimagen, y además origina una “firma biológica” característica en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR). La cuantificación de amiloide por cualquier método ha demostrado la mayor sensibilidad

y especificidad para el diagnóstico de EA (Vromen et al., 2022). Por tanto, los biomarcadores específicos de patología amiloide son los siguientes:

- Tomografía por emisión de Positrones (PET) positiva para presencia de depósitos de amiloide: se realiza por medio de una PET cerebral que emplea un ligando específico del péptido A β , el compuesto B de Pittsburgh (PIB), y se considera positiva cuando aparece según un patrón específico de depósito en la corteza de los lóbulos frontal, parietal y temporal (Klunk et al., 2004). Esta tomografía con este ligando específico se conoce como PET-Amiloide. La limitación principal de este biomarcador de imagen es su elevado coste y el hecho de que no está disponible en todos los centros sanitarios, por lo que no es accesible a todos los pacientes.
- Cuantificación del péptido A β en LCR: la agregación del péptido en placas amiloides se relaciona con un descenso de los niveles de A β en el LCR; el péptido, al encontrarse agregado en las placas, muestra una concentración libre disminuida (Visser et al., 2009). Se cuantifican las dos especies moleculares de A β : A β 42 y A β 40, así como la relación entre ambas (ratio A β 42/40), cuyo descenso parece ser el valor más específico y sensible para la detección de EA (Hansson et al., 2019). Tanto la detección de amiloide como de tau (ver epígrafe siguiente) en LCR comparten una limitación importante: la obtención de una muestra de LCR para su análisis sólo puede realizarse por medio de una punción lumbar, que es una técnica invasiva y dolorosa y que puede además resultar más dificultosa en pacientes de avanzada edad o con problemas cognitivos ya que requiere cierta colaboración del paciente.
- **T: marcadores de patología tau.** La proteína tau es otro péptido de gran importancia en la fisiopatología de la EA: su fragmentación, desagregación, hiperfosforilación y agregación en forma de ovillos neurofibrilares se traduce en un aumento de la concentración en LCR de la forma hiperfosforilada de tau (P-tau); estos niveles presentan una fuerte correlación con la carga de ovillos neurofibrilares detectados en estudios anatomopatológicos (Buerger et al., 2006). La carga de tau hiperfosforilada puede cuantificarse también por medio de técnicas de neuroimagen como el PET, mostrando una elevada sensibilidad y especificidad y una buena correlación con otros biomarcadores moleculares y de imagen (Brier et al., 2016), sin embargo el desarrollo de ligandos específicos es aún un campo en desarrollo; por tanto, el uso de la PET-tau está limitado actualmente al ámbito de la investigación, aunque en el futuro se

convertirá en una técnica accesible al mismo nivel que la neuroimagen amiloide (Villemagne et al., 2015).

- **N: marcadores de neurodegeneración.** Este último grupo de biomarcadores agrupa a aquellos que reflejan de forma cuantitativa o topográfica el grado de neurodegeneración o de daño neuronal debido a distintas causas. Son menos específicos de EA, y no reflejan un proceso neuropatológico específico como sí ocurre con los biomarcadores de amiloide y tau. A pesar de esta limitación, su combinación con los biomarcadores de tau y amiloide aumenta notablemente la capacidad de detección del deterioro cognitivo (Knopman et al., 2013; Mormino et al., 2014). Se distinguen tres biomarcadores en este grupo:
 - Hipometabolismo de glucosa medido por PET con ligado específico (fluorodesoxiglucosa): PET-FDG. El hipometabolismo cerebral de la glucosa en regiones parietales, frontales y temporales y en el cíngulo posterior es un reflejo del grado de pérdida de sinapsis neuronales en estas áreas, y se correlaciona también con el estado clínico y funcional del paciente (Landau et al., 2011). La PET-FDG comparte su limitación principal con la neuroimagen amiloide y tau: su elevado coste.
 - Cuantificación de proteína tau total (T-tau) en LCR: las concentraciones elevadas de T-tau en LCR se relacionan con el grado de daño o destrucción neuronal, con la intensidad del mismo y además tienen un valor pronóstico, reflejando el grado de progresión de DCL a EA (Blennow et al., 2010). En contraposición a la concentración de P-tau, que sólo se eleva en la EA, la concentración de T-tau en LCR aparece elevada en otras enfermedades como el ictus, el daño cerebral traumático o la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (Jack et al., 2018); por este motivo, se sigue incluyendo como un marcador de neurodegeneración y no como un marcador específico de patología tau.
 - Neuroimagen estructural: Resonancia Magnética (RM) cerebral. En el próximo epígrafe describiremos con detalle el uso y la aplicabilidad de RM en la EA.

Figura 5

Clasificación anatomoclínica de la EA

Perfil A/T/(N)	Clasificación	
A-T-(N)-	Ausencia de patología Alzheimer	Normal
A+T-(N)-	Cambio anatomopatológico compatible con EA	Patología Alzheimer ("continuum")
A+T+(N)-	Enfermedad de Alzheimer	
A+T+(N)+	Enfermedad de Alzheimer	
A+T-(N)+	Patología Alzheimer y no Alzheimer concomitante	
A-T+(N)-	Cambio patológico no sugerente de Alzheimer	Patología diferente a Alzheimer
A-T-(N)+	Cambio patológico no sugerente de Alzheimer	
A-T+(N)+	Cambio patológico no sugerente de Alzheimer	

Según la presencia o ausencia de cada biomarcador, los pacientes se clasifican en una de las dos categorías binarias reflejadas: positivo (+) o negativo (-). Esta clasificación binaria genera ocho categorías diferentes que se reflejan en la tabla. Si uno de los tres biomarcadores no se ha podido determinar, se refleja con un asterisco (*). Fuente: (Jack et al., 2018).

1.4.2 Neuroimagen estructural: el papel de la resonancia magnética

La valoración estructural del cerebro ha formado parte de la rutina diagnóstica de la EA, aunque no se haya reconocido como una parte formal del diagnóstico hasta el cambio de paradigma introducido por la emergencia de los biomarcadores. La resonancia magnética (RM) cerebral, dada su amplia accesibilidad, la ausencia de exposición a radiación ionizante y su mayor calidad de imagen, ha desbancado a técnicas previas como la tomografía axial computarizada (TAC). La RM cerebral se realiza de forma prácticamente rutinaria en todos los pacientes con sospecha de EA, y de ella se busca obtener información que permita descartar causas secundarias de demencia, y datos sobre el aspecto estructural del cerebro: se analiza el grado de atrofia cerebral y la presencia de lesiones de LSB.

1.4.2.1 Atrofia cerebral

La RM cerebral de un paciente con EA muestra un patrón característico de atrofia focal en determinadas regiones cerebrales: el hipocampo se atrofia y pierde volumen y altura, y las principales áreas de asociación temporales y parietales presentan también un grado de atrofia superior.

La *atrofia del hipocampo* es el hallazgo más característico. Como ya hemos detallado, el depósito de placas amiloides se inicia y se concentra en la región hipocampal, y este depósito conduce a una pérdida de neuronas y sinapsis, la cual se refleja de forma indirecta en forma de atrofia hipocampal más temprana y más intensa en esta región que en el resto del cerebro (Seab et al., 1988). Existen incluso algunos estudios anatomopatológicos que, aunque con tamaños muestrales pequeños, muestran una correlación directa entre el grado de atrofia hipocampal y la cantidad de neuronas presentes en esta estructura, analizadas post-mortem (Bobinski et al., 1999; Barkhof et al., 2007). Existe también una correlación directa entre el grado de atrofia hipocampal y la situación clínica del paciente: los pacientes con una mayor pérdida neuronal en el hipocampo muestran peores resultados en tareas de memoria global, memoria verbal y recuerdo diferido, pero no en tareas de valoración de funciones ejecutivas (Zarow et al., 2005). Clásicamente, se ha empleado la escala visual de Scheltens (Scheltens et al., 1992) como una medida cuantitativa y sistematizada para valorar el grado de atrofia hipocampal. La describiremos en detalle en el epígrafe 3 (Material y métodos).

Por otro lado, existe un patrón característico de atrofia cortical focal, una “firma cortical” de la EA, que es característico y diferencial con respecto a otras demencias. El grosor cortical es notablemente menor en áreas del sistema límbico, el polo temporal, el precúneo, áreas parietales inferiores (giros angular y supramarginal) y zonas del córtex frontal basal (Dickerson et al., 2009). La atrofia en estas áreas se correlaciona también con el grado de severidad de la demencia, con la presencia de hipometabolismo cortical y con la carga de patología amiloide (Dickerson et al., 2009; Besson et al., 2015).

1.4.2.2 Lesiones de sustancia blanca

La sustancia blanca cerebral puede mostrar un rango amplio de alteraciones de señal visibles en una imagen de RM cerebral: las LSB (imágenes hiperintensas en secuencias FLAIR con patrón de distribución puntiforme o confluyente), hiperintensidades periventriculares, infartos lacunares, microinfartos corticales y espacios de Virchow - Robin dilatados, entre otras. El sustrato patológico de las LSB parte de una deficiente microcirculación, que produce

degeneración de axones con adelgazamiento y necrosis axonal, pérdida de oligodendrocitos y otras células gliales con aparición de cavitaciones en tejido, degeneración de las uniones entre neuronas y células gliales, y grados variables de arterioloesclerosis (Hase et al., 2018). Son un marcador conocido de demencia vascular, pero se pueden encontrar también en personas sanas de edad avanzada y en demencias degenerativas como la EA. El grado en que aparecen en cada grupo de pacientes así como los factores que determinan la distribución, localización y extensión de las LSB no son todavía completamente conocidos (Staffaroni et al., 2017). Sin embargo, su papel fisiopatológico en la EA podría ser importante, dado que el déficit en la microcirculación deriva en un estancamiento del flujo sanguíneo, enlentecimiento del drenaje capilar y linfático y por tanto una menor tasa de eliminación del péptido amiloide, facilitando su acumulación (Grimmer et al., 2012). La extensión de las LSB es mayor cuanto más avanzado es el deterioro cognitivo (Hachinski et al., 1987), y se concentran en los tractos de asociación interhemisférica situados en la zona profunda de la sustancia blanca, y no tanto en áreas como la corona radiada (Lee et al., 2009). Existen varias escalas visuales semicuantitativas para valorar la extensión de las LSB, pero aún ninguna que sea cuantitativa, por lo que el grado de acuerdo y reproducibilidad de estas escalas es variable (Fazekas et al., 2002). En nuestro trabajo, empleamos la escala propuesta por Scheltens para medir la carga de LSB (Scheltens et al., 1993), que se describirá en el epígrafe 3 (Material y métodos).

1.4.3 Nuevos biomarcadores: tomografía de coherencia óptica

Como hemos detallado, el papel de los biomarcadores como instrumento de apoyo al diagnóstico de EA y, recientemente, empezando a formar parte de los criterios diagnósticos formales, es fundamental en el avance en esta enfermedad. Sin embargo, hemos visto que los biomarcadores más empleados comparten dos limitaciones fundamentales: su coste y su carácter invasivo. Es por ello que se están dirigiendo importantes esfuerzos en el ámbito investigador hacia la búsqueda de nuevos biomarcadores que mitiguen estas dificultades: que permitan realizar un diagnóstico más precoz y se puedan determinar antes de que aparezcan los síntomas clínicos, que sean accesibles y económicos y tengan un carácter incruento. Existen múltiples biomarcadores en desarrollo además de los ya conocidos: determinación de A β y tau en sangre, neurofilamento, neurogranina y otros marcadores de inflamación, marcadores de ARN, etc. (Klyucherev et al., 2022). Nos centraremos en un biomarcador singular que en los últimos años está recibiendo un interés creciente: el análisis del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) por medio de la tomografía de coherencia óptica (TCO).

El interés por encontrar la asociación entre la retina y el cerebro es muy anterior al desarrollo de los biomarcadores. A nivel embriológico se trata de tejidos hermanados ya que provienen del diencéfalo y comparten características estructurales y fisiológicas (Den Haan, Verbraak et al., 2017). Además, los pacientes con EA pueden presentar desde fases tempranas de la enfermedad varios síntomas visuales: menor agudeza visual, alteraciones en la percepción del color, alteraciones en la pupila, etc. (Lad et al., 2018). Por todo ello, la retina se considera una “ventana” al cerebro y parece ser sensible a los mismos procesos neurodegenerativos que afectan a éste.

Así, el método que ha suscitado mayor interés para la valoración de la retina en pacientes con demencia es la TCO. Se trata de un estudio de imagen ocular realizado de forma similar a una fundoscopia de rutina, que no requiere dilatación de la pupila y tampoco contacto con el ojo; es indoloro, no invasivo y su realización es rápida. Además, su coste no es elevado y es fácilmente accesible en una consulta ambulatoria de Oftalmología o en centros hospitalarios.

1.4.3.1 Fundamentos de la técnica

La TCO se basa en las propiedades refractivas de los medios del ojo, en particular en un principio denominado interferometría de baja coherencia: el aparato emite dos haces de luz a través de la pupila, un haz de exploración y uno de referencia. El haz de exploración penetra en el ojo y se va reflejando de forma secuencial en los diferentes tejidos, proporcionando un haz reflejado que llevará mayor retraso cuanto mayor sea la distancia del tejido y según sus propiedades refractivas. El haz exploratorio aporta mediciones en el plano axial, pero también puede cambiarse su posición en sentido longitudinal y en las cuatro direcciones del espacio; dado su pequeño tamaño, puede realizar un mapeo preciso de la superficie retiniana con gran precisión. La información aportada por el haz exploratorio se compara con el haz de referencia y de esta manera se obtienen los valores topográficos, que se representan en un mapa de colores. La resolución de las imágenes es extremadamente elevada, alcanzando hasta las 3 - 5 micras (μm) (Giménez Castejón, 2016). Así, la TCO permite la obtención “in vivo” de imágenes de la mácula y del nervio óptico, pudiendo valorar así con gran detalle las células ganglionares de la mácula y la CFNR.

1.4.3.2 Interpretación

Los resultados del estudio se representan gráficamente en una hoja de resultados, que presenta ligeras variaciones dependiendo del modelo del tomógrafo utilizado. Presentamos un ejemplo

de las hojas de resultados de la TCO, se trata de imágenes propias pertenecientes a uno de los participantes en el estudio.

La primera hoja de resultados (presentada en la Figura 6) corresponde a los valores obtenidos al adquirir la imagen centrada en la cabeza del nervio óptico (*Optic Nerve Head, OHN*) y de la CFNR (*Retinal Nerve Fiber Layer, RNFL* en la figura). Para poder interpretar fácilmente la TCO, resulta importante tener en cuenta lo siguiente:

- La normalidad o anormalidad de los valores se establece por comparación con una base de datos de controles sanos de edades comprendidas entre los 18 y los 80 años.
- El esquema de colores empleado es común: el verde representa al grupo de pacientes con valores considerados normales, e incluye al 90% de ellos. El amarillo y el rojo representan valores inferiores a la norma, e incluyen al 5% y al 1% de los pacientes, respectivamente. El blanco representa al 5% de pacientes que presentan valores por encima de lo normal.
- Los cuadrantes de la retina se referencian en cada ojo como T (Temporal), N (Nasal), I (Inferior) y S (Superior).

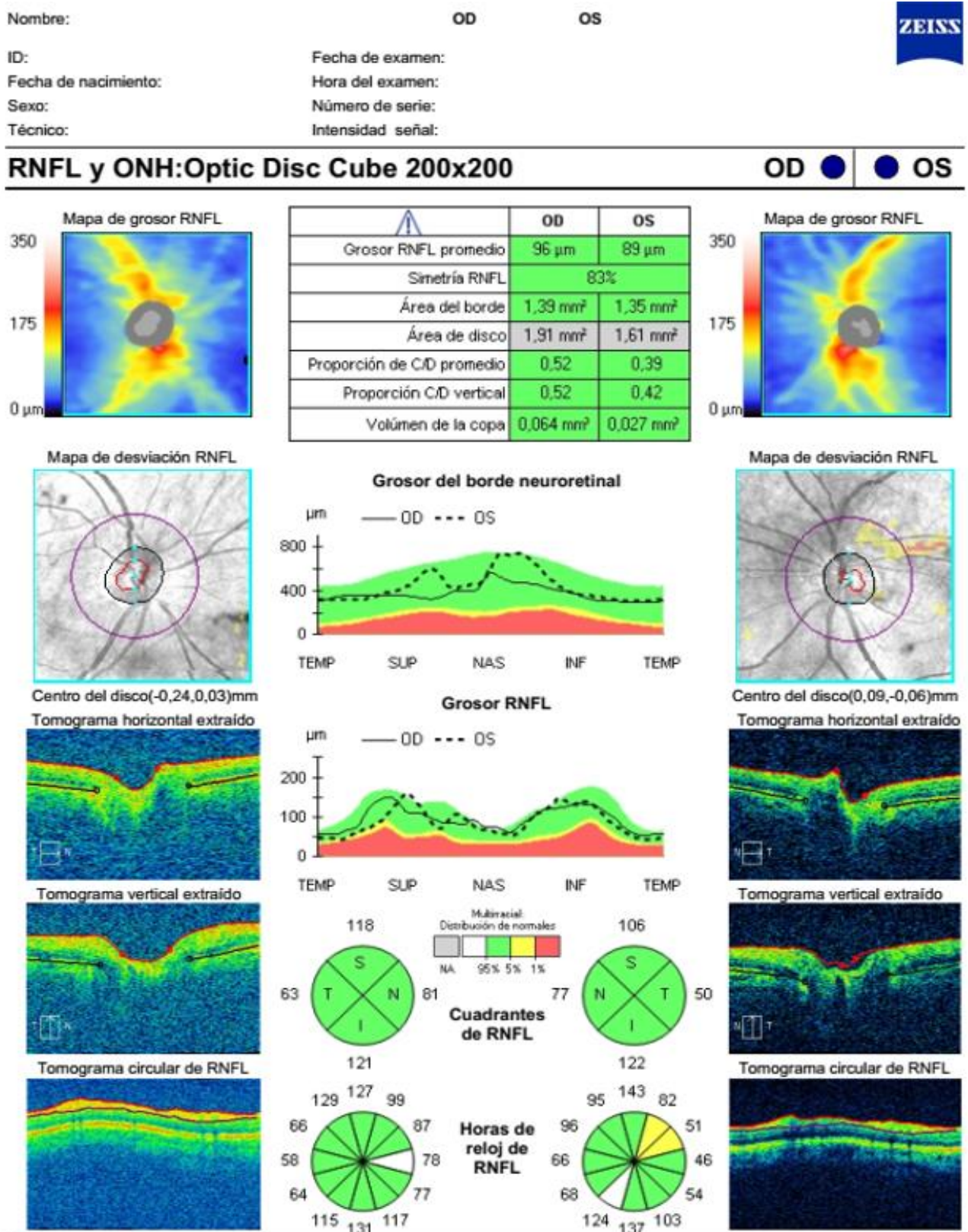
En la parte superior quedan reflejados los datos identificativos del paciente, la fecha del examen y datos técnicos relativos a la intensidad de señal utilizada. En el cuerpo de la hoja de resultados aparecen tres columnas: la columna izquierda representa los mapas y los tomogramas horizontal, vertical y circular del ojo derecho (OD) y la columna derecha representa los mapas y los tomogramas del ojo izquierdo (OS). La figura superior (*Mapa de grosor RNFL* en la figura) es una representación visual simplificada del grosor de la CFNR, un mapa de “temperaturas” con la escala cromática representada a la izquierda. Debajo aparece el *Mapa de desviación RNFL*, una imagen fundoscópica en blanco y negro centrada en la cabeza del nervio óptico, en la que la línea morada delimita el borde del disco óptico, la línea negra delimita el borde de la copa óptica y la línea roja representa los puntos de mayor grosor de la CFNR unidos entre sí. En la parte inferior vemos los tomogramas, imágenes visuales en el plano horizontal, vertical o en un despliegue circular, en las que se emplea el mismo código de colores que en el resto de la hoja de resultados. Estas imágenes son visibles en tiempo real en la pantalla del tomógrafo y permiten una valoración directa de la correcta colocación del haz explorador y otros parámetros. La columna central muestra, de arriba a abajo:

- Tabla de valores numéricos promedio de las distintas estructuras de cada ojo, expresados en micras o en medida de volumen según aplique, y con el fondo sombreado con el color correspondiente según el valor se encuentre dentro de la normalidad o no.
- El diagrama TSNIT (Temporal, Superior, Nasal, Inferior, Temporal) (Duch Tuesta y Buchara Castellano, 2010) correspondiente al borde neuroretinal y a la CFNR. Se trata de una representación gráfica en la que en el eje vertical está representado el grosor en micras y en el eje horizontal aparecen los distintos cuadrantes de la retina, proporcionando así una imagen abatida o lineal del perfil del grosor de la CNFR.
- Los gráficos circulares representan el grosor de la CFNR, uno dividido en cuatro cuadrantes y el otro en doce sectores de 30° similares a las horas del reloj. La numeración que aparece en el exterior del gráfico corresponde al valor promedio en ese sector, y el color del fondo de dicho sector corresponde al percentil de normalidad en que se encuentra dicho valor.

Se puede consultar la Figura 6 en la siguiente página.

Figura 6

Hoja de resultados de TCO: análisis del grosor de CFNR

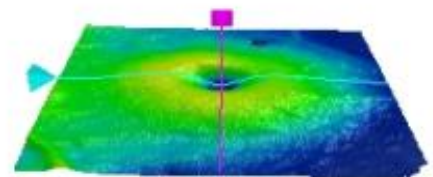
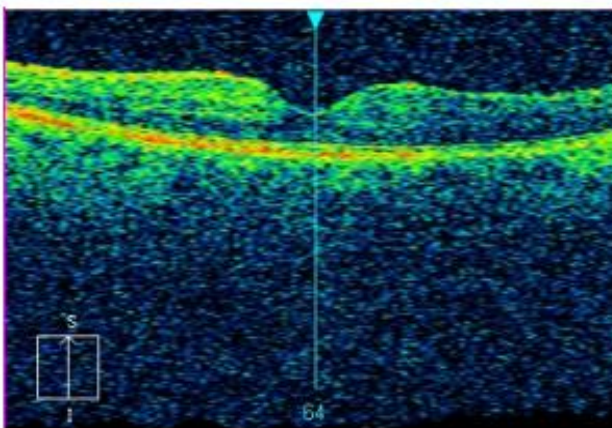
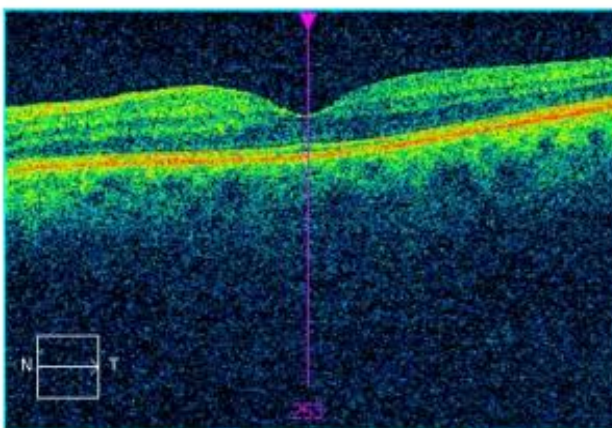
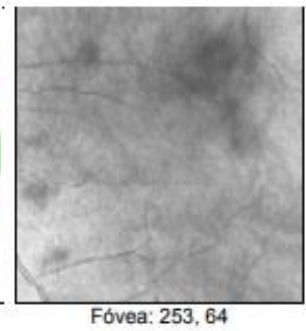
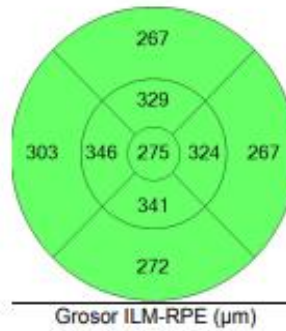
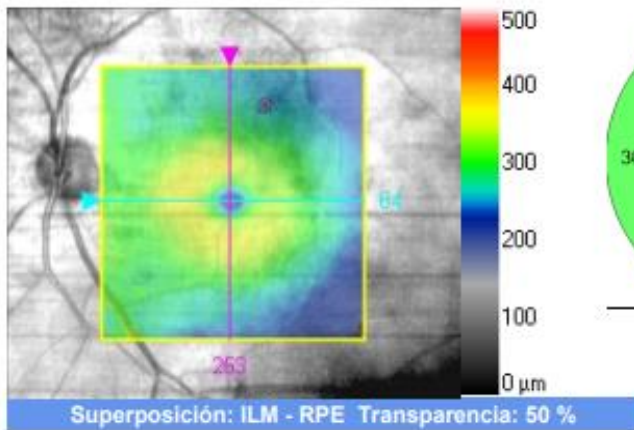


La segunda parte de los resultados de la TCO corresponde al análisis del grosor macular. Centrando el rayo explorador en la mácula, se obtienen varias representaciones gráficas del grosor retiniano a este nivel: un mapa de temperaturas, un gráfico sectorial, una imagen tomográfica y reconstrucciones tridimensionales. Los valores mostrados corresponden al grosor de las estructuras comprendidas entre la membrana de Bruch (RPE, *Retinal Pigment Epithelium* en la imagen) y la membrana limitante interna (ILM, *Internal Limiting Membrane* en la imagen) (presentada en la Figura 7 en la siguiente página). Debemos tener en cuenta que la CFNR no es más que el conjunto de axones no mielinizados de las células ganglionares de la mácula, los cuales parten de este estrato celular y se reúnen para formar la CFNR (ver Figura 8). Por ello, a nivel de la mácula, la estructura más interesante a analizar es el grosor de la capa de células ganglionares (CG), el cual disminuye mediado por un proceso de atrofia en múltiples enfermedades oftalmológicas y neurológicas (Villanueva Coello, 2017).

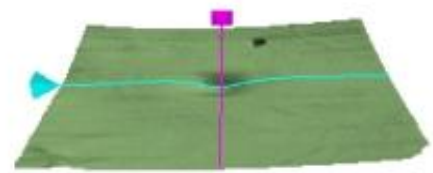
Figura 7

Hoja de resultados de TCO: análisis de la mácula

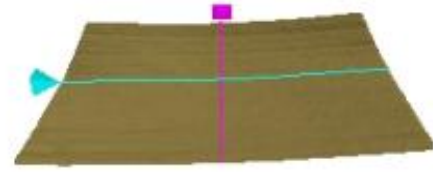
Grosor macular : Macular Cube 512x128 OD ○ ● OS



ILM - RPE



ILM



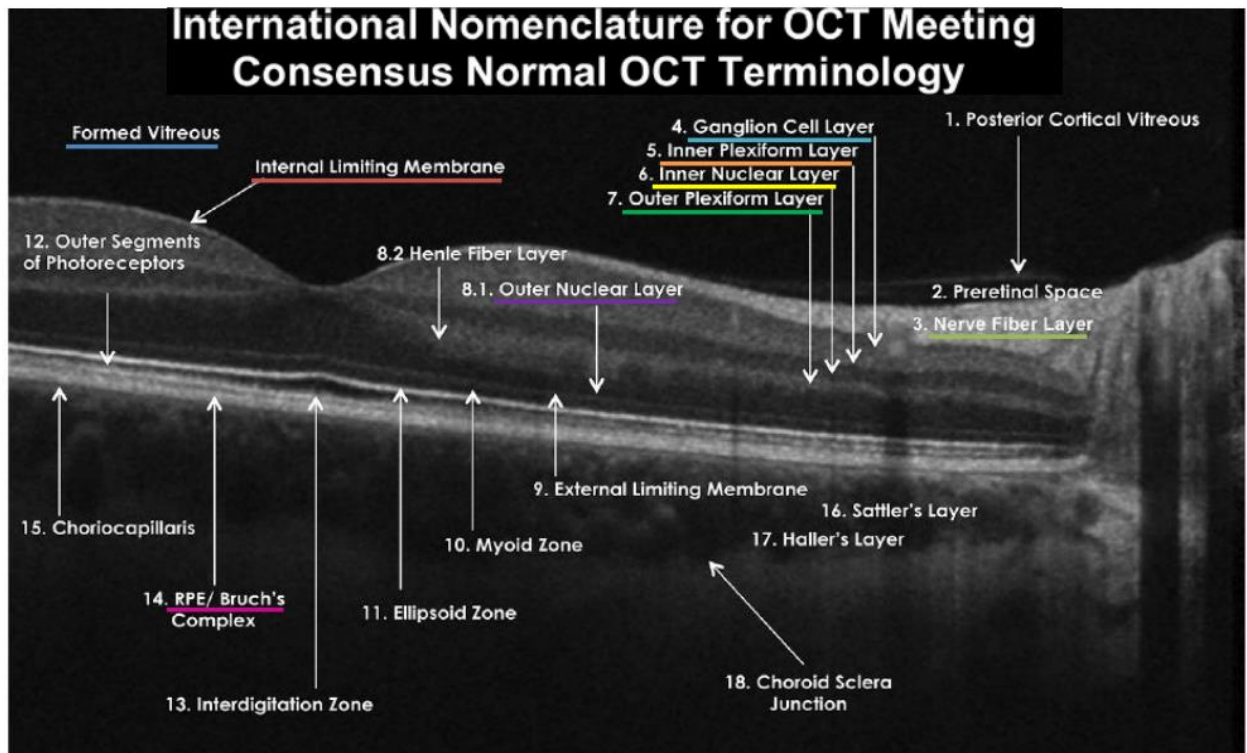
RPE



	Grosor del subcampo central (μm)	Volumen del cubo (mm^3)	Grosor promedio del cubo (μm)
ILM - RPE	275	10,2	282

Figura 8

Nomenclatura internacional de las capas de la retina en el estudio de TCO.



1: Vítreo cortical posterior. 2: Espacio prerretiniano. 3: CFNR. 4: CG. 5: Capa plexiforme interna. 6: Capa nuclear interna. 7: Capa plexiforme externa. 8.1: Capa nuclear externa. 8.2: Capa de fibras de Henle. 9: Membrana limitante externa. 10: Zona mioide. 11: Zona elipsoide. 12: Segmentos externos de los fotorreceptores. 13: Zona interdigitada. 14: RPE. 15: Capa coriocapilar. 16: Capa de Sattler. 17: Capa de Haller. 18: Unión coroido-escleral. Fuente: (Villanueva Coello, 2017)

1.4.3.3 Aplicaciones

La TCO tiene abundantes aplicaciones en patología oftalmológica, por ejemplo en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma (Bowd et al., 2011). Aplicada a la patología neurológica, la TCO ha demostrado su interés o está en desarrollo como herramienta diagnóstica en esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, accidente cerebrovascular, neuromielitis óptica, demencia por cuerpos de Lewy o enfermedad de Parkinson (Martínez Lapiscina et al., 2016; Petzold et al., 2017; Simonett et al., 2016).

La aplicabilidad de la TCO al diagnóstico de la EA suscita cada vez más interés, como ya hemos mencionado, por su carácter no invasivo, accesible y su potencial capacidad de detectar precozmente cambios en la retina en pacientes con síntomas leves o incipientes o en pacientes

asintomáticos en riesgo. Varios estudios informan que aparece un adelgazamiento significativo del grosor de la CFNR en pacientes con DCL y EA (García Martín et al., 2014; Gharbiya et al., 2014; Sánchez et al., 2020), aunque no existe aún un consenso claro a este respecto.

Si bien la evidencia que apunta hacia la utilidad de la TCO en este campo es creciente, aún existen pocos estudios que analicen si existe correlación entre las variables oftalmológicas medidas por TCO y los hallazgos y biomarcadores en neuroimagen cerebral de los pacientes con EA. En el presente trabajo, empleamos la TCO para analizar el grosor de CFNR en pacientes con DCL y EA, y estudiamos la correlación con el grado de atrofia cerebral y la presencia de LSB visibles en RM cerebral.

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Justificación

Como hemos detallado en la introducción, la EA como forma más frecuente de demencia es una patología cuya prevalencia aumenta cada año. El envejecimiento poblacional y el aumento de la esperanza de vida nos conducen gradualmente a una sociedad muy longeva y, necesariamente, muy vulnerable a la neurodegeneración. Una revisión rápida de las cifras de prevalencia e incidencia de la EA, así como de sus costes sanitarios públicos, costes en materia de cuidados y otros costes indirectos basta para tomar consciencia del enorme reto al que nos enfrentamos desde el punto de vista médico e investigador, y de que cualquier avance por pequeño que sea podría redundar en un beneficio positivo para millones de personas, tanto pacientes como familiares.

Esta “epidemia” moderna (Hickman et al., 2016) presentaba, hasta hace menos de una década, un escollo que parecía insalvable: el momento en el que el paciente comenzaba a presentar síntomas de la enfermedad y acudía a consulta, el proceso neurodegenerativo podía llevar desarrollándose más de una década. Así, el inicio de la fase sintomática resultaba muy tardío, impidiendo el planteamiento de estrategias de diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico temprano de la EA ha demostrado múltiples beneficios, tanto clínicos (instauración de tratamientos que ralenticen el avance de la enfermedad el máximo tiempo posible, preservación de la autonomía y funcionalidad del paciente, posibilidad de toma de decisiones compartidas, etc.) como económicos (ahorro en costes sanitarios directos e indirectos, reducción del coste de cuidados, menores tasas de institucionalización, etc.) (Viloria, 2011; Leifer, 2003).

El establecimiento de los biomarcadores como técnicas de diagnóstico precoz o de confirmación está cambiando este panorama tan desalentador. Conforme la evidencia sobre el uso de biomarcadores crece, se muestran como herramientas fiables, sensibles y específicas, que nos permiten detectar pacientes en riesgo o afectados por el proceso degenerativo de forma mucho más temprana. Sin embargo, sigue siendo un campo a ampliar, y siguen existiendo varias necesidades no cubiertas: los biomarcadores disponibles son costosos, no son accesibles en todos los centros debido a este coste, algunos de ellos sólo pueden obtenerse por medio de técnicas invasivas y dolorosas como la punción lumbar, que se hace aún más dificultosa en pacientes ancianos con síntomas cognitivos; y debido a estos dos factores, la posibilidad de realizar un seguimiento longitudinal de estos biomarcadores se reduce.

En este contexto cobra sentido la TCO como herramienta potencial de detección precoz del deterioro cognitivo. Técnicamente es un estudio complementario de gran interés debido a su carácter no invasivo, indoloro y rápido, y dado que se trata de un método diagnóstico asentado en Oftalmología, en el futuro podría ser accesible en medio hospitalario y ambulatorio. En los últimos años el número de estudios analizando la relación entre el deterioro cognitivo y la estructura retiniana medida por TCO. La evidencia parece apuntar a que existen diferencias significativas, siendo el grosor de las capas retinianas y de la mácula menor cuanto más avanza el grado de deterioro cognitivo; sin embargo, aún existen áreas a desarrollar: los grupos de los estudios son, en general, poco homogéneos; la cantidad de evidencia longitudinal es muy escasa; aún no se han determinado los parámetros con detalle; tampoco se conoce si existen patrones de adelgazamiento retiniano específicos de la EA y diferenciales con otro tipo de demencias; se desconocen otros factores, por ejemplo la influencia de la patología retiniana concomitante, el coste-efectividad de esta prueba, etc. (Song et al., 2021)

Con el presente estudio no pretendemos sólo contribuir a enriquecer la evidencia disponible acerca de la utilidad de la TCO como herramienta de detección precoz del deterioro cognitivo, sino también ampliar de forma horizontal su utilidad buscando si existe relación con los hallazgos de la RM cerebral estructurada, que empleamos diariamente en consulta. Esperamos aportar evidencia suficiente y de calidad que contribuya a asentar la TCO como un posible biomarcador en el futuro.

2.2 Hipótesis

El espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina se relaciona de forma directa con el deterioro cognitivo, y es progresivamente menor conforme disminuye la función cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo moderado y con demencia. Además, el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina se relaciona con el grado de atrofia cerebral y con la carga de leucoencefalopatía presente en la sustancia blanca del cerebro en pacientes con EA.

2.3 Objetivos

Objetivo principal: Estudiar la relación directa entre el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina medido por TCO con el deterioro cognitivo objetivado por medio de un examen neuropsicológico completo, hipotetizando que dicho grosor será significativamente menor en pacientes con deterioro cognitivo y demencia que en pacientes cognitivamente sanos.

Objetivos secundarios:

- Analizar en detalle la estructura retiniana en pacientes con deterioro cognitivo y demencia, incluyendo el espesor macular, el espesor de la capa de células ganglionares y el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina.
- Correlacionar las variables cuantitativas relativas al espesor de las diversas capas retinianas antes mencionadas con los distintos dominios cognitivos (memoria, atención función ejecutiva, lenguaje y capacidad visuoespacial), medidos y cuantificados por medio de una batería de test neuropsicológicos.
- Correlacionar las variables cuantitativas relativas al espesor de las diversas capas retinianas antes mencionadas con el grado de deterioro cognitivo y el grado de atrofia cerebral y lesiones de sustancia blanca medidas por medio de resonancia magnética cerebral.

MATERIAL Y MÉTODOS

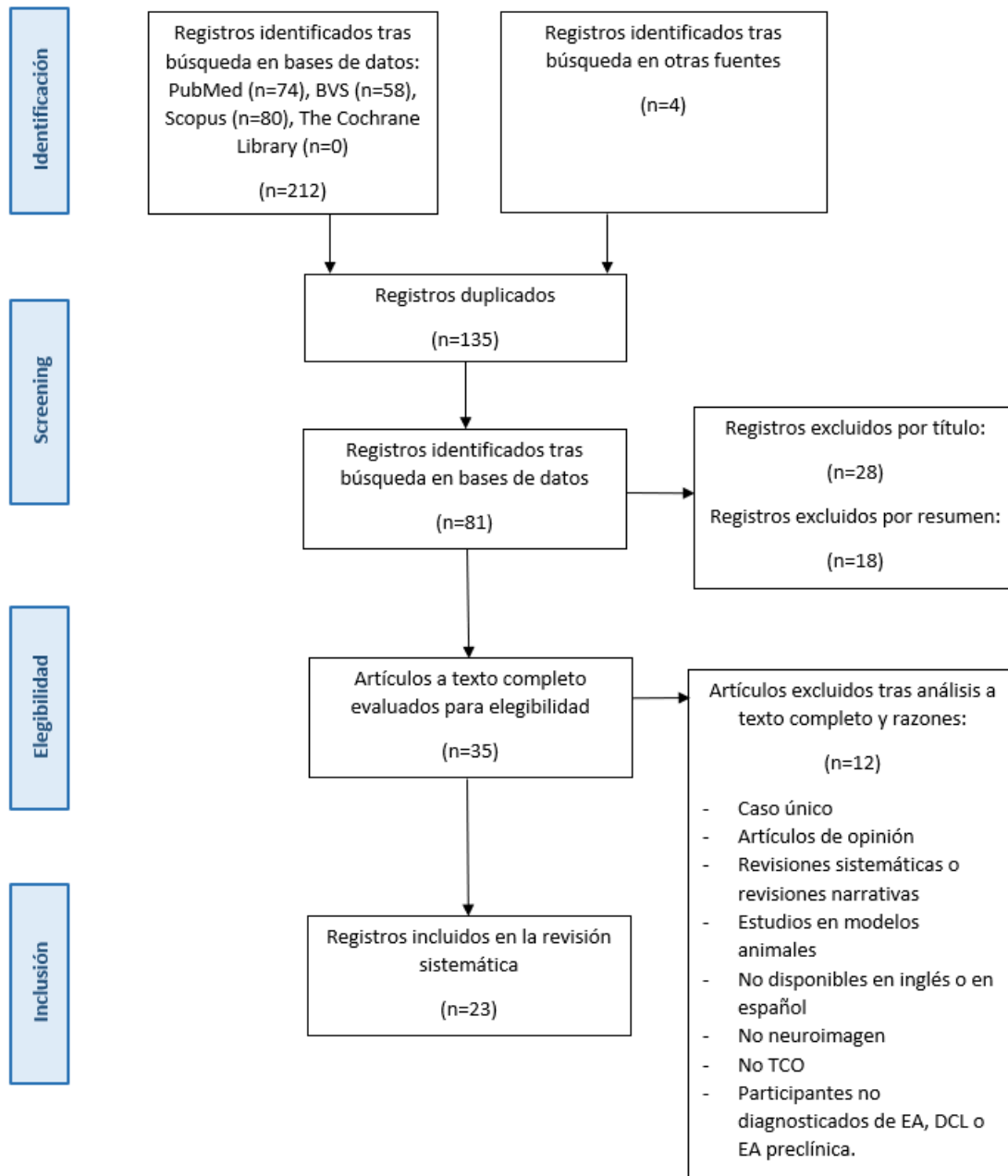
3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Revisión sistemática

Se realizó una **revisión sistemática** de acuerdo a las pautas proporcionadas por el sistema PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Urrútia y Bonfill, 2010). Se consultaron las bases de datos Pubmed, BVS, Scopus y la librería Cochrane. Se emplearon como descriptores: enfermedad de Alzheimer, tomografía de coherencia óptica, sustancia blanca, corteza, atrofia, grosor cortical, neuroimagen, resonancia magnética y tomografía de emisión de positrones (PET); así como los operadores Booleanos AND y OR. La búsqueda bibliográfica incluyó estudios observacionales y transversales en inglés y en español. Esta búsqueda bibliográfica se efectuó de manera independiente por parte de los autores; tras una primera selección se realizó una lectura completa de cada trabajo y aquellos finalmente seleccionados se sometieron en un segundo tiempo a un examen común y a consenso. Se incluyeron aquellos trabajos centrados en los cambios retinianos ocurridos en pacientes con EA a través de las diferentes etapas de la enfermedad relacionados con los cambios aparecidos en la neuroimagen, fuese RM o PET cerebral, en los cuales se podían examinar las alteraciones cerebrales causadas por la EA. Se excluyeron los casos clínicos únicos, artículos de opinión, revisiones sistemáticas o narrativas, estudios sobre modelos animales, estudios de baja calidad o aquellos no disponibles en inglés o en español. También se descartaron aquellos que no contuviesen referencias a la neuroimagen o a los hallazgos en TCO, y aquellos realizados sobre controles cognitivamente sanos. Se seleccionaron finalmente 22 trabajos de un total de 34 inicialmente elegibles. El proceso efectuado puede consultarse en el flujograma del trabajo, representado en la Figura 9.

Figura 9

Flujograma de la revisión sistemática



Flujograma de la revisión sistemática realizada, incluyendo las estrategias de búsqueda, selección e inclusión de estudios, según metodología PRISMA. Fuente: Urrútia y Bonfill, 2010.

3.2 Estudio clínico

Se efectuó un **estudio observacional analítico de tipo transversal**. Se reclutaron los pacientes a partir de la consulta externa de Neurología (unidad especializada en demencias) de nuestro hospital. Los controles cognitivamente sanos se extrajeron de la consulta externa de Oftalmología del mismo centro. Se distribuyó a los pacientes en tres grupos: pacientes con EA, pacientes con DCL y controles cognitivamente sanos (CS). Se emparejaron por edad, sexo, nivel educativo y situación cognitiva.

3.2.1 Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron pacientes de entre 55 y 85 años, previa información detallada y firma del consentimiento informado, que se puede consultar en el Anexo 1. Los pacientes cumplieron los criterios diagnósticos de Petersen para el grupo de DCL (Petersen et al., 1997) y los criterios del DSM-IV (DSMIV, 1994) para el grupo EA.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Pacientes con demencia que no cumpla los criterios de EA ni de DCL, por ejemplo: DFT o LBD.
- Enfermedades neurodegenerativas: pacientes con ictus, enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos atípicos, enfermedad de Huntington, Esclerosis Lateral Amiotrófica o Esclerosis Múltiple, entre otras.
- Enfermedades psiquiátricas: trastorno depresivo mayor, bipolar o esquizofrenia entre otros.
- Enfermedades tóxico-metabólicas (alcoholismo, consumo de drogas, fármacos, hepatopatía, nefropatía), infecciosas (VIH, priónicas); situaciones oncológicas o paraneoplásicas que puedan afectar a la esfera cognitiva.
- Diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, en cualquier estadio y en cualquier grado de control.
- Patología oftalmológica que pudiese cursar con disminución del grosor de la CFNR (glaucoma, glaucoma de tensión normal, neuropatía óptico isquémica anterior, retinopatía diabética panfotocoagulada...).
- Patología oftalmológica que provocase pérdida severa de AV independientemente de su localización.
- Pacientes con opacidades del cristalino.
- Pacientes con presión intraocular (PIO) superior a 21 mm de Hg.

- Pacientes con ametropía esférica superior a 6 dioptrías o cilindro superior a 3 dioptrías.
- Pacientes con AV <0,1.

3.2.2 Metodología y variables analizadas

3.2.2.1 Evaluación inicial e historia clínica

En la primera visita que se realizó de forma ambulatoria, se informa a paciente y cuidador o acompañante de la naturaleza del estudio, de sus riesgos y beneficios (según queda recogido en el consentimiento informado que se puede consultar en el Anexo 1). A todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio, se les realizó una anamnesis completa en la que se recogieron los siguientes datos, de los cuales los más relevantes quedaron reseñados en la hoja de recogida de datos simplificada (que se puede consultar en el Anexo 2):

- Datos demográficos: nombre y apellidos, fecha de nacimiento, edad, sexo y datos de contacto (teléfono y dirección). Nivel educativo.
- Datos antropométricos: peso, talla y tensión arterial.
- Antecedentes personales: presencia o no de diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, cardiopatía isquémica, vasculopatía periférica (definida como aterosclerosis aórtica definida, claudicación intermitente, aneurisma o disección aórtica, o aterosclerosis carotídea definida), patología cerebrovascular, tabaquismo y cuantificación del mismo, y consumo de alcohol y cuantificación del mismo.
- Anamnesis dirigida a detección de los criterios de exclusión arriba mencionados.
- Otras enfermedades de interés referidas por el paciente.
- Tratamiento domiciliario en el momento de la anamnesis. Alergias medicamentosas.
- Intervenciones quirúrgicas.
- Antecedentes de riesgo cardiovascular en familiares de primer grado (padres y hermanos).

3.2.2.2 Exploración oftalmológica

En la primera visita se realizó también la exploración oftalmológica.

- **Exploración del polo anterior y posterior:** la exploración del polo anterior se llevó a cabo mediante lámpara de hendidura B-9-900 de la casa Haag Streit (Switzerland) y para observar el polo posterior se utilizó la misma lámpara de hendidura con lente de no contacto Volk de 90 dioptrías (USA). La finalidad de estas exploraciones fue

detectar la presencia de alguna patología ocular que pudiera modificar los resultados de la AV, prueba de sensibilidad al contraste, o alterar los registros cuantitativos del grosor de CFNR.

- **Test de Agudeza Visual del ETDRS:** El test ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) (Sánchez González et al., 2021) es uno de los test de agudeza visual más empleados en la práctica clínica diaria. Se compone de una lámina en la que se presentan sucesivas filas de letras que se reducen progresivamente de tamaño según una escala logarítmica (Figura 10). Su aplicación es sencilla, requiere poca infraestructura técnica y sus resultados son ampliamente reproducibles; además, se desarrolló a raíz de un test clásico, el test de Snellen, y está diseñado para ser más preciso que éste (Ferris et al., 1982), de forma que posee:
 - Mismo número de letras por fila (5 por fila)
 - Filas separadas por 0.1 log unidad.
 - Mismo espacio entre letras en una escala logarítmica
 - Filas individuales

La prueba se realiza en condiciones fotópicas (85 cd/m²), a 2 metros de distancia, monocular y binocular. El paciente lee las letras de izquierda a derecha y de arriba a abajo hasta que llega a una fila donde no puede leer un mínimo de 3 letras. Se puntúa por número de letras identificadas.

Figura 10

Test de agudeza visual ETDRS.

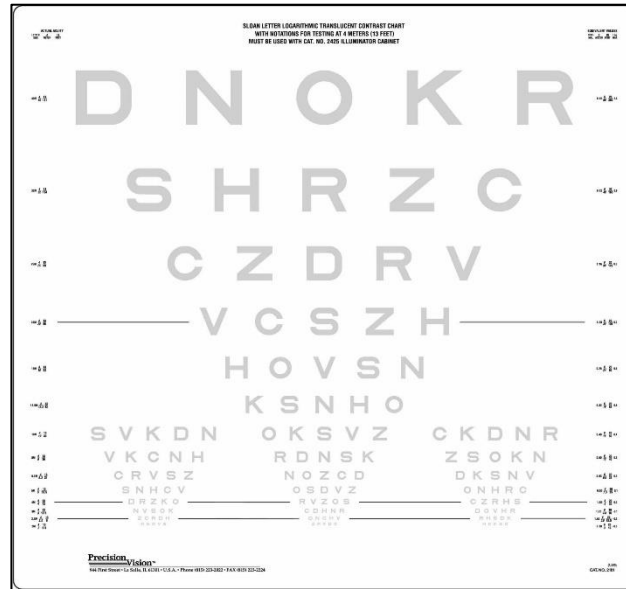


Fuente: (Precision Vision: ETDRS, 2021)

- **Test de agudeza visual de bajo contraste:** el test de Sloan (*LCSLC - Precision Vision, LaSalle, IL*) presenta la misma disposición de letras que el test ETDRS, con la diferencia de que las letras se encuentran al 1,25%, 2,5% y 5% de contraste, y se puntúa de la misma forma que este (Figura 11).

Figura 11

Test de Sloan de agudeza visual a bajo contraste.

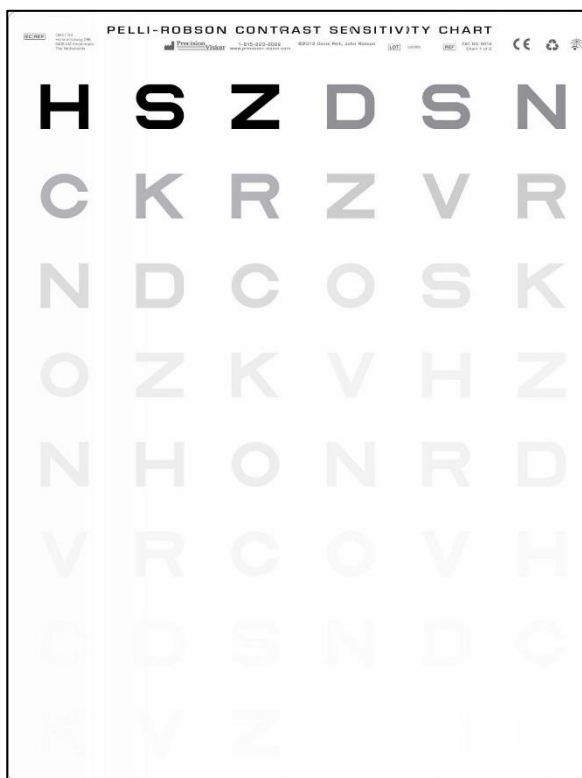


Fuente: (*Precision Vision: Sloan, 2021*)

- **Test de sensibilidad al contraste (Pelli-Robson):** el test de sensibilidad al contraste (PelliRobson, Clement-Clark International) es una lámina de 97x82 cm que consta de 16 tripletes de letras de 4,9 x 4,9 cm (tamaño de letra 20/100), con diferentes secuencias de letras. A un metro de distancia, las letras pueden ser vistas por un paciente con AV de 20/675 o mejor. Cada triplete de letras tiene el mismo contraste. El contraste va disminuyendo de manera sucesiva en cada triplete de letra, por un factor de 0,15 unidades de logaritmo. El test finaliza cuando el sujeto tan sólo es capaz de visualizar una de las tres letras del triplete. Los rangos del panel van desde el 96% en la parte superior e izquierda hasta el 1% en el triplete inferior derecho. El rango luminoso del test fue de 60 a 120 cd/m². Se considera dentro de la normalidad una puntuación desde 1,6 a 2,40. (Figura 12).

Figura 12

Test de Pelli-Robson de sensibilidad al contraste.



Fuente: (Precision Vision: Pelli-Robson, 2021)

- **Test de colores (test de Farnsworth)**(Fanlo Zarazaga et al., 2019): este test se usa para el diagnóstico de los trastornos de la visión cromática. El paciente debe ordenar una serie de fichas de color de forma que los colores queden ordenados formando una transición gradual de los mismos.
- **Medición de la PIO con tonómetro de Perkins.**

3.2.2.3 Tomografía de coherencia óptica

Se realizó la TCO de un ojo al azar con el tomógrafo *Cirrus HD-OCT* modelo 4000 (Carl Zeiss Meditec). Se realizaron las siguientes mediciones:

- **Grosor macular:** según la estrategia *Macular Cube 512x128*, las imágenes se analizaron usando el protocolo *Macular Thickness Analysis*, que realiza mediciones numéricas de volumen y grosor promedio. Se consideraron los datos numéricos

correspondientes al grosor promedio, el círculo central (1000 μm centrales) y los cuadrantes superior, nasal, inferior y temporal de 3 mm de diámetro.

- **Grosor capa fibras nerviosas CNFR:** según el protocolo de estudio *Optic Disc Cube*. El aparato identifica automáticamente el centro de la papila y crea un barrido artificial en forma de círculo de 3.46 mm de diámetro, que contiene 256 barridos. A continuación realiza una segmentación para identificar los límites de la CFNR, de modo que el límite interno se sitúa en la interfase vítreo-retiniana y el externo se localiza en el área de más baja reflectividad, que corresponde a las células ganglionares. Como protocolo de análisis se utiliza el programa *RNFL Thickness*, que permite identificar áreas de la CFNR del paciente comparando su grosor medio con los datos asociados a la edad en el *RNFL Normative Database* de la casa comercial.
- **Grosor coroideo central:** la medición del grosor coroideo se realiza perpendicularmente (desde el borde externo del epitelio pigmentario de la retina hasta la esclera). Para la medición del grosor coroideo central se realizaron 5 mediciones: subfoveal, a 500 micras nasal y temporal, y a 1000 micras nasal y temporal.
- **Relación Copa/Disco del nervio óptico,** con el protocolo de estudio *Optic Disc Cube*.

Se considerarán aquellas imágenes con una intensidad ≥ 6 , ya que la medida del grosor macular y de la CFNR puede variar según la intensidad de la señal. Este parámetro garantiza que la calidad de la imagen obtenida sea óptima y minimiza la posibilidad de artefactos técnicos.

Una vez efectuada la exploración oftalmológica, se comprobó que cada paciente cumplía los criterios de inclusión y que no cumplía ninguno de los criterios de exclusión oftalmológicos, y los candidatos continuaron a la siguiente fase del trabajo.

3.2.2.4 Exploración neuropsicológica

La evaluación neuropsicológica completa se realizó en una segunda visita. Los test empleados fueron los siguientes:

- **Test MMSE (Mini-Mental State Examination)** (Folstein et al., 1975) como medida global de la función cognitiva. Se trata de un cuestionario dividido en varias secciones y puntuado sobre 30 puntos. Valora la orientación espacial y temporal por medio de preguntas acerca del día y el lugar en el que nos encontramos en ese momento (10 puntos), la fijación de información por medio de la repetición de tres palabras (3 puntos), la atención, concentración y memoria de trabajo por medio de una tarea de

cálculo o de deletreo inverso de una palabra (5 puntos), el recuerdo diferido de las tres palabras previamente aprendidas (3 puntos), el lenguaje por medio de una tarea de denominación de dos objetos, repetición, lectura y escritura de frases (8 puntos) y la praxia constructiva gráfica por medio de la copia de un dibujo geométrico (1 punto). Se empleó la versión adaptada al español (Lobo et al., 2000).

- **Test del reloj** (Sunderland et al., 1989) como medida global de las habilidades visuoespaciales y las praxias. Se solicita al paciente que dibuje de forma sencilla un reloj, colocando todos los números de la esfera y dibujando las manecillas en posición de marcar las once y diez. Es útil para evaluar la atención, las habilidades visuoespaciales, las praxias visoconstructivas y las funciones ejecutivas; sin embargo, no evalúa la memoria (Villarejo y Puertas Martín, 2011). Uno de sus inconvenientes principales es que cuenta con múltiples sistemas de puntuación que, si bien se correlacionan bien entre ellos, pueden inducir a error. En el sistema de puntuación empleado en este trabajo la sensibilidad y la especificidad son superiores al 90% (Cacho et al., 1999).
- **Test de aprendizaje verbal de Rey (*Rey Auditory Verbal Learning Test - RAVLT*)** (Putchá et al., 2019) como medida principal de valoración de la memoria. Este test consta de cinco intentos de aprendizaje: se lee una lista de doce palabras en cinco ocasiones seguidas, y en cada lectura sucesiva se pide al paciente que repita todas las palabras que haya retenido; tras este proceso, se lee una lista de palabras diferentes aunque algunas pertenecen a las mismas categorías semánticas (“lista de interferencia”), se solicita al paciente que repita todas las que haya retenido, y se le solicita que repita todas las palabras que recuerde de la primera lista (recuerdo inmediato) y de nuevo 30 minutos después (recuerdo diferido). Finalmente, se aplica una última lista de veinticuatro palabras en la que se alternan palabras que estaban presentes en la primera lista y otras que no, en la cual el sujeto debe reconocer las que aprendió en la primera fase de aplicación del test (Putchá et al., 2019). Hemos empleado una versión adaptada y validada en español (Ladera, 1992).
- **Test de símbolos y dígitos (*SMDT*)** (Smith, 1968) como medida de valoración de la velocidad de procesamiento y de la atención. En él, se presentan 9 símbolos abstractos emparejados con los números del 1 al 9 a modo de referencia. En la parte inferior de la página se presenta una sucesión aleatoria de los 9 símbolos y se pide al paciente que anote debajo de cada símbolo su número correspondiente, lo más rápido posible. La

puntuación es el número de sustituciones correctas realizadas en 90 segundos (Llinàs Reglà et al., 2017). Ha sido validado y existen datos normativos para una gran variedad de poblaciones sanas y distintas patologías neurodegenerativas (Ryan et al., 2020). Se utilizó la versión original, al ser un test sin dependencia del idioma.

- **Test del trazo (*Trail Making Test*, partes A y B)** (Llinàs Reglà et al., 2017) como medida de valoración de la capacidad atencional y de las funciones ejecutivas. Se trata de un test que consta de dos partes: en la parte A, el paciente debe ordenar de forma correlativa una serie de círculos que contienen cifras desde el 1 hasta el 25, colocados de forma azarosa sobre el papel, lo más rápido posible. La parte B tiene una mecánica similar, pero contiene números del 1 al 12 y letras de la A a la L, y el paciente debe ordenarlos alternando números con letras. Se puntúa el tiempo que tarda el paciente en completar cada parte del test, el cual se compara con una puntuación normativa correspondiente a población sana. La versión utilizada ha sido testada y calibrada en población española (Del Ser Quijano et al., 2004).
- **Test de Stroop** (Golden y Stroop, 1978) como medida de valoración de la atención y de las funciones ejecutivas, en particular la velocidad de procesamiento y la flexibilidad cognitiva. Stroop: El test consta de tres partes: en la primera página, las palabras “AZUL”, “ROJO” y “VERDE” se presentan de forma repetida con una distribución aleatoria en varias columnas, impresas en tinta negra. En la segunda página, los caracteres “XXXXXX” se presentan de igual manera, de forma repetida, pero impresos en tinta de color azul, rojo o verde de forma aleatoria. Estas dos primeras páginas constituyen el test de denominación de palabras y el test de denominación de colores, respectivamente. En la última página, aparecen las palabras “AZUL”, “ROJO” y “VERDE” impresas con tinta roja, azul o verde, pero la palabra y el color con el que está impresa nunca coinciden. Esta última parte se denomina test de colores y palabras o página de interferencia. El paciente debe leer cada página en voz alta, de izquierda a derecha y de arriba a abajo recorriendo cada columna; la puntuación directa se calcula anotando el número de elementos que es capaz de leer en 45 segundos. Se utilizó la versión española del test (Golden, 2020).
- **Test de fluencia fonológica y semántica (FAS)** (Baldo y Shimamura, 1998) como medida de valoración del lenguaje. test FAS o test de fluencia verbal (Benton y Hamsher, 1983). Se trata de una tarea psicométrica breve que consta de dos partes: en

la primera se solicita una tarea de fluencia fonológica, en la que el paciente debe nombrar tantas palabras como le sea posible que se inicien por la letra “P” (si bien el test original proponía tres letras, F, A y S, de ahí su denominación original (Vaucheret Paz et al., 2017), y en la segunda se solicita una tarea de fluencia semántica o categorial, en la que debe evocar tantos nombres de animales como sea posible, sin importar por qué letra se inicien, cada una de ellas en 1 minuto de tiempo (Baldo y Shimamura, 1998).

- **Escalas de Hamilton de ansiedad (Hamilton, 1959) y depresión (Hamilton, 1960):** estas escasas son de aplicación muy común, consumen poco tiempo y sus resultados presentan elevada fiabilidad y reproducibilidad. Las empleamos en cada paciente para valorar si existían síntomas significativos de ansiedad o depresión que pudieran interferir en la función cognitiva. Se utilizaron las versiones validadas en español de ambas escalas (Lobo et al., 2002).

3.2.2.5 Resonancia magnética

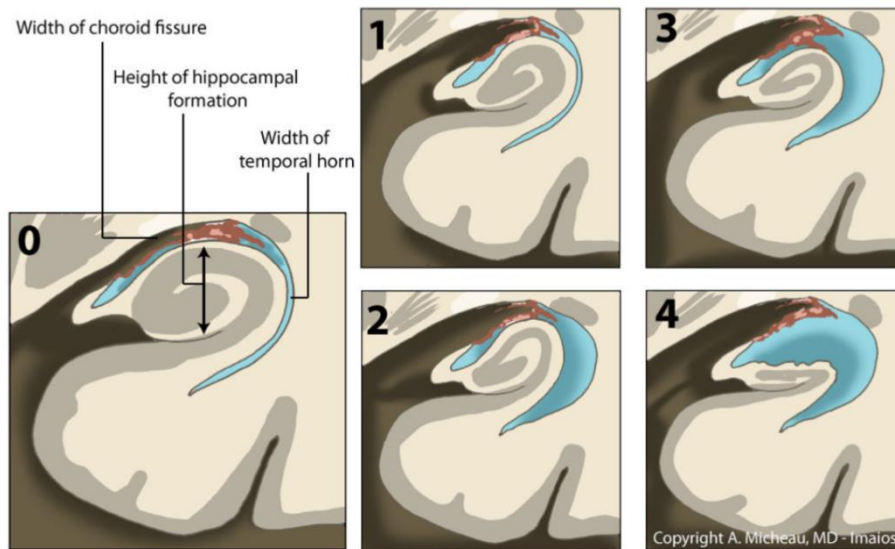
Todos los pacientes, al haber sido reclutados desde una consulta especializada en deterioro cognitivo, se habían realizado una RM cerebral dentro de los 12 meses previos al estudio. Estas imágenes se analizaron con detalle con el fin de cuantificar la atrofia del hipocampo y la carga de LSB.

En primer lugar, el análisis de la atrofia hipocampal se realizó por medio de la escala visual de Scheltens (Scheltens et al., 1992). Esta escala se basa en el análisis de cortes coronales del hipocampo, y valora la anchura de la cisura coroidea, la anchura del cuerno temporal y la altura del hipocampo (estructuras principales, cuya localización anatómica es necesaria para comprender la aplicación de la escala de Scheltens, representadas en la Figura 13). La escala completa así como una imagen de RM cerebral real está representada en la Figura 14. Es necesario tener en cuenta que la valoración de la atrofia hipocampal por medio de RM cerebral tiene una limitación principal, y es que esta atrofia no es específica de la EA, pudiendo aparecer en otros tipos de demencias o en otras patologías degenerativas (Dickerson et al., 2009), e incluso en porcentajes elevados de sujetos cognitivamente sanos de edad avanzada (Barkhof et al., 2007). A pesar de estas limitaciones, la escala de Scheltens presenta una sensibilidad del 81% y una especificidad del 67% para la detección de EA según el estudio original, pero posteriormente ha sido empleada en numerosos estudios que informan sensibilidades y especificidades más elevadas, y una mayor robustez al emplear la escala en contextos clínicos

(Harper et al., 2015), y se emplea de forma muy extendida, lo que potencia su validez. Para realizarla se emplean cortes coronales de RM cerebral en secuencia T1.

Figura 13

La formación del hipocampo y los 4 posibles grado de atrofia

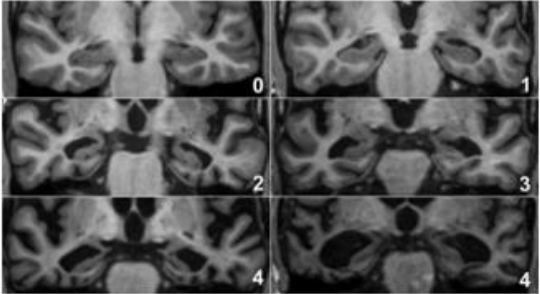


Representación gráfica de cortes coronales del hipocampo a la misma altura, representando desde el grado 0 de atrofia hasta el grado 4. *Width of choroid fissure*: anchura de la cisura coroidea. *Height of hippocampal formation*: altura total del hipocampo. *Width of temporal horn*: anchura del cuerno temporal. Fuente: (Micheau, 2014)

Figura 14

Escala de Scheltens para valoración de la atrofia hipocampal

Puntuación/ grado	Anchura de la cisura coroidea	Anchura del cuerno temporal	Altura del hipocampo
0	Normal	Normal	Normal
1	↑	Normal	Normal
2	↑↑	↑	↓
3	↑↑↑	↑↑	↓↓
4	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓



Cálculo de la puntuación teórica en el panel de la izquierda. Ejemplo de imagen de RM cerebral en el panel de la derecha. ↑: aumentada // ↓: disminuida. Fuente: (Scheltens et al., 1992) y (Harper et al., 2015)

En segundo lugar, la cuantificación de LSB se realizó por medio de la escala propuesta también por Scheltens (Scheltens et al., 1993). Si bien esta escala es compleja, muestra un alto grado de acuerdo inter e intraobservador a la hora de cuantificar las LSB en la sustancia blanca, los ganglios basales y a nivel infratentorial. Para completarla deben analizarse cortes axiales de RM cerebral en las secuencias T2 o FLAIR.

Figura 15

Escala visual de Scheltens para cuantificar la carga de LSB cerebrales

Hiperintensidades periventriculares (puntuación 0 - 6)		
Asta anterior VL	0/1/2	0 = ausente
Asta posterior VL	0/1/2	1 = ≤ 5 mm 2 = > 5 mm y < 10 mm
Superficie lateral VL	0/1/2	
Hiperintensidades de sustancia blanca (puntuación 0 - 24)		
Frontal	0/1/2/3/4/5/6	0 = ausencia de lesiones 1 = < 3 mm, $n \leq 5$
Parietal	0/1/2/3/4/5/6	2 = < 3 mm, $n > 6$ 3 = 4-10 mm, $n \leq 5$
Occipital	0/1/2/3/4/5/6	4 = 4 mm, $n > 6$ 5 = > 11 mm, $n > 1$
Temporal	0/1/2/3/4/5/6	6 = confluentes
Hiperintensidades en ganglios basales (puntuación 0 - 30)		
Núcleo caudado	0/1/2/3/4/5/6	0 = ausencia de lesiones 1 = < 3 mm, $n \leq 5$
Putamen	0/1/2/3/4/5/6	2 = < 3 mm, $n > 6$ 3 = 4-10 mm, $n \leq 5$
Globo pálido	0/1/2/3/4/5/6	4 = 4 mm, $n > 6$ 5 = > 11 mm, $n > 1$
Tálamo	0/1/2/3/4/5/6	6 = confluentes
Cápsula interna	0/1/2/3/4/5/6	
Hiperintensidades infratentoriales (puntuación 0 - 24)		
Cerebelo	0/1/2/3/4/5/6	0 = ausencia de lesiones 1 = < 3 mm, $n \leq 5$
Mesencéfalo	0/1/2/3/4/5/6	2 = < 3 mm, $n > 6$ 3 = 4-10 mm, $n \leq 5$
Protuberancia	0/1/2/3/4/5/6	4 = 4 mm, $n > 6$ 5 = > 11 mm, $n > 1$
Bulbo	0/1/2/3/4/5/6	6 = confluentes

VL = ventrículo lateral; n= número de lesiones. Fuente: (Scheltens et al., 1993)

3.3 Aspectos estadísticos

El agrupamiento y estudio de las variables se hizo de acuerdo al grado de deterioro cognitivo. Los datos se presentaron como medias y desviaciones estándar para las variables continuas, y porcentajes para las variables categoriales. La asociación entre dos variables se midió empleando el test Chi-cuadrado. Para comparar variables continuas entre dos grupos se realizó el test de la U de Mann-Whitney. La presencia de una asociación lineal entre el grado de deterioro cognitivo y el grosor de CFNR se comprobó por medio del test de Jonckheere-Terpstra. Como medida del tamaño del efecto, se empleó el coeficiente eta cuadrado parcial (η^2). Según los criterios de Cohen (Cohen, 1988), se consideró un tamaño del efecto pequeño a partir de $\eta^2 = 0.0099$; un tamaño del efecto mediano a partir de $\eta^2 = 0.0588$ y un tamaño del efecto grande a partir de $\eta^2 = 0.1379$. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para comparar las variables oftalmológicas obtenidas con TCO con las puntuaciones en los test neuropsicológicos y los datos extraídos de la RM cerebral. Los coeficientes de correlación se compararon utilizando el test de Steiger. Todos los test estadísticos se realizaron a dos colas, y los valores considerados como estadísticamente significativos fueron $p < 0.05$. El programa utilizado para el análisis estadístico fue IBM *SPSS Statistics* para Windows, Versión 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.

3.4 Aspectos éticos

El presente trabajo se realizó de acuerdo a las recomendaciones de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité ético correspondiente. Todos los participantes fueron informados y dieron su consentimiento informado por escrito.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Revisión sistemática

En la Tabla 1 se recogen los 23 trabajos que fueron finalmente incluidos en la revisión, todas sus características metodológicas. Considerando el objetivo principal de la revisión, se recogieron las técnicas de neuroimagen empleadas y los test oftalmológicos y sus variables. Finalmente se resumen en la tabla los hallazgos principales y las conclusiones de cada trabajo.

20 de los estudios eran de tipo transversal y los otros 3 eran longitudinales. El tamaño de la muestra fue muy variable, desde 16 hasta 197 participantes, con edades comprendidas entre los 62 y los 80 años.

Tabla 1: Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Estudio Año	Diseño	Participantes (n)	Tipos de Participantes (edad)	Test Cognitivos	Biomarcadores en sangre/LCR	Pruebas y variables de Neuroimagen	Prueba Oftalmológica	Variables Oftalmológicas	Resultados	Conclusiones
Carazo-Barrios et al., 2021	Estudio Transversal	n=32 EA (n=9) vs DCL (n=9) vs GC (n=14)	EA (73.3) DCL (76.3) GC (63.3)	MMSE CDT TMT HAM-D HAM-A	No	RM 1.5T	SD-OCT	CFNR	-Tendencia lineal hacia la reducción del espesor de CFNR (cuadrante superior y temporal de la retina) con el aumento del deterioro cognitivo. - Correlación entre la reducción del espesor de CFNR (cuadrante temporal del ojo izquierdo) y el incremento de lesiones de WM en el lóbulo occipital (R=-0.58; p=0.038).	En pacientes con EA y DCL, las lesiones de WM en el córtex visual podría provocar degeneración neuronal retrógrada que se evidencia en el espesor de CFNR.
Zhao et al., 2021	Estudio Transversal	n=59 EA (n=17) vs DCL (n=23) vs GC (n=19)	EA (70.2) MCI (68.4) NC (66.6)	MMSE MoCA ADAS-cog SDS SAS	ApoE4	RM 3T	SD-OCT PEV F-ERG	mCFNR Amplitudes y latencias de vía visual y de los fotorreceptores.	-Los grupos EA y DCL mostraron un descenso en la amplitud P100 (PEV) y un retraso de la respuesta de latencia (F-ERG) con respecto al GC. -La OCT reveló una reducción en el espesor de mCFNR en EA y DCL con respecto al GC. Tanto mCFNR (R=0.53; p<0.001) como la amplitud P100 (R=0.37; p=0.003) se correlaciona con la reducción del volumen del hipocampo en EA y DCL.	La mCFNR y la amplitud P100 se relacionan con el hipocampo, particularmente vulnerable en la EA.

Tabla 1: Continuación

Estudio	Diseño	Participantes (n)	Tipos de Participantes (edad)	Test Cognitivos	Biomarcadores en sangre/LCR	Pruebas y variables de Neuroimagen	Prueba Oftalmológica	Variables Oftalmológicas	Resultados	Conclusiones
Van Kreeke et al., 2021	Estudio Longitudinal	EA preclínica (n= 145) Aβ+ (n=16) vs Aβ- (n=129)	Gemelos monocigóticos -cos (68.6)	MMSE	No	PET: ¹⁸ F-flutemetamol	SD-OCT	mRT total y sus capas pCFNR	-No diferencias en la retina de ambos grupos al inicio y tras 22 meses. -Los individuos con altos depósitos de Aβ al inicio tenían menos reducción del espesor de la CPI en el anillo interno (R=0.26; p=0.003) en el tiempo.	Los cambios en la CPI ofrecen líneas para futuras investigaciones de la EA preclínica.
Van Kreeke et al., 2020	Estudio Transversal	EA preclínica (n= 124) Aβ+ (n=13) vs Aβ- (n=111)	Gemelos homocigóticos - cos (68.5)	MMSE	No	PET: ¹⁸ F-flutemetamol	OCT-A	Densidad Vascular FAZ	-Mayor densidad vascular en individuos Aβ+ con respecto a Aβ-, pero no difieren en FAZ. -Positiva asociación entre los depósitos Aβ y la densidad vascular en el anillo interno de la mácula (R=0.51; p=0.016), no significativa tras correcciones.	La densidad vascular de la retina podría ser un posible biomarcador para EA preclínica, pero necesita más estudios.
Van Kreeke et al., 2019	Estudio Transversal	EA preclínica (n= 165) Aβ+ (n=18) vs Aβ- (n=147)	Gemelos homocigóticos - cos (69.5)	MMSE	No	PET: ¹⁸ F-flutemetamol	SD-OCT	mRT total y sus capas pCFNR	-No diferencias entre grupos Aβ+ y Aβ-. -Asociación positiva entre el depósito Aβ y el mRT en el anillo interno (R=0.92; p=0.018), pero no fue significativo tras las oportunas correcciones.	El espesor de la retina no es capaz de discriminar entre la EA preclínica y los controles.

Tabla 1: Continuación

Estudio	Diseño	Participantes (n)	Tipos de Participantes (edad)	Test Cognitivos	Biomarcadores en sangre/LCR	Pruebas y variables de Neuroimagen	Prueba Oftalmológica	Variables Oftalmológicas	Resultados	Conclusiones
Uchida et al., 2020	Estudio Transversal	n=64 EA (n=14) vs EP (n=19) vs GC (n=31)	EA (64.7) EP (62.9) GC (65.1)	MoCA WMS-IV HVLT-R	No	RM 3T	SD-OCT	mRT total y sus capas	-El VCT y el volumen del hipocampo fueron más pequeños en el grupo EA que en los grupos EP y GC. - Correlación positiva entre el VCT y el volumen de los segmentos externos de la retina (ZE-EPR) en los grupos EA (R=0.53; p=0.05), EP (R=0.48; p=0.04) y CG (p<0.01).	Los parámetros externos de la retina podrían ser un biomarcador del volumen cerebral, tanto en sanos como en trastornos neurodegenerativos.
Jorge et al., 2020	Estudio Transversal	n=37 EA (n=20) vs GC (n=17)	EA (65.3) GC (66.3)	MMSE MoCA CDR	LCR: Aβ1-40 Aβ1-42 Aβ42/Aβ40 pTau181 Aβ42/pTau	RM 3T PET: [¹¹ C]-PiB [¹¹ C]-PK11195	SD-OCT	mRT total y sus capas	-Grupo EA presentan incremento de Aβ en V1 (PiB-PET) sin neuroinflamación (PK11195-PET). - La CPI fue la única que mostró correlación positiva con el espesor de V1 (R=0.60; p<0.006) en el grupo EA.	Esta interacción retinocortical reflejaría los cambios en la retina (CPI) resultantes del depósito Aβ en V1, contribuyendo a la pérdida visual temprana en EA.
López-de-Eguileta et al., 2020	Estudio Transversal	n=126 EA (n=12) vs DCL (n=51) vs GC (n=63)	EA (73.6) DCL (73.2) GC (73.3)	No	No	PET/TC: [¹¹ C]-PiB	EDI-OCT	Espesor de la Coroides	- La capa coroides era más delgada (p=0.020-0.045) en pacientes PiB+ (EA y DCL) comparada con los controles.	El depósito de Aβ, que causa angiopatía en el cerebro, podría causar también angiopatía en la coroides y con ella una atrofia.

Tabla 1: Continuación

Estudio Año	Diseño	Participantes (n)	Tipos de Participantes (edad)	Test Cognitivos	Biomarcadores en sangre/LCR	Pruebas y variables de Neuroimagen	Prueba Oftalmológica	Variables Oftalmológicas	Resultados	Conclusiones
López de Eguileta et al., 2019	Estudio Transversal	n=126 EA(n=12) vs DCL(n=51) vs GC(n=63)	EA y DCL (73.5) GC (73.3)	No	No	PET/TC: [¹¹ C]-PiB	SD-OCT	mRT total y sus capas	-La CFNR macular (p<0.028; AUC=0.652) y CCG (p<0.014; AUC=0.699) fueron más delgadas en pacientes PiB+ (EA y DCL)	El daño de la retina debido al depósito de Aβ puede ser detectado en estados tempranos de EA.
Lee et al., 2020	Estudio Transversal	n=60 EA(n=28) vs DCVS (n=18) vs GC(n=14)	EA (67.5) DCVS (77.0) GC (67.2)	K-MMSE	ApoE4	RM 3T PET: ¹⁸ F- florbetaben ¹⁸ F-flutemetamol	OCT-A	Densidad capilar peripapilar pCFNR	-Reducción de la densidad capilar peripapilar en el grupo DCVS. Sin diferencias en el grupo EA con el GC. - En el grupo EA el espesor de pCFNR no se asoció con espesor cortical ni con positividad de amiloide.	La neurodegeneración retiniana no refleja la neurodegeneración cerebral.

Tabla 1: Continuación

Estudio	Diseño	Participantes (n)	Tipos de Participantes (edad)	Test Cognitivos	Biomarcadores en sangre/LCR	Pruebas y variables de Neuroimagen	Prueba Oftalmológica	Variables Oftalmológicas	Resultados	Conclusiones
Marquie et al., 2020	Estudio Longitudinal (24 meses)	DCS (n=129) Aβ+ (n=15) vs Aβ- (n=114)	Aβ+ (64.2) Aβ- (68.5)	MMSE	ApoE4	PET: ¹⁸ F-florbetaben	SD-OCT	mRT total y sus capas pCFNR	-Tras 24 meses n=15 convirtieron DCS-DCL, ninguna medida retinal se relacionó. -Aβ+ mostraron menor espesor de pCFNR con respecto a Aβ-. -Espesor macular nasal interno mayor en Aβ+, única región relacionada con depósito global al inicio (OR=1.08; p=0.004) y tras 24 meses (OR=1.06; p=0.001).	Cambios en la región macular, presentes en estadios preclínicos de la EA, pueden ser detectados por OCT y se correlacionan con la carga de Aβ.
Den et al., 2018	Estudio Transversal	n=142 EA (n=57) vs GC (n=85)	EA (65.0) GC (67.9)	MMSE	ApoE4 LCR: Aβ1-42 Tau181 pTau pTau181/ Aβ1-42 ratio	RM PET: ¹⁸ F-florbetaben ¹⁸ F-florbetapir ¹⁸ F-flutemetamol [¹¹ C]-PiB	SD-OCT	mRT total y sus capas pCFNR	-El espesor de la retina no discrimina el grupo EA del GC. -El mRT se relacionó con la atrofia cortical global (p<0.01) y con la atrofia parietal cortical (p<0.01) en el grupo EA. Sin evidencias de relación entre pCFNR y el espesor cortical.	Relación entre el espesor cortical y la mácula (refleja la materia gris) pero no con los axones de pCFNR (reflejan la sustancia blanca).

Tabla 1: Continuación

Estudio	Diseño	Participantes (n)	Tipos de Participantes (edad)	Test Cognitivos	Biomarcadores en sangre/LCR	Pruebas y variables de Neuroimagen	Prueba Oftalmológica	Variables Oftalmológicas	Resultados	Conclusiones
Den Haan, Csinsciik et al., 2019	Estudio Transversal	n=48 EA (n=23) vs ACP (n=25) vs GC (n=70)	EA (64.5) ACP (67.0) GC (66.3)	MMSE	LCR: Aβ1-42 pTau181 pTau181/Aβ1-42 ratio	RM 3T	SD-OCT	mRT total pCFNR	-El espesor de la retina (mRT total y pCFNR) no discrimina el GC de los otros. -En los grupos EA y ACP, no se encontró relación entre las medidas de la retina (mRT con p=0.75 y pCFNR con p=0.92) y la neuroimagen, a pesar de las diferencias individuales.	La medición del espesor de la retina no es un buen biomarcador ni para la EA ni para la ACP.
Den Haan, Van de Kreeke et al., 2019	Estudio Transversal	n=86 EA (n=48) vs GC (n=38)	EA (65.4) GC (60.6)	MMSE	ApoE4 LCR: Aβ1-42 Tau181 pTau pTau181/Aβ1-42 ratio	RM PET: ¹⁸ F-florbetaben ¹⁸ F-florbetapir [¹¹ C]-PiB	OCT-A EDI-OCT	Densidad Vascular FAZ Espesor de la Coroides	-No hubo diferencias ni en la densidad vascular, coroides o FAZ entre los grupos. -Las hiperintensidades de WM (Escala Fazekas) fue asociada inversamente con la densidad vascular, en el anillo externo de la mácula (p<0.01; β=-0.64) y con la tortuosidad de las venas (p<0.01; β=-0.56)	Aunque los parámetros vasculares no discriminan la EA de los controles, la densidad vascular de la mácula podría reflejar cambios microvasculares cerebrales.

Tabla 1: Continuación

Estudio Año	Diseño	Participantes (n)	Participantes (edad)	Tipos de Participantes (edad)	Test Cognitivos	Biomarcadores en sangre/LCR	Pruebas y variables de Neuroimagen	Prueba Oftalmológica	Variables Oftalmológicas	Resultados	Conclusiones
Yoon et al., 2019	Estudio Transversal	n=16 EA (n=9) vs DCL (n=7)	EA (75.2) DCL (70.7)	No	MMSE	No	RM 3T	SD-OCT OCT-A	CFNR CCG-CPI FAZ Densidad y Perfusión Vascular	-Se encontró una correlación entre la reducción de la Densidad vascular ($\rho=0.56$; $p=0.028$) y de la Perfusión vascular ($\rho=-0.60$; $p=0.016$) con un incremento del volumen de VIL en los grupos DCL y EA.	Parámetros vasculares de la retina, podrían reflejar cambios en la microcirculación cerebral y por ende, alterar su volumen.
Alves et al., 2019	Estudio Transversal	n=40 EA (n=17) vs GC (n=23)	EA (66.4) GC (63.4)	ApoE4 LCR: A β 1-42 A β 1-42 A β 42/A β 40 pTau181	MMSE MocA CDR		RM 3T: ITD PET: [¹¹ C]-PIB	SD-OCT	mRT total y sus capas	-El espesor de las capas de la retina no discrimina entre ambos grupos. -Se halló una reducción de la DA en el grupo EA (alteración de WM por pérdida axonal) -Positiva correlación entre la FA de los tractos asociados al sistema visual y el espesor de la CNI, en el grupo EA (R=0.42; $p<0.05$).	La CNI podría reflejar la disfunción de los tractos de WM asociados al sistema visual en personas con EA.

Tabla 1: Continuación

Estudio	Diseño	Participantes (n)	Tipos de Participantes (edad)	Test Cognitivos	Biomarcadores en sangre/LCR	Pruebas y variables de Neuroimagen	Prueba Oftalmológica	Variables Oftalmológicas	Resultados	Conclusiones
Tao et al., 2019	Estudio Transversal	n=197 EA (n=73) vs DCL (n=51) vs GC (n=67)	EA (71.4) DCL (71.7) GC (68.9)	MMSE	No	RM 3T	SD-OCT	mRT total y sus capas pCFNR	-Descenso del espesor de CCG macular y de pCFNR en el grupo EA y DCL comparado con GC. - Correlación entre el espesor de la retina y el volumen cerebral (p<0.05). Asociación entre el espesor interno perifoveal con el volumen del hipocampo (R=0.43; p<0.01) y de la corteza entorrinal (R=0.64; p<0.01).	El espesor de la capa interna de la retina podría ser un potencial biomarcador de EA
O'Brien et al., 2018	Estudio Transversal	EA preclínica (n=30) Aβ+ (n=14) vs Aβ- (n=16)	Aβ+ (73.5) Aβ- (75.4)	CDR	LCR: Aβ42	PET: [¹¹ C]-PiB ¹⁸ F-florbetapir	OCT-A	mRT total y sus capas FAZ Densidad Vascular	-No hubo cambios en la densidad vascular. - Un incremento de FAZ (p=0.002) y una reducción del espesor foveal interno (p=0.03) fue hallado en el grupo con biomarcadores + (PET/LCR).	Alteraciones microvasculares se presentan en tempranos estadios de la EA.

Tabla 1: Continuación

Estudio	Diseño	Participantes (n)	Tipos de Participantes (edad)	Test Cognitivos	Biomarcadores en sangre/LCR	Pruebas y variables de Neuroimagen	Prueba Oftalmológica	Variables Oftalmológicas	Resultados	Conclusiones
Santos et al., 2018	Estudio Longitudinal (27 meses)	EA (n=56) Aβ+ (n=15) vs Aβ- (n=41)	Aβ+ (68.3) Aβ- (64.6)	MMSE MAC-Q GMLT ISLT	ApoE 4	PET: ¹⁸ F-florbetapir	SD-OCT	mRT total y sus capas pCFNR	-Al inicio, no se encontraron diferencias entre los grupos, pero tras 27 meses, evidenció una reducción del volumen de mCFNR, CNE y CPI en el grupo Aβ+ con respecto al grupo Aβ-. -Tras 27 meses, sólo la reducción del volumen de mCFNR fue relacionado linealmente con el depósito de Aβ (p=0.017), tras el ajuste de los efectos de la edad.	La alteración de la mCFNR, la cual está relacionado con la carga Aβ, es el cambio más temprano detectable asociado a la EA.
Golzan et al., 2017	Estudio Transversal	n= 101 EA (n=28) vs EA (80) Preclínica (n=23) vs GC (n=50)	EA (70) EA Preclínica (80) GC (79)	MAC-Q MoCA	No	RM PET: ¹⁸ F-florbetaben	SD-OCT OCT-A	CCG pCFNR Parámetros vasculares de la retina	-En el grupo EA, el espesor de la CCG fue más reducida, pero sin asociación con el depósito Aβ. -Correlación entre la amplitud de la pulsatilidad vascular de la retina y la carga Aβ cortical. Las amplitudes arteriales estaban incrementadas (R=0.33; p<0.01) mientras que las venosas reducidas (R=0.4; p<0.001).	La correlación entre los cambios vasculares de la retina y las placas Aβ apoya la posibilidad de un componente vascular en EA.

Tabla 1: Continuación

Estudio	Diseño	Participantes (n)	Tipos de Participantes (edad)	Test Cognitivos	Biomarcadores en sangre/LCR	Pruebas y variables de Neuroimagen	Prueba Oftalmológica	Variables Oftalmológicas	Resultados	Conclusiones
Snyder et al., 2016	Estudio Transversal	EA (n=63) Aβ+ (n=10) vs Aβ- (n=53)	Aβ+ (62.3) Aβ- (65.5)	MMSE MAC-Q GMLT ISLT DASS	ApoE4	PET: ¹⁸ F-florbetapir	SD-OCT FAF	mRT total y sus capas pCFNR Cuerpos de inclusión retinianos	-Tendencia al incremento del volumen de CPI en el grupo Aβ+ y, además, se correlaciona con el área de superficie de los cuerpos de inclusión retinianos. -En el grupo Aβ+, el área de superficie de los cuerpos de inclusión (identificados con FAF) fue relacionado con la acumulación de Aβ (p<0.05).	En la EA temprana, los cambios de la CPI, y su asociación con los cuerpos de inclusión de la retina, podrían ser el reflejo del depósito de amiloide en el neocórtex.
Liu et al., 2016	Estudio Transversal	n=180 EA (n=47) vs DCND (n=68) vs GC (n=65)	EA (75.2) DCND (69.7) GC (65)	MMSE CDR	No	RM 3T: ITD VBM	SD-OCT	CCG-CPI	-Se mostró baja integridad de WM y GMV en DCND y EA en comparación con el GC. -El grupo control, la reducción de CCG-CPI se asoció con una peor integridad de la WM y con una reducción de GMV, en diferentes regiones (p<0.005). Esta relación fue interrumpida en DCND y EA.	Posible relación fisiológica entre la retina y la degradación cerebral normal en el envejecimiento, la cual podría ser interrumpida por la EA.

Tabla 1: Continuación

Estudio	Diseño	Participantes	Tipos de Participantes	Test Cognitivos	Biomarcadores en sangre/LCR	Pruebas y variables de Neuroimagen	Prueba Oftalmológica	Variables Oftalmológicas	Resultados	Conclusiones
Byun et al., 2021	Estudio transversal	GC n=49 Aβ+ = 16 Aβ- = 33	Aβ+ (75.2) Aβ- (68.4)	CDR	No	PET: [11C]-PIB RM	SS-OCT F-ERG	mRT total y sus capas Grosor de CCG-CPI Grosor pCNFR Parámetros funcionales: tiempo y amplitud F1	- Participantes Aβ+ presentaron reducción del grosor macular nasal interno (p=0.007) y del grosor de CFNR (cuadrante inferior, p=0.003). - Tiempo implícito prolongado en F-ERG de los participantes Aβ+ (p=0.002). - La neurodegeneración relacionada con EA se relaciona con el grosor de CCG-CPI (R=0.41; p=0.005)	Adultos cognitivamente sanos con depósito cerebral de Aβ presentan cambios estructurales y funcionales en la retina. Los biomarcadores retinianos podrían usarse como herramienta de screening para la detección temprana de EA.

Aβ: beta amiloide; ACP: Atrofia Cortical Posterior; ADAS-cog: Escala de Evaluación de la enfermedad de Alzheimer-subescala cognitiva; ApoE: Apolipoproteína E4; CCG: Complejo de Células Ganglionares; CDR: Clasificación Clínica de la Demencia; CDT: Test del reloj (clock-drawing test); CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas; CNE: Capa Nuclear Externa; CNI: Capa Nuclear Interna; CPI: Capa Plexiforme Interna; DA: Difusividad Axial; DASS: Escala de Depresión, Ansiedad y Estrés; DCL: Deterioro Cognitivo Leve; DCND: Deterioro Cognitivo sin Demencia; DCS: Deterioro Cognitivo Subjetivo; DCVS: Deterioro Cognitivo Vascular Subcortical; EA: Enfermedad de Alzheimer; EAP: Enfermedad de Alzheimer de Inicio Precoz; EDI-OCT: OCT con Profundidad Mejorada (Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography); EP: Enfermedad de Parkinson; FAF: autofluorescencia de fondo de ojo; FAZ: Zona Vasacular Foveal; F-ERG: Electrorretinograma-flash; GC: Grupo Control; GMLT: Groton Maze Learning Test; GMV: Volumen de Sustancia Gris (Grey Matter Volume); HAM-A: Escala de Ansiedad de Hamilton (Hamilton Anxiety Rating Scale); HAM-D: Escala de Depresión de Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale); HVLT-R: Test de Aprendizaje Verbal Hopkins versión Revisada; ISLT: International Shopping List Task; ITD: Imágenes con Tensor de Difusión; K-MMSE: versión coreana del MMSE; LCR: Líquido Cefalorraquídeo; MAC-Q: Cuestionario de Quejas de Memoria (memory complaints questionnaire); mCFNR: capa de fibras nerviosas retinianas de la mácula; MMSE: Mini-Mental State Examination; MocA: Evaluación Cognitiva de Montreal; mRT: Espesor de retina en la macula (Macular Retinal Thickness); OCT-A: Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica; pCFNR: capa de fibras nerviosas retinianas peripapilares; PET: Tomografía por Emisión de Positrones; PEV: Potencial Evocado Visual; RM: Resonancia Magnética; SAS: Escala de autoevaluación de Ansiedad; SDS: Escala de autoevaluación de Depresión; SD-OCT: Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral; SS-OCT: Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio de Barrido; T: Tesla; TC: Tomografía Computarizada; TMT: Test del Trazo (Trail Making Test); VBM: Morfometría Basada en Vóxel (Voxel-based morphometry); VCT: Volumen Cerebral Total; VIL: Ventrículo Inferolateral; V1: Corteza Visual Primaria; WM: Sustancia Blanca (White Matter); WMS-IV: Escala de memoria de Wechsler cuarta edición; ZE-EPR: Zona Elipsoide-Epitelio Pigmentario de la retina; [11C]-PIB: Compuesto B de Pittsburgh (Carbono 11).

4.2 Estudio clínico

Se reclutaron 37 participantes inicialmente, de los cuales 5 perdieron el seguimiento. La población final analizada fue de 32 participantes y un total de 64 ojos. En el grupo de controles sanos (CS) se incluyeron 14 participantes (28 ojos), en el grupo de DCL se incluyeron 9 pacientes (18 ojos) y en el grupo de EA se incluyeron 9 pacientes (18 ojos). El 50% de los participantes eran hombres.

En la tabla 2 presentamos las características demográficas de cada grupo así como los datos relativos al grosor de la CFNR peripapilar en cada grupo y en los diferentes cuadrantes y los parámetros estadísticos correspondientes.

Tabla 2

Características demográficas y datos relativos al grosor de CFNR según grado de deterioro cognitivo

Variables	Grupo CS	Grupo DCL	Grupo EA	Valor p para tendencia lineal ^a	Eta parcial al cuadrado (η^2)
Edad (años)	63.3 (60.1-66.5)	76.3 (72.3-80.3)	73.3 (69.3-77.3)	< 0.003	0.521 ^c
Sexo hombre/mujer (%)	8/6 (57.1/42.9)	3/6 (33.3/66.7)	5/4 (55.6/44.4)	0.497 ^b	-
Grosor de CFNR peripapilar (μm)					
Superior OD	112.6 (104.7-120.6)	109.8 (99.2-120.3)	103.0 (92.4-113.6)	0.152	0.077 ^d
Superior OI	116.6 (109.6-123.7)	104.1 (94.2-114.1)	112.7 (101.9-123.4)	0.190	0.157 ^c
Superior AO	114.6 (109.4-119.8)	107.1 (100.0-114.2)	107.1 (99.8-114.5)	0.046	0.073 ^d
Inferior OD	121.6 (113.0-130.1)	122.4 (111.1-133.7)	116.1 (104.8-127.4)	0.831	0.029 ^e
Inferior OI	124.4 (113.2-135.5)	113.9 (98.1-129.7)	113.7 (96.6-130.7)	0.280	0.071 ^d
Inferior AO	123.0 (116.3-129.6)	118.4 (109.3-127.5)	115.1 (105.6-124.5)	0.264	0.036 ^e
Nasal OD	65.9 (59.3-72.5)	76.8 (68.0-85.5)	78.3 (69.5-87.0)	0.014	0.206 ^c
Nasal OI	69.9 (62.8-77.0)	72.6 (62.5-82.6)	73.2 (62.3-84.0)	0.765	0.015 ^e
Nasal AO	67.9 (63.2-72.5)	74.8 (68.5-81.1)	76.1 (69.5-82.6)	0.048	0.091 ^d
Temporal OD	66.6 (60.6-72.7)	68.4 (60.4-76.4)	59.6 (51.6-67.6)	0.152	0.098 ^d
Temporal OI	64.1 (58.1-70.0)	60.6 (52.1-69.0)	58.2 (49.0-67.3)	0.107	0.054 ^d
Temporal AO	65.4 (61.2-69.5)	64.7 (59.1-70.4)	59.0 (53.2-64.8)	0.031	0.059 ^d
Valor medio OD	91.7 (87.8-96.6)	94.4 (87.9-100.9)	89.5 (83.0-96.0)	0.363	0.042 ^e
Valor medio OI	93.7 (88.5-99.0)	87.6 (80.1-95.0)	88.8 (80.8-96.9)	0.250	0.090 ^d
Valor medio AO	92.7 (89.2-96.2)	91.2 (86.4-96.0)	89.2 (84.3-94.1)	0.916	0.025 ^e

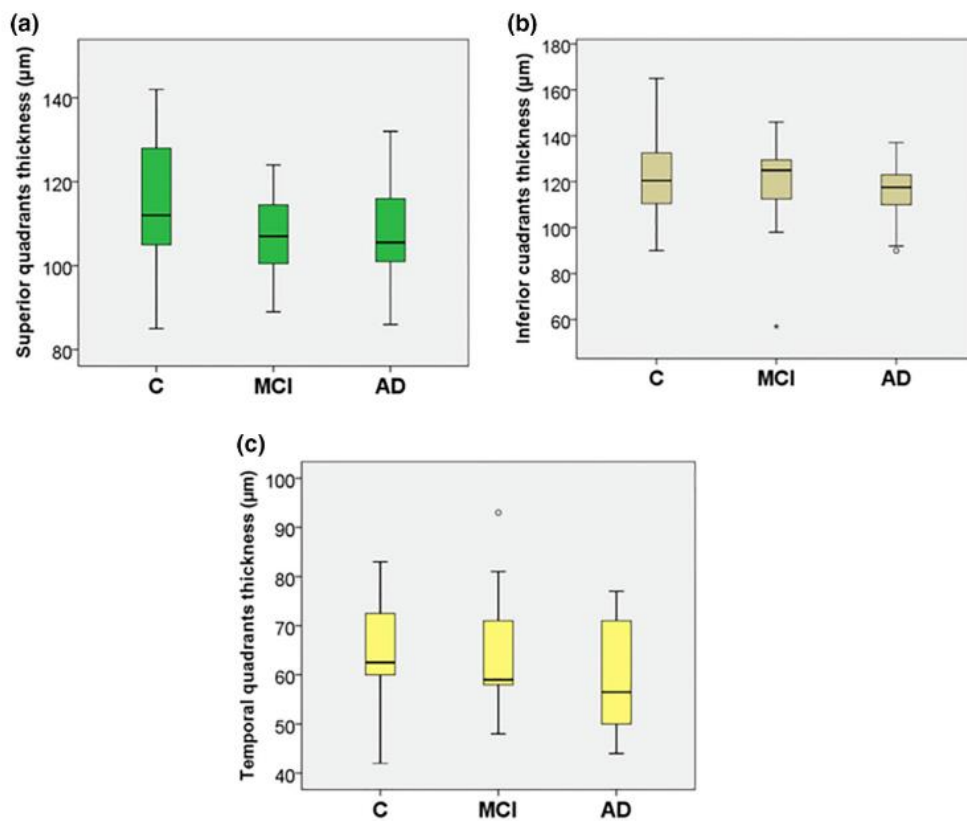
OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; AO: ambos ojos. Valores en negrita indican significación estadística. a: test de Jonckheere-Terpstra; b: test de Chi-cuadrado; c: gran tamaño del efecto; d: mediano tamaño del efecto; e: pequeño tamaño del efecto

4.2.1 Grosor de CFNR: desglose por cuadrantes retinianos

En los cuadrantes superiores del ojo, el grosor de CFNR estuvo sujeto a un tamaño del efecto grande en el ojo izquierdo (OI; $\eta^2 = 0.157$) y a un tamaño del efecto mediano en el ojo derecho (OD; $\eta^2 = 0.077$) y en ambos ojos (AO; $\eta^2 = 0.073$). En los cuadrantes nasales, apareció un tamaño del efecto grande en el ojo derecho ($\eta^2 = 0.206$) y un tamaño del efecto mediano en ambos ojos ($\eta^2 = 0.091$). En los cuadrantes temporales del ojo, el tamaño del efecto fue mediano tanto en el ojo derecho ($\eta^2 = 0.098$) como en el izquierdo ($\eta^2 = 0.054$) y en ambos ($\eta^2 = 0.059$). Por último, en los cuadrantes inferiores el tamaño del efecto fue mediano en el ojo izquierdo ($\eta^2 = 0.071$). Además, el tamaño del efecto fue mediano para el conjunto de los valores del ojo izquierdo ($\eta^2 = 0.090$). Para el resto de cuadrantes retinianos, el tamaño del efecto encontrado fue pequeño. Se presentan los datos en la Figura 16.

Figura 16

Grosor de CFNR en diferentes cuadrantes oculares según el grado de deterioro cognitivo



Gráficos de cajas y bigotes representando el grosor de la CFNR expresado en μm en los diferentes cuadrantes oculares según el grado de deterioro cognitivo. A: cuadrantes superiores. B: cuadrantes inferiores. C: cuadrantes temporales. C: Controles sanos. MCI: Deterioro cognitivo ligero. AD: Enfermedad de Alzheimer. Fuente: (Carazo Barrios et al., 2021).

Por otro lado, el grosor de CFNR disminuyó progresivamente en relación con la severidad del deterioro cognitivo, siendo este adelgazamiento estadísticamente significativo en los cuadrantes superiores ($p < 0.046$) y temporales ($p < 0.031$) de ambos ojos. Además, llamativamente, el grosor de CFNR aumentó significativamente conforme más severo era el deterioro cognitivo en el cuadrante nasal del ojo derecho ($p < 0.014$) y de ambos ojos ($p < 0.048$).

4.2.2 Test neuropsicológicos

La puntuación obtenida en el MMSE formó parte de los criterios de inclusión y fue, de forma indirecta, empleada para clasificar a los pacientes en el grupo DCL o EA. Así, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones del test MMSE entre los grupos DCL y EA ($p = 0.019$). El resto de test neuropsicológicos realizados mostraron una tendencia hacia puntuaciones más bajas conforme más avanzado era el grado de deterioro, siendo más bajas en el grupo EA que en el grupo DCL, si bien las diferencias encontradas no alcanzaron la significación estadística ($p > 0.05$).

4.2.3 Correlación entre variables oftalmológicas, test neuropsicológicos, lesiones de sustancia blanca y atrofia hipocampal

Se encontraron algunos valores de correlación estadísticamente significativa entre las variables oftalmológicas, test neuropsicológicos y variables de neuroimagen; sin embargo, la significación de las diferencias encontradas fue menor de lo esperado, probablemente por el reducido tamaño muestral. La puntuación en el test del reloj y la atrofia hipocampal mostraron una correlación significativa (hipocampo izquierdo: $r = -0.469$, $p = 0.049$; hipocampo derecho: $r = -0.473$, $p = 0.048$), dato que se comprende fácilmente ya que el empeoramiento progresivo en las puntuaciones del test del reloj refleja un empeoramiento cognitivo progresivo que se ve plasmado en el deterioro estructural del cerebro, expresado de forma específica como atrofia hipocampal. No encontramos correlación entre las variables relativas al espesor de la retina y los distintos dominios cognitivos evaluados en la exploración neuropsicológica. Tampoco encontramos diferencias significativas en la carga de LSB o en la atrofia hipocampal entre el grupo DCL y EA ($p > 0.05$) (Tabla 3).

Tabla 3

Carga de LSB y atrofia hipocampal medidas por la escala visual de Scheltens, en relación con el grado de deterioro cognitivo

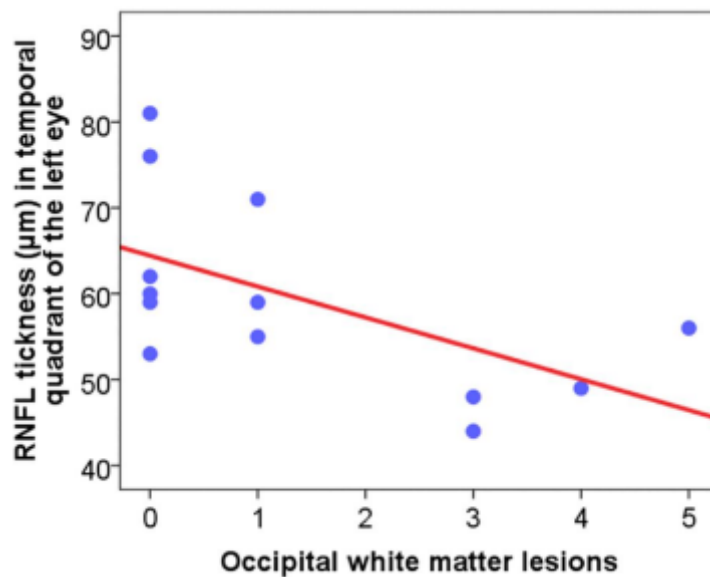
Variables		DCL (n=9)	EA (n=9)	Valor p
Edad		76.3 ± 1.7	73.3 ± 7.0	0.212
Sexo mujer/hombre (%)		3/6 (33.3%/66.7%)	5/4 (55.6%/44.4%)	-
Variables RM cerebral				
LSB periventriculares	Occipitales	1.2 ± 0.8	0.6 ± 0.8	0.174
	Frontales	1.3 ± 0.5	1.3 ± 0.8	0.771
	Laterales	0.7 ± 0.4	1.3 ± 0.7	0.061
	Totales	3.3 ± 1.4	3.3 ± 2	0.893
LSB	Frontales	1.5 ± 1.2	0.8 ± 0.9	0.234
	Parietales	3.0 ± 1.8	2.7 ± 1.8	0.846
	Occipitales	0.8 ± 1.2	1.4 ± 2.0	0.697
	Temporales	0.1 ± 0.3	0.4 ± 0.5	0.125
	Totales	5.5 ± 2.6	5.5 ± 4.1	0.823
LSB ganglios basales		1.4 ± 2.3	2.1 ± 2.0	0.409
LSB infratentoriales		0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.5	1
LSB totales		10.6 ± 3.4	11.3 ± 6.8	0.69
Atrofia hipocampo izquierdo		1.8 ± 0.6	2.0 ± 1.3	0.853
Atrofia hipocampo derecho		2.0 ± 0.71	2.0 ± 1.3	1

Se muestran los valores medios ± desviación estándar de las variables obtenidas de la RM cerebral, según las escalas de Scheltens en los pacientes del grupo DCL y EA, así como valores p del test U de Mann-Whitney. DCL: Deterioro cognitivo ligero; EA: Enfermedad de Alzheimer; RM: resonancia magnética; LSB: lesiones de sustancia blanca.

Finalmente, se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la carga de LSB en el lóbulo occipital y el grosor de CFNR en el cuadrante temporal del ojo izquierdo ($r = -0.579$, $p = 0.038$; ver Figura 17). Esta correlación no fue estadísticamente significativa para el ojo derecho ($r = -0.275$, $p = 0.303$). Además, la diferencia entre ambas correlaciones tampoco fue estadísticamente significativa ($p < 0.300$).

Figura 17

Grosor de CFNR en el cuadrante temporal del ojo izquierdo en relación con carga de LSB occipitales



Correlación entre el grosor de CFNR expresado en μm en el cuadrante temporal del ojo izquierdo, con la carga de LSB occipitales medidas por medio de la escala visual de Scheltens. RNFL: CFNR. Fuente: (Carazo Barrios et al., 2021)

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Motivados por la búsqueda de un biomarcador accesible y no invasivo que permitiese adelantarnos en mayor o menor medida al inicio de los síntomas de la EA y así permitir un diagnóstico y tratamiento precoz, realizamos un estudio cuya finalidad fue correlacionar los parámetros estructurales obtenidos de la retina con el estado cognitivo y la presencia de marcadores estructurales de neurodegeneración en el cerebro de pacientes con EA y DCL. En los últimos años, este campo ha suscitado un interés creciente y el cuerpo de evidencia disponible al respecto se ha visto enriquecido. Los datos disponibles parecen apuntar a que el grosor de la CFNR podría ser un parámetro válido y accesible como marcador precoz del deterioro cognitivo, pero quedan aún cuestiones por resolver, a las que intentaremos dar respuesta y presentar la evidencia disponible más reciente al respecto a lo largo de la siguiente discusión.

5.1. Variables oftalmológicas y estado cognitivo

Nuestros datos mostraron un adelgazamiento significativo de la CFNR en pacientes con EA y DCL comparados con controles cognitivamente sanos. Este adelgazamiento se produce sobre todo en los cuadrantes superior y temporal y es directamente proporcional al grado de deterioro cognitivo. Una posible explicación inicial a estos hallazgos, orientada desde el punto de vista anatomopatológico o celular, sería que el proceso de neurodegeneración en la EA podría afectar no sólo al cerebro sino a la retina, causando una pérdida retrógrada de fibras nerviosas retinianas. Existen varios estudios histopatológicos que apuntan en este sentido (Hinton et al., 1986; Asanad et al., 2019), mostrando una pérdida de células ganglionares de la retina y una degeneración del nervio óptico en pacientes con EA. También podrían ser importantes estructuras como el núcleo basal de Meynert, que se degenera de forma temprana en la EA y además juega un papel clave en la función visual (Lad et al., 2018).

5.1.1 Reducción global de CFNR

Existe un cuerpo de evidencia considerable y creciente que apunta en el mismo sentido que nuestros datos. Realizamos una revisión sistemática en la que incluimos los principales trabajos que apuntan en este sentido, cuyos resultados pueden consultarse en la Tabla 1. Thomson et al. (2015) realizaron un metaanálisis de 17 estudios en el que encontraron una reducción significativa en el grosor medio de la CFNR y en el grosor de todos los cuadrantes en pacientes con EA (n=702) comparado con controles sanos (n=790). Existe también un estudio longitudinal de seguimiento (Kim et al., 2022), en el cual tras un periodo de entre 4 y 6 años se

aprecia un adelgazamiento de la CFNR en aquellos participantes que presentaron un mayor grado de deterioro cognitivo; si bien es importante señalar que se trataba de participantes cognitivamente sanos extraídos de cohortes poblacionales. Estos datos son prometedores y permitirían orientar los estudios futuros, en el sentido de elaborar cohortes prospectivas y de seguimiento para así determinar el valor longitudinal del grosor de la CFNR en pacientes con deterioro cognitivo.

Además, disponemos de dos revisiones sistemáticas recientes que continúan contribuyendo a esta evidencia creciente. En la primera de ellas, relativamente reciente (Song et al., 2021), se incluyeron 71 estudios, y viene a afianzar el conocimiento ya disponible que orienta hacia que efectivamente la CFNR experimenta un adelgazamiento progresivo que se relaciona con el deterioro cognitivo. Hacen énfasis en que el grosor retiniano debe considerarse un marcador no específico de enfermedad neurodegenerativa, ya que aparece adelgazada no sólo en la EA sino en otros tipos de demencia. Con respecto a si este adelgazamiento predomina en algún cuadrante retiniano específico, indican que efectivamente los cuadrantes superiores parecen estar más afectados, pero los resultados son excesivamente variables y poco reproducibles y las muestras no son suficientemente extensas, y por tanto concluyen que se necesita más evidencia para llegar a un consenso en este sentido; ampliaremos la información a este respecto en el siguiente epígrafe. También informaron sobre una mayor carga de alteraciones vasculares en OCT-A en relación con un mayor grado de deterioro cognitivo. Inciden en que estos hallazgos constituyen aún evidencia de carácter preliminar, y que son necesarios estudios más extensos, con poblaciones y criterios de inclusión más homogéneos, tamaños muestrales más grandes y carácter prospectivo y longitudinal con un seguimiento más prolongado para establecer la sensibilidad y especificidad de los parámetros oftalmológicos como herramientas de diagnóstico precoz de EA. Existe también una revisión de revisiones muy reciente al respecto (Costanzo et al., 2022), que se centra en analizar la utilidad, sensibilidad y especificidad de los biomarcadores oculares en el diagnóstico de la EA. A pesar de las dificultades metodológicas, derivadas de que estos parámetros estadísticos en general no se informaron en los estudios disponibles, consiguieron calcular de forma aproximada dichos parámetros, y estimaron que el área bajo la curva de la CFNR para el diagnóstico precoz de la EA fue de 0.70, y la sensibilidad y especificidad del 64.4%. Los parámetros vasculares de la retina mostraron menor fortaleza diagnóstica y datos más dispersos, y por tanto no los incluyeron en el análisis. Aportan además varias indicaciones para corregir estos sesgos metodológicos en estudios futuros, las cuales desgranamos en próximos epígrafes.

5.1.2 Variaciones regionales del grosor de CFNR

Sin embargo, si bien parece claro que la CFNR experimenta un adelgazamiento global en pacientes con EA y DCL, una cuestión que queda por aclarar es si este adelgazamiento es uniforme en todos los cuadrantes de la retina, y qué implicaciones podría tener esta variabilidad regional. La evidencia disponible acerca del grosor de cada cuadrante es algo más heterogénea. La mayoría de estudios mostraron diferencias estadísticamente significativas en el grosor de los cuadrantes superior e inferior, pero el número de estudios que detectaron diferencias en los cuadrantes temporal y nasal fue menor. Un metaanálisis realizado por Wang et al. (2015) contempló seis estudios de alta calidad metodológica, con lo que la heterogeneidad pudo reducirse a niveles no significativos. Compararon pacientes con EA y DCL con controles sanos, encontrando una reducción significativa en el grosor de la CFNR de los cuadrantes superior e inferior, si bien los grosores de los cuadrantes temporal y nasal no mostraron diferencias significativas. En nuestro trabajo, el grosor de los cuadrantes superiores y temporales en ambos ojos fue significativamente menor en pacientes con EA y DCL, en línea con la evidencia previa. Además, nuestros datos arrojaron un resultado llamativo: el grosor de la CFNR en el cuadrante nasal aumentó significativamente conforme avanzaba el grado de deterioro cognitivo. Si bien hay algunos trabajos que apuntan a que el cuadrante nasal podría presentar grosores menores (Sánchez et al., 2020), la mayoría de trabajos no encontraron resultados concluyentes en este cuadrante en particular (García Martín et al., 2014; Gharbiya et al., 2014; Larrosa et al., 2014; Almeida et al., 2019; Kim et al., 2019). No encontramos posible explicación a este dato paradójico, más allá de que el adelgazamiento de la CFNR podría no ser lineal ni uniforme.

En resumen, si bien la evidencia es limitada, parece apuntar a que los cuadrantes de la retina experimentan un adelgazamiento desigual. A pesar de la elevada heterogeneidad y variabilidad encontrada en los estudios, la mayoría encontraron reducciones significativas en el grosor de todos los cuadrantes aunque siendo ésta más marcada en los cuadrantes superiores (Cunha et al., 2016).

5.2 Variables oftalmológicas y neuroimagen

En nuestro trabajo, centramos el análisis en dos marcadores de neuroimagen: la atrofia hipocampal y la carga de LSB. Encontramos una correlación significativa entre una mayor presencia de lesiones de sustancia blanca en el lóbulo occipital y un menor grosor de CFNR en los cuadrantes temporales del ojo izquierdo.

La relación entre las alteraciones estructurales y funcionales en la neuroimagen y las variables oftalmológicas es un punto menos explorado en la literatura. Vamos a analizar los principales trabajos que se han centrado en este campo. Todos ellos presentaron pacientes con EA y pacientes con otras condiciones como DCL o EP, y un grupo control. Entre ellos, algunos presentaron únicamente imágenes de RM cerebral, otros imágenes de PET, otros de PET combinado con tomografía computarizada (TC), o una combinación de todos ellos. Resulta notable esta falta de homogeneidad en los estudios publicados hasta la fecha, no sólo en las técnicas de imagen sino en los protocolos de obtención y análisis. Desde el punto de vista oftalmológico, la TCO fue la prueba más empleada para estudiar la relación con las alteraciones estructurales de la retina, pero se emplearon otras variables oftalmológicas estudiadas a través de TCO con angiografía, autofluorescencia de fondo de ojo (FAF), potenciales evocados visuales (PEV) o electroretinografía (ERG). Profundizaremos más en estas técnicas oftalmológicas complementarias en los siguientes epígrafes.

El estudio de mayor tamaño en este sentido es el estudio Rotterdam (Mutlu et al., 2017), que incluyó 2124 participantes y analizó la relación entre el grosor de CFNR y otras capas retinianas con varios parámetros obtenidos por medio de análisis automatizado de RM cerebral. Este estudio no mostró una correlación significativa entre un menor grosor de CFNR y una mayor carga de lesiones de sustancia blanca, si bien encontraron una relación entre un menor grosor de CFNR y una peor microestructura de la sustancia blanca, definiendo este parámetro a través de variables obtenidas por medio de imágenes de RM con tensor de difusión (ITD), específicamente la anisotropía fraccional (AF) y la difusividad axial (DA), sugiriendo que el grosor de CFNR podría reflejar los cambios en sustancia blanca antes de que puedan ser detectados por medio de RM cerebral.

5.2.1 Variaciones regionales del volumen cerebral: neocórtex

Existen algunos datos que apuntan a que el volumen cerebral podría estar especialmente reducido en ciertas regiones del neocórtex cerebral. En un estudio transversal, Ong et al. (2015) emplearon análisis automatizado de RM cerebral para estudiar la sustancia blanca y gris en cada lóbulo cerebral y relacionarla con el grosor de CFNR y el grosor de la capa de células ganglionares. Observaron que un menor volumen de sustancia gris temporal y occipital se correlacionó significativamente con un adelgazamiento de la CFNR. Jorge et al. (2020) emplearon la RM cerebral y el PET-PiB, y encontraron una correlación entre el grosor de la capa plexiforme interna de la retina y el córtex visual primario (V1) localizado en el lóbulo

occipital, que mostró una carga de depósito amiloide mayor. En nuestro trabajo también se halló una relación entre el grosor de CFNR macular y la presencia de LSB en el lóbulo occipital. Alves et al. (2019) emplearon RM con ITD y mostraron una relación entre los tractos visuales ubicados en la sustancia blanca profunda de los lóbulos parietal y occipital y el grosor de la retina. Mutlu et al. (2018), en su trabajo de base poblacional con participantes extraídos de la cohorte del estudio Rotterdam, realizaron un análisis de morfometría de vóxeles y encontraron una relación con una disminución del volumen cerebral en el córtex visual primario así como con una peor microestructura de la sustancia blanca en regiones asociativas de las radiaciones ópticas. Podemos ver, por tanto, una tendencia en varios trabajos a encontrar un adelgazamiento de la CFNR relacionado con un menor volumen cerebral en la sustancia gris temporal y occipital y en tractos de sustancia blanca subyacente. Una posible explicación a este hallazgo es que el córtex visual asociativo, localizado en el lóbulo temporal inferior y en el occipital, es particularmente vulnerable al depósito de ovillos neurofibrilares y placas de amiloide, el cual podría interrumpir las conexiones neurales en los tractos visuales y provocar una degeneración neuronal retrógrada hasta el nervio óptico, causando así el adelgazamiento de CFNR. Existe también un trabajo que corrobora estos hallazgos desde un punto de vista inverso: Méndez-Gómez et al. (2018) describen una asociación entre un aumento del grosor de la CFNR y mejores parámetros en las variables de RM con tensor de difusión en regiones pertenecientes a las vías visuales.

Por otra parte, la región parietal fue de interés en el estudio de Den Haan, Janssen et al. (2017), donde se encontró una relación entre el grosor macular y la presencia de atrofia parietal y atrofia cortical global. En otro estudio (Den Haan, Csinscik et al., 2019), el mismo autor no encontró diferencias en el grosor de CFNR y el grosor macular cuando se compararon pacientes con EA y pacientes con atrofia cortical posterior. En otro trabajo (Den Haan, Van de Kreeke et al., 2019) también de este autor se encontró una correlación inversa entre la tortuosidad de las venas maculares y la presencia de LSB medidas por la escala de Fazekas, si bien los parámetros de vasculatura retiniana no sirvieron para discriminar entre personas con estado cognitivo normal y pacientes con EA.

Por otro lado, el trabajo de Liu et al. (2016) aporta datos en otro sentido: emplearon también DTI y mostraron que el adelgazamiento del complejo de células ganglionares-capax plexiforme interna (CCG-CPI) se asoció con un menor volumen de sustancia gris y con una disrupción de la microestructura de la sustancia blanca, aunque esta asociación sólo se encontró en personas sin alteraciones cognitivas.

5.2.2. Variaciones regionales del volumen cerebral: sistema límbico e hipocampo

Si, como hemos analizado, puede existir una cierta predilección regional por la atrofia en áreas neocorticales especialmente implicadas en la EA, no sorprende que pueda existir también una mayor atrofia en áreas del paleocórtex muy relacionadas con la neurodegeneración en la EA, como son el hipocampo, el córtex entorrinal y el córtex cingulado. En este sentido, encontramos varios trabajos que aportan datos. Zhao et al. (2021) encontraron una relación entre el grosor retiniano perifoveal y el volumen cerebral total en pacientes con EA y DCL, así como con el volumen del córtex entorrinal y del hipocampo. De forma muy similar, Tao et al. (2019) encontraron también una asociación entre el grosor perifoveal de la retina y la atrofia del hipocampo y del córtex entorrinal. Los mismos autores encontraron una relación entre el volumen hipocampal, el grosor de CFNR macular y la amplitud P100 detectada en potenciales evocados visuales (Zhao et al., 2021). Shi et al. (2020) analizaron la relación entre el estado cognitivo, el grosor de CFNR y el volumen cerebral por medio de RM de 3T, y encontraron una asociación significativa entre el adelgazamiento de CFNR en cuadrantes temporales de la retina y la reducción del volumen del hipocampo, así como entre los cuadrantes inferiores de la retina y la reducción del volumen cortical occipital y del giro lingual. Existe otro trabajo de carácter longitudinal (Shi et al., 2019), que analizó el grosor de CFNR y los volúmenes de las estructuras cerebrales por medio de RM cerebral de 3 Tesla, al inicio del estudio y 12 meses después, en 50 pacientes mayores de 50 años con función cognitiva normal. El adelgazamiento de CFNR mostró una correlación inversa con la reducción del volumen en el córtex cingulado central en un periodo de 12 meses. Este sorprendente resultado apoya la asociación entre el grosor de CFNR y la estructura cerebral, pero los mecanismos que pudieran explicar esta asociación inversa permanecen sin explicación.

5.2.3. Atrofia cerebral global

Por último, en varios de estos trabajos se informa también una relación estadísticamente significativa entre el adelgazamiento de CFNR, el deterioro cognitivo y la atrofia cerebral global. Uchida et al. (2020) analizó el volumen cerebral total, encontrando una correlación entre dicho volumen y el volumen del segmento externo de los fotorreceptores, pero no se encontró diferencia entre los grupos (EA, enfermedad de Parkinson y controles sanos). Otros autores como Den Haan, Verbraak et al. (2017) y Tao et al. (2019) informaron también de una relación estadísticamente significativa entre el adelgazamiento de CFNR y la atrofia cerebral global. El trabajo más reciente en este sentido (Mathew et al., 2023) informó de una relación

directa y significativa entre un adelgazamiento de la CFNR y un menor volumen cerebral total, hipocampal, temporal, amigdalario y occipital. Sin embargo, se trató de un estudio con un tamaño muestral muy reducido y principalmente a expensas de pacientes con quejas subjetivas de memoria. Quedaría por esclarecer cómo se correlaciona esta atrofia cerebral global con otras variables del análisis así como con variables externas no consideradas hasta ahora, como puede ser el tiempo de evolución del deterioro cognitivo dentro del grupo de pacientes con EA establecida, los factores de riesgo vascular, etc.

5.3 Variables neuropsicológicas

La relación entre las variables oftalmológicas, variables de neuroimagen y datos relativos al diagnóstico neuropsicológico se hace aún más difícil que los análisis establecidos hasta ahora, ya que en la inmensa mayoría de los estudios la evaluación neuropsicológica es breve o descansa sobre test multidominio, o bien sobre test no específicamente centrados en la medición de las alteraciones de memoria, que son el signo neuropsicológico más prominente del DCL amnésico y de la EA.

Sin embargo, sí existen algunos trabajos que proporcionan información neuropsicológica más extensa. En nuestro trabajo, encontramos una correlación significativa entre un mayor grado de atrofia hipocampal y una menor puntuación en el test del reloj, es decir, una peor capacidad cognitiva. Este hallazgo había sido descrito previamente empleando análisis automatizados de RM cerebral (Seidl et al., 2012). Existe otro estudio que analizó la relación entre la puntuación en el test del reloj y el flujo sanguíneo cerebral en controles cognitivamente sanos, pacientes con DCL y con EA, empleando tomografía por emisión de fotón único; mostró que los pacientes con puntuaciones menores en el test del reloj presentaron un menor flujo sanguíneo a ambos hipocampos (Takahashi et al., 2008). Otro estudio (Mammadova et al., 2020) mostró que el grosor de la CFNR se redujo en paralelo con el declive de la función cognitiva, sobre todo en dominios como la memoria de trabajo, la velocidad psicomotora y la función ejecutiva, que se cuantificaron por medio de una evaluación neuropsicológica extensa en controles cognitivamente sanos. Otro trabajo que incluyó 96 participantes (Lian et al., 2021) informó también de un adelgazamiento progresivo de la CFNR en relación con el grado de deterioro cognitivo, y para ello realizaron un estudio neuropsicológico exhaustivo que incluyó el MMSE, test de fluencia verbal FAS, el TMT, el test de Stroop, las escalas de ansiedad y depresión de Hamilton, y otras medidas específicas de cada dominio neuropsicológico. Encontraron que el adelgazamiento de la CFNR se relacionó de forma estadísticamente significativa con el

deterioro cognitivo global, la memoria visual, la fluencia verbal, la atención y la función ejecutiva. En un estudio ya comentado (Mutlu et al., 2018) que concluyó que un adelgazamiento del complejo CG-CPI se asociaba con la presencia de demencia, y una CFNR más delgada de forma basal se asociaba también con un riesgo mayor de desarrollar demencia. La evaluación neuropsicológica en este trabajo se basó en el MMSE, test de fluencia verbal (FAS), test de aprendizaje de palabras (RAVLT), test de Stroop y test SMDT.

En síntesis, encontramos en algunos de los estudios datos relativos a los dominios cognitivos específicos que podrían relacionarse de forma más importante con las variables oftalmológicas y de neuroimagen, pero se trata de datos dispersos y aún de poca fortaleza como para poder extraer conclusiones. Nuestro trabajo cuenta con un valor diferenciador importante, y es la extensión y exhaustividad del examen cognitivo realizado, el cual abarcó los dominios cognitivos más importantes y se centró en la memoria, afectada especialmente en la EA.

5.4 Líneas futuras

En primer lugar, una lectura atenta de los trabajos analizados hasta ahora proporciona una perspectiva global sobre los problemas metodológicos que se han encontrado en los mismos, los cuales han quedado patentes en varias revisiones sistemáticas y algún metaanálisis publicados recientemente. Abordar estos problemas metodológicos en futuros trabajos permitirá obtener evidencia cada vez más sólida; por tanto, algunas recomendaciones para aumentar la fortaleza diagnóstica de los parámetros oftalmológicos obtenidos por TCO en futuros trabajos podrían ser, entre otros, los siguientes:

- Centrar los esfuerzos en **aumentar el tamaño muestral** de los trabajos, ya que en muchos de los trabajos los hallazgos no han alcanzado la significación estadística probablemente a expensas de un bajo tamaño muestral.
- Realizar estudios de carácter **longitudinal**, con un **seguimiento** prospectivo que permitiría comprobar el progresivo adelgazamiento de la CFNR conforme avance o progrese el deterioro cognitivo en el mismo paciente, lo cual permitiría dimensionar la importancia de este parámetro oftalmológico dentro del continuo temporal del deterioro cognitivo.
- Determinar con precisión e informar de los **criterios diagnósticos** empleados para el diagnóstico de deterioro cognitivo, así como del **estadiaje** de la enfermedad en términos de severidad y del tiempo de evolución.

- Tratar de establecer un **diagnóstico basado en biomarcadores**, considerando la importancia creciente de los mismos en la práctica clínica habitual y la tendencia general que se está produciendo hacia un peso cada vez mayor de éstos en la tipificación y el diagnóstico del deterioro cognitivo.
- Intentar elaborar los grupos control con datos procedentes de registros poblacionales para así asegurar que los controles sanos incluyen personas con valores en todos los rangos de normalidad posibles de TCO, y manejar con precisión las posibles comorbilidades oftalmológicas con objeto de refinar lo máximo posible los datos obtenidos de la TCO.

5.4.1 Diagnóstico basado en biomarcadores

Dentro del diagnóstico basado en biomarcadores, ya se han publicado algunos trabajos en los que se han correlacionado los cambios retinianos y el depósito de A β cerebral medido por PET (López de Eguileta et al., 2019; López de Eguileta et al., 2020), si bien la mayoría emplean aún RM cerebral.

Analizamos siete trabajos que examinaban participantes con un estado cognitivo normal, pero que presentaban factores de riesgo para tener deterioro cognitivo, como tener parientes de primer grado con EA diagnosticada, la presencia de quejas subjetivas de memoria o la presencia de A β en LCR o PET empleando varios radiotrazadores ([¹¹C]-PiB, florbetaben, florbetapir y flutemetamol). De estos estudios, tres son longitudinales y muestran una relación entre el depósito de A β cerebral y diferentes alteraciones estructurales de la retina, como puede ser un adelgazamiento de CFNR (Santos et al., 2018), aumento del grosor macular en el anillo interno (Marquí et al., 2020), o una reducción menos significativa de esta región macular (Van de Kreeke et al., 2021) tras un periodo de seguimiento de 27, 24 y 22 meses, respectivamente. Van de Kreeke et al. presentan dos estudios transversales, en los que muestran una relación entre el depósito de A β cerebral medido por PET y el grosor del anillo interno de la mácula (Van de Kreeke et al., 2019) o la densidad vascular (Van de Kreeke et al., 2020); esta relación no fue estadísticamente significativa tras aplicarle las correcciones estadísticas oportunas. Esta asociación no significativa entre la densidad vascular de la mácula y el depósito de A β cerebral medido por PET ya había sido descrita en un estudio previo de O’Byrhim et al. (2018), que encontraron además un aumento en el grosor de la zona avascular foveal (FAZ) y un adelgazamiento del anillo interno de la fóvea en pacientes con presencia de biomarcadores compatibles con EA (PET/LCR). Finalmente, Snyder et al. (2016) emplearon FAF y detectaron

un aumento de la superficie de los cuerpos de inclusión retinianos en los pacientes con mayor depósito de A β en pacientes con EA preclínica. Algunos trabajos ya comentados cuentan con un seguimiento longitudinal y además emplean imágenes de PET cerebral para demostrar que la estructura retiniana está alterada incluso en la EA preclínica, siendo estas alteraciones detectables por TCO (Marquié et al., 2020; Santos et al., 2018; Van de Kreeke et al., 2021). Existen diferentes mecanismos que podrían explicar la relación entre los marcadores moleculares de A β y tau y las alteraciones retinianas. El depósito de A β y tau podría afectar a las vías visuales causando una degeneración neuronal retrógrada del nervio óptico y un deterioro de las subcapas retinianas (Chan et al., 2019). Otro mecanismo podría ser un depósito común de A β y tau fibrilar que afectase simultáneamente a la retina y al cerebro (Mutlu et al., 2017). Sin embargo, no está claro si existe depósito de A β en la retina de pacientes con EA (Kashani et al., 2021), y estos mecanismos siguen sin conocerse totalmente.

Con todos estos datos, que ya apuntan a una relación entre el depósito de A β cerebral medido por PET y las alteraciones oftalmológicas, es esperable que, conforme se generalice el acceso a estas técnicas diagnósticas (PET amiloide y PET tau) y se incluyan en la batería de herramientas diagnósticas habituales en el deterioro cognitivo y la EA, esto podría proporcionar un mayor nivel de certeza diagnóstica que, añadido al uso de TCO en estudios de investigación, haría posible correlacionar de forma robusta y validada las variables oftalmológicas con los biomarcadores de amiloide y tau. Es de esperar que la aplicabilidad a los marcadores medidos en LCR sea algo más tardía debido a su carácter invasivo. Sin embargo, también tienen un papel importante y será necesario poner el foco también en estos parámetros en estudios futuros.

5.4.2 Otras técnicas oftalmológicas

Además del análisis del grosor de CFNR y de la capa de CG, algunos estudios han realizado análisis de otros datos y variables oftalmológicas, principalmente datos relativos a la estructura vascular de la retina. Éstos se han debido obtener por medio de técnicas oftalmológicas más complejas derivadas de la TCO, como por ejemplo la angiografía por TCO o la TCO con imagen de profundidad aumentada. Han mostrado la relación entre las alteraciones vasculares de la retina y el cerebro, bien empleando RM (Den Haan, Van de Kreeke et al., 2019; Yoon et al., 2019) o PET (López de Eguileta et al., 2020; Golzan et al., 2017) en pacientes con EA, DCL o EA preclínica (O'Bryhim et al., 2018). Hay dos trabajos recientes que se enfocan en el análisis de estos parámetros vasculares utilizando OCT-A. El primero de ellos (Hilal et al.,

2023) se centra en el análisis de parámetros vasculares de la retina (calibre y tortuosidad de los vasos), aunque también incluyeron datos relativos al grosor de CFNR y CG, todo ello medido por medio de SD-OCT. Correlacionaron estos datos oftalmológicos con la presencia de microinfartos cerebrales corticales visualizados en RM cerebral de 3T, como única anomalía cerebral estructural. Correlacionaron también con la función cognitiva, que midieron por medio de la puntuación en la escala CDR. Realizaron, según recogen en el estudio, un examen cognitivo más detallado, pero al no encontrar asociaciones significativas, no proporcionan detalles sobre cuáles fueron los test utilizados ni sus resultados. Los resultados principales del trabajo fueron una relación directa entre la presencia de alteraciones vasculares retinianas (mayor calibre y mayor tortuosidad venular) y la presencia de microinfartos cerebrales corticales. Sí encontraron que los pacientes con peor función cognitiva mostraron un adelgazamiento de la CFNR y una mayor presencia de microinfartos cerebrales corticales. La población total del estudio fueron 538 participantes. En otro trabajo muy reciente (Chiara et al., 2022) se realizó un seguimiento longitudinal prospectivo a lo largo de dos años a un grupo de pacientes con deterioro cognitivo tipo amnésico, y se comprobó que a lo largo del seguimiento experimentaron un adelgazamiento de la CFNR y de la CG así como un empeoramiento de otros parámetros vasculares medidos por OCT-A.

Hay otros estudios que se centran en analizar los parámetros vasculares de la retina con la función cognitiva, realizando un examen neuropsicológico breve con test multidominio, sin incluir datos relativos a RM cerebral (Mei et al., 2021). Otras pruebas oftalmológicas utilizadas para analizar la relación retina-cerebro han sido la FAF (Snyder et al., 2016), los potenciales evocados visuales o la electroretinografía (Zhao et al., 2021), o incluso existen algunos trabajos que emplean análisis automatizados y algoritmos para ello (Jung et al., 2019; Van de Kreeke et al., 2018).

5.5 Fortalezas y limitaciones

Una fortaleza importante de nuestro estudio fue que los pacientes con DCL y EA fueron cuidadosamente seleccionados con arreglo a los criterios diagnósticos vigentes. Excluimos otros tipos de demencia, así como todo el conjunto de pacientes con diabetes, con objeto de minimizar la influencia de la patología vascular sobre el cerebro. Además, realizamos una evaluación neuropsicológica completa y exhaustiva. Finalmente, examinamos la relación entre las variables de neuroimagen y las variables oftalmológicas obtenidas por medio de TCO, el cual es un campo menos explorado.

La revisión sistemática que hemos realizado adolece fundamentalmente de las siguientes limitaciones: la presencia de poblaciones no homogéneas al diseño del estudio (Alber et al., 2020), la variabilidad en los test de neuroimagen empleados, el uso de diferentes radiotrazadores o el empleo de diferentes modalidades de TCO y otros test oftalmológicos. Esta combinación de técnicas de imagen cerebrales y oftalmológicas enriquecerá los estudios futuros, pero debe ser sistematizada para disminuir los sesgos y proporcionar evidencia lo más sólida posible (Alber et al., 2020; Querques et al., 2019; Asanad et al., 2020). Con respecto al estudio clínico, la mayor limitación deriva del reducido tamaño muestral. A pesar de ello, el tamaño del efecto fue grande o mediano en la mayoría de los cuadrantes retinianos estudiados, y encontramos relaciones estadísticamente significativas en algunos de los cuadrantes. Además, algunos de los análisis por correlación realizados fueron estadísticamente significativos aunque no aplicamos corrección por comparaciones múltiples. Por otro lado, al tratarse de un estudio transversal, no pudimos explorar la presencia de cambios progresivos en la función cognitiva, la neuroimagen o el grosor de CFNR.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

- 1) Nuestro estudio encontró un adelgazamiento global del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con EA y DCL, comparados con controles cognitivamente sanos, más manifiesto en los cuadrantes superiores y temporales de la retina. Este adelgazamiento se hizo más importante conforme avanzaba el grado de deterioro cognitivo.
- 2) A pesar de que el tamaño muestral fue reducido, encontramos tamaños del efecto considerables y relaciones estadísticamente significativas, lo cual orienta a que un aumento del tamaño muestral vendría a reforzar los hallazgos encontrados.
- 3) No encontramos correlación entre las variables relativas al espesor de la retina y los distintos dominios cognitivos que evaluamos en la exploración neuropsicológica. Estimamos que un aumento del tamaño muestral podría determinar el hallazgo de diferencias significativas en estudios futuros.
- 4) Encontramos una relación significativa entre un mayor grado de atrofia hipocampal y peores puntuaciones en los test neuropsicológicos, en relación con un empeoramiento en las capacidades cognitivas.
- 5) Analizamos la presencia de lesiones de sustancia blanca cerebrales y encontramos un aumento significativo de esta carga lesional en relación con un menor grosor de capa de fibras nerviosas de la retina en los cuadrantes temporales de la retina. Se trata de un campo prácticamente inexplorado en la literatura, y establecemos un punto de partida para plantear estudios futuros.
- 6) Concluimos que la TCO puede ser una herramienta diagnóstica no invasiva, segura y accesible, que podría tener un papel importante en el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, son necesarios más estudios en este sentido para confirmar y validar esta herramienta.

REFERENCIAS

7. REFERENCIAS

- 2021 Alzheimer's disease facts and figures. (2021). *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 17(3), 327–406. <https://doi.org/10.1002/alz.1232813>.
- Abdulrab, K. y Heun, R. (2008) Subjective Memory Impairment. A review of its definitions indicates the need for a comprehensive set of standardised and validated criteria. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 23(5), 321–330. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.02.004>
- Alber, J., Goldfarb, D., Thompson, L. I., Arthur, E., Hernandez, K., Cheng, D., DeBuc, D. C., Cordeiro, F., Provetti-Cunha, L., den Haan, J., Van Stavern, G. P., Salloway, S. P., Sinoff, S., y Snyder, P. J. (2020). Developing retinal biomarkers for the earliest stages of Alzheimer's disease: What we know, what we don't, and how to move forward. *Alzheimer's & Dementia*, 16(1), 229-243. <https://doi.org/10.1002/alz.12006>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B. y Phelps, C.H. (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. *Alzheimers Dementia*, 7(3), 270-9. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Almeida, A. L. M., Pires, L. A., Figueiredo, E. A., Costa-Cunha, L. V. F., Zacharias, L. C., Preti, R. C., Monteiro, M. L. R., y Cunha, L. P. (2019). Correlation between cognitive impairment and retinal neural loss assessed by swept-source optical coherence tomography in patients with mild cognitive impairment. *Alzheimer's & dementia*, 11, 659–669. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.08.006>
- Alves, C., Jorge, L., Canário, N., Santiago, B., Santana, I., Castelhana, J., Ambrósio, A. F., Bernardes, R., y Castelo-Branco, M. (2019). Interplay Between Macular Retinal Changes and White Matter Integrity in Early Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 70(3), 723–732. <https://doi.org/10.3233/JAD-190152>
- American Psychological Association [APA] (1994) *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-4)*. Editorial Médica Panamericana.
- American Psychological Association [APA] (2014) *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5)*. Editorial Médica Panamericana.
- Asanad, S., Fantini, M., Sultan, W., Nassisi, M., Felix, C. M., Wu, J., Karanjia, R., Ross-

- Cisneros, F. N., Sagare, A. P., Zlokovic, B. V., Chui, H. C., Pogoda, J. M., Arakaki, X., Fonteh, A. N., Sadun, A. A., y Harrington, M. G. (2020). Retinal nerve fiber layer thickness predicts CSF amyloid/tau before cognitive decline. *PloS one*, 15(5), e0232785. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232785>
- Asanad, S., Ross-Cisneros, F. N., Nassisi, M., Barron, E., Karanjia, R., y Sadun, A. A. (2019). The Retina in Alzheimer's Disease: Histomorphometric Analysis of an Ophthalmologic Biomarker. *Investigative ophthalmology y visual science*, 60(5), 1491–1500. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25966>
- Baddeley, A. (2012) Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annual review of psychology*, 63, 1–29. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100422>
- Baldo, J. V. y Shimamura, A. P. (1998) Letter and category fluency in patients with frontal lobe lesions. *Neuropsychology*, 12(2), 259-67.
- Barkhof, F., Polvikoski, T. M., van Straaten, E. C., Kalaria, R. N., Sulkava, R., Aronen, H. J., Niinistö, L., Rastas, S., Oinas, M., Scheltens, P., & Erkinjuntti, T. (2007). The significance of medial temporal lobe atrophy: a postmortem MRI study in the very old. *Neurology*, 69(15), 1521–1527. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000277459.83543.99>
- Bature, F., Guinn, B. A., Pang, D. y Pappas, Y. (2017) Signs and symptoms preceding the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic scoping review of literature from 1937 to 2016. *BMJ Open*, 7(8): e015746. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015746.
- Benton, A. L. y Hamsher, K. deS. (1983) *Multilingual Aphasia Examination: Manual of instructions*. Dept. of Neurology and Psychology, University of Iowa.
- Besson, F. L., La Joie, R., Dœuvre, L., Gaubert, M., Mézenge, F., Egret, S., Landeau, B., Barré, L., Abbas, A., Ibazizene, M., de La Sayette, V., Desgranges, B., Eustache, F., & Chételat, G. (2015). Cognitive and Brain Profiles Associated with Current Neuroimaging Biomarkers of Preclinical Alzheimer's Disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 35(29), 10402–10411. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0150-15.2015>
- Blennow, K., Hampel, H., Weiner, M., y Zetterberg, H. (2010). Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nature reviews. Neurology*, 6(3), 131–144. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.4>
- Bobinski, M., de Leon, M. J., Wegiel, J., Desanti, S., Convit, A., Saint Louis, L. A., Rusinek, H., y Wisniewski, H. M. (2000). The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 95(3), 721–725. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(99\)00476-5](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(99)00476-5)

- Bouton, M. E. y Moody, E. W. (2004) Memory processes in classical conditioning. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 28(7), 663–674. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.09.001>
- Bowd, C., Tafreshi, A., Zangwill, L. M., Medeiros, F. A., Sample, P. A., y Weinreb, R. N. (2011). Pattern electroretinogram association with spectral domain-OCT structural measurements in glaucoma. *Eye*, 25(2), 224–232. <https://doi.org/10.1038/eye.2010.203>
- Braak, H. y Braak, E. (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*, 82(4), 239–259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
- Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., Kretschmar, H., y Del Tredici, K. (2006). Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta neuropathologica*, 112(4), 389–404. <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0127-z>
- Brier, M. R., Gordon, B., Friedrichsen, K., McCarthy, J., Stern, A., Christensen, J., Owen, C., Aldea, P., Su, Y., Hassenstab, J., Cairns, N. J., Holtzman, D. M., Fagan, A. M., Morris, J. C., Benzinger, T. L., Ances y B. M. (2016) Tau and A β imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer’s disease. *Science Translational Medicine*, 8(338)338ra66. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf2362.
- Buerger, K., Ewers, M., Pirtila, T., Zinkowski, R., Alafuzoff, I., Teipel, S. J., DeBernardis, J., Kerkman, D., McCulloch, C., Soininen, H. y Hampel, H. (2006) CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer’s disease. *Brain*, 129(11), 3035–41. <https://doi.org/10.1093/brain/awl269>
- Burrell, J. R. y Piguet, O. (2015) Lifting the veil: how to use clinical neuropsychology to assess dementia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 86(11), 1216–1224. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307483>
- Byun, M. S., Park, S. W., Lee, J. H., Yi, D., Jeon, S. Y., Choi, H. J., Joung, H., Ghim, U. H., Park, U. C., Kim, Y. K., Shin, S. A., Yu, H. G., Lee, D. Y., y KBASE Research Group (2021). Association of Retinal Changes With Alzheimer Disease Neuroimaging Biomarkers in Cognitively Normal Individuals. *JAMA ophthalmology*, 139(5), 548–556. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2021.0320>
- Cacho, J., García García, R., Arcaya, J., Vicente, J. L. y Lantada, N. (1999) Una propuesta de aplicación y puntuación del Test del Reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 28(7), 648–55.
- Carazo-Barrios, L., Archidona-Arranz, A., Claros-Ruiz, A., García-Basterra, I., Garzón-Maldonado, F. J., Serrano-Castro, V., Gutiérrez-Bedmar, M., Barbancho, M. Á., De la Cruz

- Cosme, C., García-Campos, J. M., y García-Casares, N. (2021). Correlation between retinal nerve fibre layer thickness and white matter lesions in Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 36(6), 935–942. <https://doi.org/10.1002/gps.5496>.
- Carnero Pardo, C. y Montoro Ríos, M.T. (2004) Test de las Fotos. *Revista de Neurología*, 39 (9), 801-6. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.3909.2004095>
- Carrillo Mora, P. (2010) Sistemas de memoria: reseña histórica, clasificación y conceptos actuales. *Salud Mental*, 33(1), 85-93
- Chan, V. T. T., Sun, Z., Tang, S., Chen, L. J., Wong, A., Tham, C. C., Wong, T. Y., Chen, C., Ikram, M. K., Whitson, H. E., Lad, E. M., Mok, V. C. T., y Cheung, C. Y. (2019). Spectral-Domain OCT Measurements in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*, 126(4), 497–510. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.08.009>
- Cheng, D. L., Thompson, L. y Snyder, P.J. (2019) A Potential Association Between Retinal Changes, Subjective Memory Impairment, and Anxiety in Older Adults at Risk for Alzheimer's Disease: A 27-Month Pilot Study. *Frontiers in aging neuroscience*, 11, 288. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00288>
- Chiara, C., Gilda, C., Daniela, M., Antonio, C., Miriana, M., Marcello, M., Elena, S., Roberta, L., Ciro, C., y Vincenzo, B. M. (2022). A two-year longitudinal study of retinal vascular impairment in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Frontiers in aging neuroscience*, 14, 993621. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.993621>.
- Cohen, J. (1988) *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Hillsdale.
- Costanzo, E., Lengyel, I., Parravano, M., Biagini, I., Veldsman, M., Badhwar, A., Betts, M., Cherubini, A., Llewellyn, D. J., Lourida, I., MacGillivray, T., Rittman, T., Tamburin, S., Tai, X. Y., y Virgili, G. (2023). Ocular Biomarkers for Alzheimer Disease Dementia: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-analyses. *JAMA ophthalmology*, 141(1), 84–91. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2022.4845>
- Cristofori, I., Cohen Zimerman, S. y Grafman, J. (2019) Executive functions. En: *Handbook of Clinical Neurology* (pp. 197-219). Elsevier.
- Cunha, L. P., Almeida, A. L., Costa-Cunha, L. V., Costa, C. F., y Monteiro, M. L. (2016). The role of optical coherence tomography in Alzheimer's disease. *International journal of retina and vitreous*, 2, 24. <https://doi.org/10.1186/s40942-016-0049-4>
- Darbà, J. y Marsà, A. (2021) Hospital incidence, mortality and costs of Alzheimer's disease in Spain: a retrospective multicenter study. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 21(5), 1101-6. <https://doi.org/10.1080/14737167.2020.1820328>
- Daroff, R. B., Jankovic, J., Mazziotta, J. C. y Pomeroy, S. L. (2017) *Bradley's Neurology in*

Clinical Practice. Elsevier.

- Deardorff, W. J. y Grossberg, G. T. (2019) Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's dementia and vascular dementia. En: *Handbook of Clinical Neurology* (pp. 5-32). Elsevier.
- Del Ser Quijano, T., García de Yébenes, M. J., Sánchez Sánchez, F., Frades Payo, B., Rodríguez Laso, A., Bartolomé Martínez, P. y Otero Puime, A. (2004) Evaluación cognitiva del anciano. Datos normativos de una muestra poblacional española de más de 70 años. *Medicina Clínica*, 122(19), 727-40. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(04\)74369-9](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(04)74369-9).
- Den Haan, J., Csinscik, L., Parker, T., Paterson, R. W., Slattery, C. F., Foulkes, A., Bouwman, F. H., Verbraak, F. D., Scheltens, P., Peto, T., Lengyel, I., Schott, J. M., Crutch, S. J., Shakespeare, T. J., y Yong, K. X. X. (2019) Retinal thickness as potential biomarker in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research y Therapy*, 11(1): 62. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0516-x>
- Den Haan, J., Janssen, S. F., van de Kreeke, J. A., Scheltens, P., Verbraak, F. D., y Bouwman, F. H. (2017). Retinal thickness correlates with parietal cortical atrophy in early-onset Alzheimer's disease and controls. *Alzheimer's & dementia*, 10, 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.10.005>
- Den Haan, J., van de Kreeke, J. A., van Berckel, B. N., Barkhof, F., Teunissen, C. E., Scheltens, P., Verbraak, F. D., y Bouwman, F. H. (2019). Is retinal vasculature a biomarker in amyloid proven Alzheimer's disease?. *Alzheimer's & dementia*, 11, 383–391. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.03.006>
- Den Haan, J., Verbraak, F. D., Visser, P. J., y Bouwman, F. H. (2017) Retinal thickness in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.12.014>
- Dickerson, B. C., Bakkour, A., Salat, D. H., Feczko, E., Pacheco, J., Greve, D. N., Grodstein, F., Wright, C. I., Blacker, D., Rosas, H. D., Sperling, R. A., Atri, A., Growdon, J. H., Hyman, B. T., Morris, J. C., Fischl, B., & Buckner, R. L. (2009). The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cerebral cortex*, 19(3), 497–510. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn113>
- Dickson, D. W. y Weller, R. O. (2011) *Neurodegeneración: Patología molecular de la demencia y los trastornos del movimiento*. Panamericana.

- Doricchi, F., Thiebaut de Schotten, M., Tomaiuolo, F. y Bartolomeo, P. (2008) White matter (dis)connections and gray matter (dys)functions in visual neglect: Gaining insights into the brain networks of spatial awareness. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 44(8), 983–995. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.03.006>
- Drozdzick, L.W., Raiford S. E., Wahlstrom, D. y Weiss, L. G. (2018) Contemporary intellectual assessment: Theories, tests, and issues. *En: The Wechsler Adult Intelligence Scale—Fourth Edition* (pp. 486-511). The Guilford Press.
- Duch Tuesta, S. y Buchará Castellano, O. (2010) *Tomografía de coherencia óptica en glaucoma*. Publicaciones Thea.
- Elwood, R. W. (1995) The California Verbal Learning Test: psychometric characteristics and clinical application. *Neuropsychology Review*, 5(3), 173-201.
- Emrani, S., Lamar, M., Price, C. C., Wasserman, V., Matusz, E., Au, R., Swenson, R., Nagele, R., Heilman, K. M. y Libon, D.J. (2020) Alzheimer's/Vascular Spectrum Dementia: Classification in Addition to Diagnosis. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 73(1), 63–71. <https://doi.org/10.3233/JAD-190654>
- Fanlo Zarazaga, A., Gutiérrez Vásquez, J. y Pueyo Royo, V. (2019) Revisión de los principales test clínicos para evaluar la visión del color. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 94(1), 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2018.08.006>.
- Fazekas, F., Barkhof, F., Wahlund, L. O., Pantoni, L., Erkinjuntti, T., Scheltens, P., & Schmidt, R. (2002). CT and MRI rating of white matter lesions. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 13 Suppl 2, 31–36. <https://doi.org/10.1159/000049147>
- Ferris, F. L., Kassoff, A., Bresnick, G. H. y Bailey, I. (1982) New Visual Acuity Charts for Clinical Research. *American Journal of Ophthalmology*, 94(1), 91-6.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E. y McHugh, P. R. (1975) Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-98.
- Gao, Y., Tan, L., Yu, J.T. y Tan, L. (2018) Tau in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Current Alzheimer research*, 15(3), 283–300. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170417111859>
- García Martín, E. S., Rojas, B., Ramírez, A. I., de Hoz, R., Salazar, J. J., Yubero, R., Gil, P., Triviño, A., y Ramírez, J. M. (2014). Macular thickness as a potential biomarker of mild Alzheimer's disease. *Ophthalmology*, 121(5), 1149–1151.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.12.023>
- García Ribas, G. y Zea Sevilla, M. A. (2022) Test de cribado y evaluación neuropsicológica.

En: Curso Universitario de Neurología de la Cognición y Conducta.

- Gharbiya, M., Trebbastoni, A., Parisi, F., Manganiello, S., Cruciani, F., D'Antonio, F., De Vico, U., Imbriano, L., Campanelli, A., y De Lena, C. (2014). 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: JAD*, 40(4), 907–917. <https://doi.org/10.3233/JAD-132039>
- Giménez Castejón, D. (2016) *Utilidad de la tomografía de coherencia óptica en la Enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo*. [Tesis Doctoral, Universidad Católica de Murcia] <https://repositorio.ucam.edu/handle/10952/1837>
- Golden, C. J. (2020). *STROOP. Test de Colores y Palabras – Edición Revisada* (B. Ruiz-Fernández, T. Luque y F. Sánchez-Sánchez, adaptadores). TEA Ediciones.
- Golden, C. y Stroop, J. (1978) *Color and Word Test: A manual for clinical and experimental uses*. Stoelting.
- Golzan, S. M., Goozee, K., Georgevsky, D., Avolio, A., Chatterjee, P., Shen, K., Gupta, V., Chung, R., Savage, G., Orr, C. F., Martins, R. N., y Graham, S. L. (2017). Retinal vascular and structural changes are associated with amyloid burden in the elderly: ophthalmic biomarkers of preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's research y therapy*, 9(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0239-9>
- Greenberg, S. M., Bacskai, B. J., Hernandez Guillamon, M., Pruzin, J., Sperling, R. y van Veluw, S. J. (2020) Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease — one peptide, two pathways. *Nature reviews. Neurology*, 16(1), 30–42. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0281-2>.
- Grimmer, T., Faust, M., Auer, F., Alexopoulos, P., Förstl, H., Henriksen, G., Perneczky, R., Sorg, C., Yousefi, B. H., Drzezga, A., & Kurz, A. (2012). White matter hyperintensities predict amyloid increase in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 33(12), 2766–2773. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.01.016>
- Grundman, M. (2004) Mild Cognitive Impairment Can Be Distinguished From Alzheimer Disease and Normal Aging for Clinical Trials. *Archives of neurology*, 61(1), 59–66. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.1.59>
- Hachinski V., Potter P. y Merskey H. (1987) Leuko-Araiosis. *Archives of Neurology*, 44 (1), 21-3.
- Hamilton M. (1959) The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32, 50-5.
- Hamilton, M. (1960) A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and*

Psychiatry, 23, 56-62.

- Hampel, H., Mesulam, M. M., Cuello, A. C., Farlow, M. R., Giacobini, E., Grossberg, G. T., Khachaturian, A. S., Vergallo, A., Cavedo, E., Snyder, P. J. y Khachaturian, Z. S. (2018) The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*, 141(7), 1917-33.
- Hansson, O., Lehmann, S., Otto, M., Zetterberg, H. y Lewczuk P. (2019) Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimers Research & Therapy*, 11(1), 34. DOI: 10.1186/s13195-019-0485-0.
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C. y Triebel, K. L. (2013) Normal Cognitive Aging. *Clinics in geriatric medicine*, 29(4), 737–752. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>
- Harper, L., Barkhof, F., Fox, N. C. y Schott, J.M. (2015). Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 86(11), 1225-33. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-310090>
- Hase, Y., Horsburgh, K., Ihara, M., & Kalaria, R. N. (2018). White matter degeneration in vascular and other ageing-related dementias. *Journal of neurochemistry*, 144(5), 617–633. <https://doi.org/10.1111/jnc.14271>
- Hersi, M., Irvine, B., Gupta, P., Gomes, J., Birkett, N. y Krewski, D. (2017) Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. *Neurotoxicology*, 61, 143–187. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.03.006>
- Hickman, R.A., Faustin, A., Wisniewski, T. (2016) Alzheimer Disease and its Growing Epidemic: Risk Factors, Biomarkers and the Urgent Need for Therapeutics. *Neurologic clinics*, 34(4), 941-53. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.009>
- Hilal, S., Cheung, C. Y., Wong, T. Y., Schmetterer, L., y Chen, C. (2023). Retinal parameters, cortical cerebral microinfarcts, and their interaction with cognitive impairment. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 18(1), 70–77. <https://doi.org/10.1177/17474930221097737>
- Hinton, D. R., Sadun, A. A., Blanks, J. C., y Miller, C. A. (1986). Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*, 315(8), 485–487. <https://doi.org/10.1056/NEJM198608213150804>
- Howard, D. y Patterson, K. (1992) *The Pyramids and palm trees test: a test of semantic access from words and pictures: manual*. Harcourt Assessment.
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J.L., Montine,

- T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R, et al. (2018) NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dementia*, 14(4), 535-62. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018.
- Jack, C. R., Jr, Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Feldman, H. H., Frisoni, G. B., Hampel, H., Jagust, W. J., Johnson, K. A., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Scheltens, P., Sperling, R. A., y Dubois, B. (2016). A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*, 87(5), 539–547. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002923>
- Jansson, I. L., Ortiz, K. Z. y Barreto, S. dos S. (2020) Qualitative and quantitative aspects of the F-A-S fluency test in people with aphasia. *Dementia & Neuropsychologia*, 14(4), 412-8. <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-040012>
- Jorge, L., Canário, N., Martins, R., Santiago, B., Santana, I., Quental, H., Ambrósio, F., Bernardes, R., y Castelo-Branco, M. (2020). The Retinal Inner Plexiform Synaptic Layer Mirrors Grey Matter Thickness of Primary Visual Cortex with Increased Amyloid β Load in Early Alzheimer's Disease. *Neural plasticity*, 2020, 8826087. <https://doi.org/10.1155/2020/8826087>
- Jung, N. Y., Han, J. C., Ong, Y. T., Cheung, C. Y. L., Chen, C. P., Wong, T. Y., Kim, H. J., Kim, Y. J., Lee, J., Lee, J. S., Jang, Y. K., Kee, C., Lee, K. H., Kim, E. J., Seo, S. W., y Na, D. L. (2019). Retinal microvasculature changes in amyloid-negative subcortical vascular cognitive impairment compared to amyloid-positive Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 396, 94-101. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.10.025>
- Kalaria, R. N. (2018) The pathology and pathophysiology of vascular dementia. *Neuropharmacology*, 134, 226-39. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.030>
- Kashani, A. H., Asanad, S., Chan, J. W., Singer, M. B., Zhang, J., Sharifi, M., Khansari, M. M., Abdolahi, F., Shi, Y., Biffi, A., Chui, H., y Ringman, J. M. (2021). Past, present and future role of retinal imaging in neurodegenerative disease. *Progress in retinal and eye research*, 83, 100938. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100938>
- Katz, S., Ford, A. B., Moskowitz, R. W. Jackson B. A. y Jaffe M. W. (1963) Studies of illness in the age: The index of ADL, a standarized measure of biological and psychosocial function. *JAMA Neurology*, 185, 914-9. <https://doi.org/10.1001/jama.1963.03060120024016>
- Kim, H. M., Han, J. W., Park, Y. J., Bae, J. B., Woo, S. J., y Kim, K. W. (2022). Association Between Retinal Layer Thickness and Cognitive Decline in Older Adults. *JAMA*

- ophthalmology*, 140(7), 683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2022.1563>
- Kim, J. I., y Kang, B. H. (2019). Decreased retinal thickness in patients with Alzheimer's disease is correlated with disease severity. *PloS one*, 14(11), e0224180. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224180>
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., Bergström, M., Savitcheva, I., Huang, G. F., Estrada, S., Ausén, B., Debnath, M. L., Barletta, J., Price, J. C., Sandell, J., Lopresti, B. J., Wall, A., Koivisto, P., Antoni, G., Mathis, C. A., et al. (2004) Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of Neurology*, 55(3), 306-19. <https://doi.org/10.1002/ana.20009>
- Klyucherev, T. O., Olszewski, P., Shalimova, A. A., Chubarev, V. N., Tarasov, V. V., Attwood, M. M., Syvänen, S., & Schiöth, H. B. (2022) Advances in the development of new biomarkers for Alzheimer's disease. *Translational Neurodegeneration*, 11(1), 25. DOI: 10.1186/s40035-022-00296-z.
- Knopman, D. S., Jack, C. R., Jr, Wiste, H. J., Weigand, S. D., Vemuri, P., Lowe, V. J., Kantarci, K., Gunter, J. L., Senjem, M. L., Mielke, M. M., Roberts, R. O., Boeve, B. F., y Petersen, R. C. (2013). Brain injury biomarkers are not dependent on β -amyloid in normal elderly. *Annals of neurology*, 73(4), 472–480. <https://doi.org/10.1002/ana.23816>
- Knowlton, B. J. y Greenberg, D. L. (2008) Implicit learning and memory. En: *Handbook of Clinical Neurology* (pp. 225-236). Elsevier
- Lad, E. M., Mukherjee, D., Stinnett, S. S., Cousins, S. W., Potter, G. G., Burke, J. R., Farsiu, S., y Whitson, H. E. (2018) Evaluation of inner retinal layers as biomarkers in mild cognitive impairment to moderate Alzheimer's disease. *PLOS ONE*, 13(2): e0192646. DOI: 10.1371/journal.pone.0192646.
- Ladera Fernández, V. (1992). *Influencia en la función mnésica en los procesos de denominación*. [Tesis doctoral, Universidad de Salamanca]
- Landau, S. M., Harvey, D., Madison, C. M., Koeppe, R. A., Reiman, E. M., Foster, N. L., Weiner, M. W., Jagust, W. J., y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2011). Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI. *Neurobiology of aging*, 32(7), 1207–1218. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.07.002>
- Larrosa, J. M., Garcia-Martin, E., Bambo, M. P., Pinilla, J., Polo, V., Otin, S., Satue, M., Herrero, R., y Pablo, L. E. (2014). Potential new diagnostic tool for Alzheimer's disease using a linear discriminant function for Fourier domain optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*, 55(5), 3043–3051.

<https://doi.org/10.1167/iovs.13-13629>

- Lawton, M. P., Brody, E. M. (1969) Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *The Gerontologist*, 9(3), 179-86.
- Lee, D. Y., Fletcher, E., Martinez, O., Ortega, M., Zozulya, N., Kim, J., Tran, J., Buonocore, M., Carmichael, O., & DeCarli, C. (2009). Regional pattern of white matter microstructural changes in normal aging, MCI, and AD. *Neurology*, 73(21), 1722–1728. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c33afb>
- Lee, J. Y., Kim, J. P., Jang, H., Kim, J., Kang, S. H., Kim, J. S., Lee, J., Jung, Y. H., Na, D. L., Seo, S. W., Oh, S. Y., y Kim, H. J. (2020) Optical coherence tomography angiography as a potential screening tool for cerebral small vessel diseases. *Alzheimer's Research y Therapy*, 12(1), 73. DOI: 10.1186/s13195-020-00638-x.
- Leifer, B. P. (2003) Early diagnosis of Alzheimer's disease: clinical and economic benefits. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51 (5 Suppl. Dementia), S281-8. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.5153.x>
- Lemée, J. M., Bernard, F., Ter Minassian, A. y Menei, P. (2018). Right Hemisphere Cognitive Functions: From Clinical and Anatomical Bases to Brain Mapping During Awake Craniotomy. Part II: Neuropsychological Tasks and Brain Mapping. *World neurosurgery*, 118, 348–359. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.05.024>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D. y Tranel D. (2012) *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press.
- Lian, T. H., Jin, Z., Qu, Y. Z., Guo, P., Guan, H. Y., Zhang, W. J., Ding, D. Y., Li, D. N., Li, L. X., Wang, X. M., y Zhang, W. (2021). The Relationship Between Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Clinical Symptoms of Alzheimer's Disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 12, 584244. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.584244>
- Liu, S., Ong, Y. T., Hilal, S., Loke, Y. M., Wong, T. Y., Chen, C. L., Cheung, C. Y., y Zhou, J. (2016). The Association Between Retinal Neuronal Layer and Brain Structure is Disrupted in Patients with Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 54(2), 585–595. <https://doi.org/10.3233/JAD-160067>
- Llinàs Reglà, J., Vilalta Franch, J., López Pousa, S., Calvó Perxas, L., Torrents Rodas, D. y Garre Olmo, J. (2017) The Trail Making Test: Association With Other Neuropsychological Measures and Normative Values for Adults Aged 55 Years and Older From a Spanish-Speaking Population-Based Sample. *Assessment*, 24(2), 183-96. <https://doi.org/10.1177/1073191115602552>
- Lloret, A., Esteve, D., Lloret, M. A., Cervera-Ferri, A., Lopez, B., Nepomuceno, M., y Monllor,

- P. (2019). When Does Alzheimer's Disease Really Start? The Role of Biomarkers. *International journal of molecular sciences*, 20(22), 5536. <https://doi.org/10.3390/ijms20225536>
- Lobo, A., Camorro, L., Luque, A., Dal-Ré, R., Badia, X., Baró, E.,... Grupo de validación en español de escalas psicométricas (GVEEP). (2002) Validación de las versiones en español de la Montgomery Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Medicina clínica*, 118(13), 493-9.
- Lobo, A., Saz, G., Marcos, G. y grupo ZARADEMP. (2000) *MMSE: Examen Cognoscitivo Mini-Mental*. TEA Ediciones.
- Londoño Ocampo, L. (2009). La atención: un proceso psicológico básico. *Pensando Psicología*, 5(8), 91-100
- López de Eguileta, A., Lage, C., López-García, S., Pozueta, A., García-Martínez, M., Kazimierczak, M., Bravo, M., de Arcocha Torres, M., Banzo, I., Jimenez Bonilla, J., Cerveró, A., Goikoetxea, A., Rodríguez-Rodríguez, E., Sánchez-Juan, P., y Casado, A. (2020). Evaluation of choroidal thickness in prodromal Alzheimer's disease defined by amyloid PET. *PloS one*, 15(9), e0239484. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239484>
- López de Eguileta, A., Lage, C., López-García, S., Pozueta, A., García-Martínez, M., Kazimierczak, M., Bravo, M., de Arcocha-Torres, M., Banzo, I., Jimenez-Bonilla, J., Cerveró, A., Rodríguez-Rodríguez, E., Sánchez-Juan, P. y Casado, A. (2019) Ganglion cell layer thinning in prodromal Alzheimer's disease defined by amyloid PET. *Alzheimer's y Dementia: Translational Research y Clinical Interventions*, 5: 570-578. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.08.008>
- Ma, C., Hong, F. y Yang, S. (2022) Amyloidosis in Alzheimer's Disease: Pathogeny, Etiology, and Related Therapeutic Directions. *Molecules*, 27(4), 1210. <https://doi.org/10.3390/molecules27041210>
- Mahoney, F. I. y Barthel, D. (1965) Functional evaluation: The Barthel Index. *Maryland state medical journal*, 14, 56-61.
- Mammadova, N., Nepl, T. K., Denburg, N. L., y West Greenlee, M. H. (2020). Reduced Retinal Thickness Predicts Age-Related Changes in Cognitive Function. *Frontiers in aging neuroscience*, 12, 81. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00081>
- Marquié, M., Valero, S., Castilla-Martí, M., Martínez, J., Rodríguez-Gómez, O., Sanabria, Á., Tartari, J. P., Monté-Rubio, G. C., Sotolongo-Grau, O., Alegret, M., Pérez-Cordón, A., Roberto, N., de Rojas, I., Moreno-Grau, S., Montreal, L., Hernández, I., Rosende-Roca, M., Mauleón, A., Vargas, L., Abdelnour, C., ... FACEHBI study group (2020) Association

between retinal thickness and β -amyloid brain accumulation in individuals with subjective cognitive decline: Fundació ACE Healthy Brain Initiative. *Alzheimer's Research y Therapy*, 12(1), 37. DOI: 10.1186/s13195-020-00602-9.

- Martinez Lapiscina, E. H., Arnow, S., Wilson, J. A., Saidha, S., Preiningerova, J. L., Oberwahrenbrock, T., Brandt, A. U., Pablo, L. E., Guerrieri, S., Gonzalez, I., Outteryck, O., Mueller, A. K., Albrecht, P., Chan, W., Lukas, S., Balk, L. J., Fraser, C., Frederiksen, J. L., Resto, J., Frohman, T., ... IMSVISUAL consortium (2016). Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *The Lancet. Neurology*, 15(6), 574–584. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00068-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00068-5)
- Mathew, S., WuDunn, D., Mackay, D. D., Vosmeier, A., Tallman, E. F., Deardorff, R., Harris, A., Farlow, M. R., Brosch, J. R., Gao, S., Apostolova, L. G., Saykin, A. J., y Risacher, S. L. (2023). Association of Brain Volume and Retinal Thickness in the Early Stages of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 91(2), 743–752. <https://doi.org/10.3233/JAD-210533>
- Matthews, B. R. (2015) Memory dysfunction. Continuum (Minneapolis Minn). *Behavioral Neurology and Neuropsychiatry*, 21(3), 613-26. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000466656.59413.29>
- Mei, X., Qiu, C., Zhou, Q., Chen, Z., Chen, Y., Xu, Z., y Zou, C. (2021). Changes in retinal multilayer thickness and vascular network of patients with Alzheimer's disease. *Biomedical engineering online*, 20(1), 97. <https://doi.org/10.1186/s12938-021-00931-2>
- Méndez Gómez, J. L., Pelletier, A., Rougier, M. B., Korobelnik, J. F., Schweitzer, C., Delyfer, M. N., Catheline, G., Monfermé, S., Dartigues, J. F., Delcourt, C., y Helmer, C. (2018). Association of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness With Brain Alterations in the Visual and Limbic Networks in Elderly Adults Without Dementia. *JAMA network open*, 1(7), e184406. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.4406>
- Mesulam, M. M. (2013) Cholinergic circuitry of the human nucleus basalis and its fate in Alzheimer's disease: Human Cholinergic Circuitry. *The Journal of comparative neurology*, 521(18), 4124–4144. <https://doi.org/10.1002/cne.23415>
- Micheau, A. (2014). MTA-scale for Medial Temporal lobe Atrophy (Scheltens). Radiological classifications commonly used in medical imaging. <https://www.imaios.com/en/e-Cases/Channels/Radiology/Radiological-classifications-commonly-used-in-medical-imaging/MTA-scale-for-Medial-Temporal-lobe-Atrophy-Scheltens>
- Mlinac, M. E. y Feng, M. C. (2016) Assessment of Activities of Daily Living, Self-Care, and

- Independence. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 31(6), 506–516. <https://doi.org/10.1093/arclin/acw049>
- Moradi, E., Hallikainen, I., Hänninen, T. y Tohka, J. (2017) Rey's Auditory Verbal Learning Test scores can be predicted from whole brain MRI in Alzheimer's disease. *NeuroImage Clinical*, 13, 415-27. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.12.011
- Mormino, E. C., Betensky, R. A., Hedden, T., Schultz, A. P., Amariglio, R. E., Rentz, D. M., Johnson, K. A., y Sperling, R. A. (2014). Synergistic effect of β -amyloid and neurodegeneration on cognitive decline in clinically normal individuals. *JAMA neurology*, 71(11), 1379–1385. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2031>
- Mrdenovic, D., Pieta, I. S., Nowakowski, R., Kutner, W., Lipkowski, J. y Pieta, P. (2022) Amyloid β interaction with model cell membranes – What are the toxicity-defining properties of amyloid β ? *Int J Biol Macromol*, 200, 520-31. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.01.117>
- Mutlu, U., Bonnemaier, P. W. M., Ikram, M. A., Colijn, J. M., Cremers, L. G. M., Buitendijk, G. H. S., Vingerling, J. R., Niessen, W. J., Vernooij, M. W., Klaver, C. C. W., y Ikram, M. K. (2017). Retinal neurodegeneration and brain MRI markers: the Rotterdam Study. *Neurobiology of aging*, 60, 183–191. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.003>.
- Mutlu, U., Colijn, J. M., Ikram, M. A., Bonnemaier, P. W. M., Licher, S., Wolters, F. J., Tiemeier, H., Koudstaal, P. J., Klaver, C. C. W., y Ikram, M. K. (2018). Association of Retinal Neurodegeneration on Optical Coherence Tomography With Dementia: A Population-Based Study. *JAMA neurology*, 75(10), 1256–1263. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1563>
- O'Bryhim, B. E., Apte, R. S., Kung, N., Coble, D., y Van Stavern, G. P. (2018). Association of Preclinical Alzheimer Disease With Optical Coherence Tomographic Angiography Findings. *JAMA ophthalmology*, 136(11), 1242–1248. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.3556>
- Ojeda del Pozo, N., del Pino Sáez, R., Ibarretxe Bilbao, N., Schretlen, D. J. y Peña Lasa, J. (2016) Test de evaluación cognitiva de Montreal: normalización y estandarización de la prueba en población española. *Revista de Neurología*, 63(11), 488. PMID: 27874165.
- Ong, Y. T., Hilal, S., Cheung, C. Y., Venketasubramanian, N., Niessen, W. J., Vrooman, H., Anuar, A. R., Chew, M., Chen, C., Wong, T. Y., y Ikram, M. K. (2015). Retinal neurodegeneration on optical coherence tomography and cerebral atrophy. *Neuroscience letters*, 584, 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.10.010>

- Organización Mundial de la Salud (2021). Fact Sheets in Dementia <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Osterrieth, P. A. (1944) Le test de copie d'une figure complexe. *Archives de Psychologie*, 30(30), 206-356.
- Park J. E. (2017). Apraxia: Review and Update. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*, 13(4), 317–324. <https://doi.org/10.3988/jcn.2017.13.4.317>
- Partington, J. y Leiter, R. (1949) Partington's Pathway Test. *Psychological Services Central Journal*, 1, 11-20.
- Pasqualetti, G., Brooks, D. J. y Edison, P. (2015) The Role of Neuroinflammation in Dementias. *Current neurology and neuroscience reports*, 15(4), 17. <https://doi.org/10.1007/s11910-015-0531-7>
- Periáñez, J. A., Lubrini, G., García-Gutiérrez, A., y Ríos-Lago, M. (2021). Construct Validity of the Stroop Color-Word Test: Influence of Speed of Visual Search, Verbal Fluency, Working Memory, Cognitive Flexibility, and Conflict Monitoring. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 36(1), 99–111. <https://doi.org/10.1093/arclin/aaa034>
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V. y Fratiglioni, L. (2014) Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of internal medicine*, 275(3), 214–228. <https://doi.org/10.1111/joim.12190>
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E. y Tangelos, E. G. (1997) Aging, Memory, and Mild Cognitive Impairment. *International psychogeriatrics*, 9 Suppl 1, 65–69. <https://doi.org/10.1017/s1041610297004717>
- Petzold, A., Balcer, L. J., Calabresi, P. A., Costello, F., Frohman, T. C., Frohman, E. M., Martinez-Lapiscina, E. H., Green, A. J., Kardon, R., Outteryck, O., Paul, F., Schippling, S., Vermersch, P., Villoslada, P., Balk, L. J., y ERN-EYE IMSVISUAL (2017). Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Neurology*, 16(10), 797–812. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30278-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30278-8)
- Pfeiffer, E. (1975) A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *Journal of American Geriatric Society*, 23(10), 433-41.
- Poon, C. S. y Schmid, S. (2012) Nonassociative Learning. En: Seel NM (ed.), *Encyclopedia of the Sciences of Learning* (pp. 2475-7). Springer.
- Precision Vision (2021). Test de Pelli-Robson. <https://www.precision-vision.com/products/contrast-sensitivity-tests/peak-contrast-sensitivity/pelli-robson/pelli-robson-contrast-sensitivity-chart>

- Precision Vision (2021). Test de Sloan. <https://www.precision-vision.com/products/contrast-sensitivity-tests/low-contrast-visual-acuity-tests-lcva/charts-for-illuminator-cabinets/charts-for-large-cabinets-charts-for-illuminator-cabinets/sloan-low-contrast-for-2425-with-islands/>
- Precision Vision (2021). Test ETDRS. <https://www.precision-vision.com/products/etdrs/etdrs-charts/original-series-sloan-letter-etdrs-charts/original-series-sloan-letter-etdrs-chart-3/>
- Putcha, D., Brickhouse, M., Wolk, D. A. y Dickerson, B. C. (2019) Fractionating the Rey Auditory Verbal Learning Test: Distinct roles of large-scale cortical networks in prodromal Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 129:83-92. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2019.03.015
- Querques, G., Borrelli, E., Sacconi, R., De Vitis, L., Leocani, L., Santangelo, R., Magnani, G., Comi, G., y Bandello, F. (2019). Functional and morphological changes of the retinal vessels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Scientific reports*, 9(1), 63. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37271-6>
- Rami, L., Bosch, B., Sanchez Valle, R. y Molinuevo, J. L. (2010) The memory alteration test (M@T) discriminates between subjective memory complaints, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Archives of gerontology and geriatrics*, 50(2), 171–174. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2009.03.005>
- Ríos Lago, M., Muñoz, J. M. y Paúl, N. (2007) Alteraciones de la atención tras daño cerebral traumático: evaluación y rehabilitación. *Revista de Neurología*, 44(5), 291-297. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.4405.2006208>
- Rosen, H. J., Allison, S. C., Schauer, G. F., Gorno Tempini, M. L., Weiner, M. W. y Miller, B. L. (2005) Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain : a journal of neurology*, 128(Pt 11), 2612–2625. <https://doi.org/10.1093/brain/awh628>
- Ryan, J., Woods, R. L., Britt, C. J., Murray, A. M., Shah, R. C., Reid, C. M., Wolfe, R., Nelson, M. R., Orchard, S. G., Lockery, J. E., Trevaks, R. E., Storey, E.; behalf of the ASPREE Investigator Group on (2020) Normative Data for the Symbol Digit Modalities Test in Older White Australians and Americans, African-Americans, and Hispanic/Latinos. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 4(1), 313–323. <https://doi.org/10.3233/ADR-200194>
- Sánchez González, M. C., García Oliver, R., Sánchez González, J. M., Bautista Llamas, M. J., Jiménez Rejano, J. J., y De Hita Cantalejo, C. (2021). Minimum Detectable Change of Visual Acuity Measurements Using ETDRS Charts (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). *International journal of environmental research and public health*, 18(15), 7876.

<https://doi.org/10.3390/ijerph18157876>

- Sánchez, D., Castilla-Martí, M., Marquí, M., Valero, S., Moreno-Grau, S., Rodríguez-Gómez, O., Piferrer, A., Martínez, G., Martínez, J., Rojas, I., Hernández, I., Abdelnour, C., Rosende-Roca, M., Vargas, L., Mauleón, A., Gil, S., Alegret, M., Ortega, G., Espinosa, A., Pérez-Cordón, A., ... Ruiz, A. (2020) Evaluation of macular thickness and volume tested by optical coherence tomography as biomarkers for Alzheimer's disease in a memory clinic. *Scientific Reports*, 10(1), 1580. DOI: 10.1038/s41598-020-58399-4.
- Sánchez, D., Castilla-Martí, M., Rodríguez-Gómez, O., Valero, S., Piferrer, A., Martínez, G., Martínez, J., Serra, J., Moreno-Grau, S., Hernández-Olasagarre, B., De Rojas, I., Hernández, I., Abdelnour, C., Rosende-Roca, M., Vargas, L., Mauleón, A., Santos-Santos, M. A., Alegret, M., Ortega, G., Espinosa, A., ... Boada, M. (2018). Usefulness of peripapillary nerve fiber layer thickness assessed by optical coherence tomography as a biomarker for Alzheimer's disease. *Scientific reports*, 8(1), 16345. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34577-3>
- Santos, C. Y., Johnson, L. N., Sinoff, S. E., Festa, E. K., Heindel, W. C., y Snyder, P. J. (2018). Change in retinal structural anatomy during the preclinical stage of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 10, 196–209. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.01.003>
- Scheltens, P., Barkhof, F., Leys, D., Pruvo, J. P., Nauta, J. J., Vermersch P, Steinling, M. y Valk, J. A. (1993) A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *Journal of the Neurological Sciences*, 114(1), 7-12. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(93\)90041-v](https://doi.org/10.1016/0022-510x(93)90041-v)
- Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F., Huglo, D., Weinstein, H. C., Vermersch, P., Kuiper, M., Steinling, M., Wolters, E. C., y Valk, J. (1992). Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 55(10), 967–972. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.10.967>
- Schnider, A. (2008) Neuropsychological testing: bedside approaches. En: *Handbook of Clinical Neurology* (pp. 137-54). Elsevier.
- Seab, J. P., Jagust, W. J., Wong, S. T., Roos, M. S., Reed, B. R., y Budinger, T. F. (1988). Quantitative NMR measurements of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Magnetic resonance in medicine*, 8(2), 200–208. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910080210>
- Seidl, U., Traeger, T. V., Hirjak, D., Remmele, B., Wolf, R. C., Kaiser, E., Stieltjes, B., Essig, M., Schröder, J., y Thomann, P. A. (2012). Subcortical morphological correlates of impaired clock drawing performance. *Neuroscience letters*, 512(1), 28–32.

<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.01.054>

- Serrano Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E. y Hyman, B. T. (2011) Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 1(1), a006189. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006189>
- Sheng, C., Huang, Y. y Han, Y. (2018) Dissection of prodromal Alzheimer's disease. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 23(7), 1272–1291. <https://doi.org/10.2741/4643>
- Shi, Z., Cao, X., Hu, J., Jiang, L., Mei, X., Zheng, H., Chen, Y., Wang, M., Cao, J., Li, W., Li, T., Li, C., y Shen, Y. (2020). Retinal nerve fiber layer thickness is associated with hippocampus and lingual gyrus volumes in nondemented older adults. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 99, 109824. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109824>
- Shi, Z., Zheng, H., Hu, J., Jiang, L., Cao, X., Chen, Y., Mei, X., Li, C., y Shen, Y. (2019). Retinal Nerve Fiber Layer Thinning Is Associated With Brain Atrophy: A Longitudinal Study in Nondemented Older Adults. *Frontiers in aging neuroscience*, 11, 69. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00069>
- Simonett, J. M., Huang, R., Siddique, N., Farsiu, S., Siddique, T., Volpe, N. J., y Fawzi, A. A. (2016) Macular sub-layer thinning and association with pulmonary function tests in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Scientific Reports*, 6:29187. DOI: 10.1038/srep29187.
- Smith, A. (1968) The Symbol-Digit Modalities Test: A neuropsychologic test of learning and other cerebral disorders. En: *Learning Disorders, Special Child Publications* (pp. 83-91). Helmuth.
- Snyder, P. J., Johnson, L. N., Lim, Y. Y., Santos, C. Y., Alber, J., Maruff, P., y Fernández, B. (2016). Nonvascular retinal imaging markers of preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's y dementia*, 4, 169–178. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.09.001>
- Song, A., Johnson, N., Ayala, A., y Thompson, A. (2021) Optical Coherence Tomography in Patients with Alzheimer's Disease: What Can It Tell Us? *Eye Brain*, 13, 1-20. DOI: 10.2147/EB.S235238
- Squire, L. R. (2004) Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of learning and memory*, 82(3), 171–177. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2004.06.005>
- Staffaroni, A. M., Elahi, F. M., McDermott, D., Marton, K., Karageorgiou, E., Sacco, S., Paoletti, M., Caverzasi, E., Hess, C. P., Rosen, H. J., & Geschwind, M. D. (2017). *Neuroimaging in Dementia. Seminars in neurology*, 37(5), 510–537. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1608808>

- Sunderland, T., Hill, J. L., Mellow, A. M., Lawlor, B. A., Gundersheimer, J., Newhouse, P. A. y Grafman, J. H. (1989) Clock Drawing in Alzheimer's Disease: A Novel Measure of Dementia Severity. *Journal of American Geriatric Society*, 37(8), 725-9.
- Takahashi, M., Sato, A., Nakajima, K., Inoue, A., Oishi, S., Ishii, T., y Miyaoka, H. (2008). Poor performance in Clock-Drawing Test associated with visual memory deficit and reduced bilateral hippocampal and left temporoparietal regional blood flows in Alzheimer's disease patients. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 62(2), 167–173. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2008.01750.x>
- Tao, R., Lu, Z., Ding, D., Fu, S., Hong, Z., Liang, X., Zheng, L., Xiao, Y., y Zhao, Q. (2019). Perifovea retinal thickness as an ophthalmic biomarker for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 11, 405–414. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.04.003>
- Thal, D. R., Rüb, U., Orantes, M. y Braak, H. (2002) Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, 58(12), 1791–1800. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.12.1791>
- Thomson, K. L., Yeo, J. M., Waddell, B., Cameron, J. R., y Pal, S. (2015). A systematic review and meta-analysis of retinal nerve fiber layer change in dementia, using optical coherence tomography. *Alzheimer's y dementia*, 1(2), 136–143. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.03.001>
- Tulving, E. (1985) *Elements of Episodic Memory*. Oxford University Press (Oxford Psychology).
- Uchida, A., Pillai, J. A., Bermel, R., Jones, S. E., Fernandez, H., Leverenz, J. B., Srivastava, S. K., & Ehlers, J. P. (2020). Correlation between brain volume and retinal photoreceptor outer segment volume in normal aging and neurodegenerative diseases. *PloS one*, 15(9), e0237078. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237078>
- Urrútia G y Bonfill X. (2010) PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Medicina Clínica*, 135(11), 507-11. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>
- Van de Kreeke, J. A., Nguyen, H. T., den Haan, J., Konijnenberg, E., Tomassen, J., den Braber, A., Ten Kate, M., Collij, L., Yaqub, M., van Berckel, B., Lammertsma, A. A., Boomsma, D. I., Tan, H. S., Verbraak, F. D., y Visser, P. J. (2019). Retinal layer thickness in preclinical Alzheimer's disease. *Acta ophthalmologica*, 97(8), 798–804. <https://doi.org/10.1111/aos.14121>
- Van de Kreeke, J. A., Nguyen, H. T., Konijnenberg, E., Tomassen, J., den Braber, A., Ten

- Kate, M., Yaqub, M., van Berckel, B., Lammertsma, A. A., Boomsma, D. I., Tan, H. S., Visser, P. J., y Verbraak, F. D. (2021). Longitudinal retinal layer changes in preclinical Alzheimer's disease. *Acta ophthalmologica*, 99(5), 538–544. <https://doi.org/10.1111/aos.14640>
- Van de Kreeke, J. A., Nguyen, H. T., Konijnenberg, E., Tomassen, J., den Braber, A., Ten Kate, M., Yaqub, M., van Berckel, B., Lammertsma, A. A., Boomsma, D. I., Tan, S. H., Verbraak, F., y Visser, P. J. (2020) Optical coherence tomography angiography in preclinical Alzheimer's disease. *British Journal of Ophthalmology*, 104(2), 157-61. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314127>
- Van de Kreeke, J. A., Nguyen, H. T., Konijnenberg, E., Tomassen, J., den Braber, A., Ten Kate, M., Sudre, C. H., Barkhof, F., Boomsma, D. I., Tan, H. S., Verbraak, F. D., y Visser, P. J. (2018). Retinal and Cerebral Microvasculopathy: Relationships and Their Genetic Contributions. *Investigative ophthalmology & visual science*, 59(12), 5025–5031. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25341>
- Vaucheret Paz, E., Puga, C., García Basalo, M. J., Pintos, P., Trossero, I., Richards, A., Ekonen, C., Corleto, M., Leist, M. y Agosta, G. (2017) Fluencia verbal: un test neuropsicológico breve para la detección de trastornos cognitivos en pediatría. *Acta Neurológica Colombiana*, 33(3), 142-7.
- Villanueva Coello, B. (2017). *Análisis de imágenes oftalmológicas de Tomografía por Coherencia Óptica OCT*. [Tesis doctoral, Universidad Politécnica de Valencia]. <http://hdl.handle.net/10251/91818>
- Villarejo, A. y Puertas Martín, V. (2011) Utilidad de los test breves en el cribado de demencia. *Neurología*, 26(7), 425-33. DOI: 10.1016/j.nrl.2010.12.002
- Villemagne, V. L., Fodero-Tavoletti, M. T., Masters, C. L., y Rowe, C. C. (2015). Tau imaging: early progress and future directions. *The Lancet. Neurology*, 14(1), 114–124. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70252-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70252-2)
- Viloria, A. (2011) Predementia Alzheimer's disease. Benefits of early diagnosis. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 46 (Suppl 1), 47-54.
- Visser, P. J., Verhey, F., Knol, D. L., Scheltens, P., Wahlund, L. O., Freund Levi, Y., Tsolaki, M., Minthon, L., Wallin, A. K., Hampel, H., Bürger, K., Pirtila, T., Soininen, H., Rikkert, M. O., Verbeek, M. M., Spuru, L. y Blennow, K. (2009) Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurology*, 8(7), 619-27. DOI: 10.1016/s1474-4422(09)70139-5.

- Vromen, E. M., De Boer, S. C. M., Teunissen, C. E., Rozemuller, A., Sieben, A. y Bjerke, M., for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Visser, P. J., Bouwman, F. H., Engelborghs S. y Tijms B. M. (2022) Biomarker A+T-: is this Alzheimer's disease or not? A combined CSF and pathology study. *Brain*, awac158, DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awac158>.
- Walker, L. C. (2018) Prion-like mechanisms in Alzheimer disease. En: *Handbook of Clinical Neurology* (pp. 303-319) Elsevier
- Wang, M., Zhu, Y., Shi, Z., Li, C., y Shen, Y. (2015). Meta-analysis of the relationship of peripheral retinal nerve fiber layer thickness to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Shanghai archives of psychiatry*, 27(5), 263–279. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.215100>
- Yoon, S. P., Thompson, A. C., Polascik, B. W., Calixte, C., Burke, J. R., Petrella, J. R., Grewal, D. S., y Fekrat, S. (2019). Correlation of OCTA and Volumetric MRI in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina*, 50(11), 709–718. <https://doi.org/10.3928/23258160-20191031-06>
- Zarow, C., Vinters, H. V., Ellis, W. G., Weiner, M. W., Mungas, D., White, L., & Chui, H. C. (2005). Correlates of hippocampal neuron number in Alzheimer's disease and ischemic vascular dementia. *Annals of neurology*, 57(6), 896–903. <https://doi.org/10.1002/ana.20503>
- Zarranz, J.J. (2018). *Neurología*. Elsevier
- Zhao, A., Fang, F., Li, B., Chen, Y., Qiu, Y., Wu, Y., Xu, W., y Deng, Y. (2021). Visual Abnormalities Associate With Hippocampus in Mild Cognitive Impairment and Early Alzheimer's Disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 12, 597491. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.597491>

ANEXOS

8. ANEXOS

ANEXO 1: Formulario de consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de firmar este consentimiento informado, lea atentamente la información que se le facilita y realice las preguntas que desee.

Objetivos del estudio

Este estudio tiene como finalidad estudiar la relación entre la función cognitiva medida por medio de una serie de cuestionarios y test, que expresa el funcionamiento de la memoria, el lenguaje o la percepción espacial con el grosor de la retina medido por medio de una prueba denominada tomografía de coherencia óptica.

Para ello, el estudio se realizará en dos visitas que incluyen:

- Primera visita en la que se realizará una exploración completa de su ojo: le haremos diversas pruebas, como medir su agudeza visual y su visión del color, así como la tomografía de coherencia óptica. Para todo ello únicamente le aplicaremos en el ojo colirios para dilatar su pupila. Ninguna de las pruebas que realizaremos requiere que su ojo tenga contacto con los aparatos que emplearemos.
- Segunda visita en la que se le realizará una entrevista y una exploración completa, así como una serie de cuestionarios y test sobre papel para los que le proporcionaremos todo el material necesario.

Importancia y beneficio para el paciente

Los datos recabados en este estudio serán empleados para ampliar nuestro conocimiento sobre la relación entre la retina y la demencia, y pueden ayudarnos a utilizar en un futuro la tomografía de coherencia óptica como una herramienta de diagnóstico precoz de la demencia. Esto nos permitiría realizar un seguimiento más precoz y estrecho a los pacientes de riesgo, así como empezar el tratamiento con la mayor precocidad posible.

Implicaciones para el sujeto / paciente

- La participación es totalmente voluntaria.
- El paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Descripción de riesgos para el sujeto / paciente

Los riesgos y complicaciones que podrían derivarse de los procedimientos que se realizarán son mínimos, prácticamente nulos. La realización de test neuropsicológicos no tiene ningún riesgo, y la tomografía de coherencia óptica prácticamente tampoco, ya que no existe contacto entre el aparato y su ojo, y se realiza sentado en una silla frente al aparato con un haz de luz que apunta hacia el ojo. Únicamente puede experimentar cierta sensación de incomodidad por dicho haz de luz.

Compensación

No recibirá ninguna compensación económica ni de ningún otro tipo por participar en este estudio.

Confidencialidad de la información

Si decide participar en este estudio, usted está aceptando que sus datos sean utilizados por los investigadores en este proyecto para su análisis. Toda la información personal obtenida será confidencial y no será revelada a nadie sin su permiso previo por escrito. Los datos se analizarán y comunicarán siempre de forma agregada, no incluyendo nunca ninguna información que permita la identificación de personas.

La transmisión de datos se hará con las medidas de seguridad adecuadas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos y el RD 994/99.

Participación voluntaria

Su participación en este estudio es voluntaria. Si usted decide no participar, no tiene que dar razones para ello. En cualquier caso usted recibirá la misma atención y servicios que precise para el cuidado de su salud.

Contacto

Si tiene alguna duda o pregunta sobre el presente proyecto de investigación, no dude en ponerse en contacto con su médico o bien con el investigador de referencia:

- Dr. Álvaro Archidona Arranz ... teléfono
- Dra. Lina Carazo Barrios ... teléfono

CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

Yo (Nombre y Apellidos):.....

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)
- He podido hacer preguntas sobre el ESTUDIO DEL NERVIÓ ÓPTICO COMO BIOMARCADOR PRECOZ DEL DETERIORO COGNITIVO
- He recibido suficiente información sobre el ESTUDIO DEL NERVIÓ ÓPTICO COMO BIOMARCADOR PRECOZ DEL DETERIORO COGNITIVO. He hablado con el profesional sanitario informador:.....
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que la información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
- Deseo ser informado/a de mis datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.

Si No

- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera
 - Sin tener que dar explicaciones

CONSENTIMIENTO INFORMADO

- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el proyecto titulado ESTUDIO DEL NERVIÓ ÓPTICO COMO BIOMARCADOR PRECOZ DEL DETERIORO COGNITIVO.

Firma del paciente
(o representante legal en su caso)

Firma del profesional
sanitario informador

Nombre y apellidos:.....

Nombre y apellidos:

Fecha:

Fecha:

ANEXO 2: Hoja de recogida de datos

PACIENTE NÚMERO: _____ **CONSENTIMIENTO INFORMADO:** _____

Nombre y Apellidos	
Número de historia	
Fecha de nacimiento	
Edad	
Sexo	
Teléfono	
Dirección	
Nivel educativo	

ANTECEDENTES DE:	SÍ/N O	DURACIÓN/CANTIDAD
Diabetes mellitus		
Hipertensión arterial		
Dislipemia		
Cardiopatía isquémica		
Vasculopatía periférica		
Patología cerebrovascular		
Tabaco		
Alcohol		

PATOLOGÍA OFTALMOLÓGICA:

VÁLIDO: SÍ/NO

RM SOLICITADA: SÍ/NO

RM REALIZADA EN < 6 MESES PREVIOS: SÍ/NO

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

Correlation between retinal nerve fibre layer thickness and white matter lesions in Alzheimer's disease

Lina Carazo-Barrios¹ | Alvaro Archidona-Arranz² | Alejandro Claros-Ruiz³ |
Ignacio García-Basterra² | Francisco J. Garzón-Maldonado¹ |
Vicente Serrano-Castro¹ | Mario Gutiérrez-Bedmar³ | Miguel Ángel Barbancho^{3,4} |
Carlos De la Cruz Cosme¹ | Jose M. García-Campos^{2,3,4} | Natalia García-Casares^{3,4,5}

¹Department of Neurology, University Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, Spain

²Department of Ophthalmology, University Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, Spain

³Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Málaga, Málaga, Spain

⁴Department of Clinical Neurology, Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (C.I.M.E.S), University of Málaga, Spain

⁵Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (I.B.I.M.A), Málaga, Spain

Correspondence

Natalia García-Casares, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Boulevard Louis Pasteur 32, C.P 29071 Málaga, Spain.

Email: nagcasares@uma.es and nagcasares@gmail.com

Abstract

Objectives: Early diagnosis in Alzheimer's disease (AD) is crucial in order to implement new therapeutic strategies. The retina is embryologically related to the brain. Thus, the possible usefulness of optical coherence tomography (OCT) in the early detection of AD is currently being studied. Our aim was to study the relationship between retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness and AD.

Methods: We undertook an observational, analytical, cross-sectional study with consecutive sampling of 32 patients with AD or mild cognitive impairment and a group of healthy controls (C). The total number of eyes studied was 64. An ophthalmological and a comprehensive neuropsychological evaluation were performed in all participants. Quantification of white matter lesions and study of atrophy of the hippocampus by cerebral magnetic resonance were also performed.

Results: We observed a significant linear trend towards a thinning of RNFL as the degree of cognitive deterioration increased, in the superior and temporal quadrants of the retina. A significant correlation was also noted between the mean thickness of the RNFL of the left temporal quadrant and occipital white matter lesions ($r = -0.579$, $p = 0.038$).

Conclusions: OCT could be a safe, rapid noninvasive tool providing useful biomarkers in the early detection of cognitive deterioration and AD.

KEYWORDS

Alzheimer disease, mild cognitive impairment, optical coherence tomography, retinal nerve fiber layer thickness, white matter lesions

Key Points

- Optical coherence tomography (OCT) is a noninvasive imaging technology that provides high-resolution cross-sectional images of the retinal nerve fiber layer (RNFL) and measures macular thickness and volume
- A significant linear trend towards a thinning of RNFL as the degree of cognitive deterioration increased in the superior and temporal quadrants of the retina was found

Retinal Neurodegeneration Measured With Optical Coherence Tomography and Neuroimaging in Alzheimer Disease: A Systematic Review

Lina Carazo-Barrios, MD, Andrés Cabrera-Maestre, MD, Carmen Alba-Linero, MD, PhD, Mario Gutiérrez-Bedmar, MD, PhD, Francisco J. Garzón-Maldonado, MD, PhD, Vicente Serrano, MD, Carlos de la Cruz-Cosme, MD, PhD, Natalia García-Casares, MD, PhD

Background: Optical coherence tomography (OCT) has enabled several retinal alterations to be detected in patients with Alzheimer disease (AD), alterations that could be potential biomarkers. However, the relationship between the retina and other biomarkers of AD has been under-researched. We gathered and analyzed the literature about the relationship between retinal and cerebral alterations detected via neuroimaging in patients with AD, mild cognitive impairment (MCI), and preclinical AD.

Methods: This systematic review followed the PRISMA Statement guidelines through the 27 items on its checklist. We searched in PubMed, BVS, Scopus, and the Cochrane Library, using the keywords: Alzheimer's disease, optical coherence tomography, white matter, cortex, atrophy, cortical thickness, neuroimaging, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. We included articles that studied the retina in relation to neuroimaging in patients with AD, MCI, and preclinical AD. We excluded studies without OCT, without neuroimaging, clinical cases, opinion articles, systematic reviews, and animal studies.

Results: Of a total of 35 articles found, 23 were finally included. Although mixed results were found, most of these corroborate the relationship between retinal and brain disorders.

Conclusions: More rigorous research is needed in the field, including homogenized, longitudinal, and prolonged follow-up studies, as well as studies that include all stages of AD. This will enable better understanding of the retina and its

implications in AD, leading to the discovery of retinal biomarkers that reflect brain alterations in AD patients in an accessible and noninvasive manner.

Journal of Neuro-Ophthalmology 2023;43:116–125

doi: 10.1097/WNO.0000000000001673

© 2022 by North American Neuro-Ophthalmology Society

Alzheimer disease (AD) is the most frequent cause of dementia (1). The disease has different stages (2), presenting an accumulation of beta-amyloid (A β) and neurofibrillary tangles of hyperphosphorylated tau protein (pTau) (3–6). Brain alterations have been found on neuroimaging with MRI and positron emission tomography (PET), as well as changes in the cerebrospinal fluid (CSF) (5,7,8), changes that are believed to begin 15–20 years before the onset of clinical symptoms of dementia (9–11). These biomarkers should allow new treatment strategies to be implemented in early stages of the disease before the damage becomes irreversible (10,12,13).

The retina and optic nerve form part of the central nervous system. These structures migrate from the diencephalon during embryonic development, sharing structural and physiological similarities. Thus, the retina can be considered “a window through the brain” (14). Patients with AD can suffer from visual deterioration early in the disease, involving decreased visual acuity, abnormal pupillary reaction, or color perception impairment (12,15). Accordingly, retinal examination using optical coherence tomography (OCT) has been proposed to investigate changes associated with AD (16). Although a few retinal changes have been suggested in the literature, no consensus has yet been reached.

Several meta-analyses (14,17,18) have suggested that OCT can be used to see retinal parameters, like macular volume/thickness, and the peripapillary retinal nerve fiber

Departamento de Neurología (LC-B, FJG-M, VS, CdlC-C), Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, Málaga, Spain; Facultad de Medicina (AC-M, CA-L, MG-B, NG-C), Universidad de Málaga, Málaga, Spain; Departamento de Oftalmología (CA-L), Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, Málaga, Spain; Unidad de Neurología Clínica (NG-C), Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (C.I.M.E.S.), Malaga, Spain; and Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (I.B.I.M.A) (CA-L, MG-B, FJG-M, CdlC-C, NG-C), Málaga, Spain.

The authors report no conflicts of interest.

Address correspondence to Natalia García-Casares, MD, PhD, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Boulevard Louis Pasteur 32, C.P 29071 Málaga, Spain; E-mail: nagcasares@uma.es



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Departamento de Medicina

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

