

Deterioro cognitivo y daño vascular asociado a factores de riesgo cerebro vasculares en adultos mayores

Edith Labos^{1,2}, Karina Zabala¹, Sofia Trojanowski¹, Alejandro Renato^{1,2}, Maria Elena Vaccari¹, Diego Sánchez Gelós³, Marcelo Schapira² y Maria Elena Guajardo²

¹*Instituto de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina*

²*Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina*

³*Instituto de Investigaciones Cardiológicas, Prof. Dr. Alberto C. Taquini. Buenos Aires, Argentina*

Resumen

Introducción: Los factores de riesgo cerebrovascular son causantes de deterioro cognitivo con riesgo de progresión a demencia. Múltiples trabajos confirman la relación entre estos factores, el daño estructural vascular y el déficit cognitivo. **Objetivos:** correlacionar el perfil cognitivo funcional y el daño vascular (DV); analizar las asociaciones entre factores de riesgo, perfil cognitivo-funcional y daño estructural. **Sujetos y Métodos:** Fueron evaluados 276 pacientes mayores de 60 años que contaban con neuroimágenes. Se administró una evaluación neuropsicológica integral. La muestra fue agrupada según Fazekas (FZ). **Estadística:** prueba T de Student, Análisis de Componentes principales (PCA) y Regresión Múltiple. **Resultados:** Media de edad 76.67 y educación 12.23 años. **Diagnóstico:** 31 sin deterioro cognitivo (SDC); 245 Deterioro Cognitivo Leve (DCL). **Daño vascular:** 142 FZ 0-1 y 134 FZ 2-3. La hipertensión fue el mayor factor de riesgo asociado al DV. **Correlaciones** entre hipertensión y desempeño ejecutivo; edad con mayor DV, mayor deterioro cognitivo y mayor déficit funcional complejo; mayor educación con mejor desempeño ejecutivo. El 4% del total de la muestra de sujetos SDC tenían FZ 2-3. **Conclusión:** Los resultados corroboran la importancia de la detección y abordaje temprano, de pacientes con factores de riesgo cardiovascular ya que constituyen un pilar en la prevención del deterioro cognitivo vascular. Se enfatiza la necesidad de seguimiento y evaluación clínica y neuropsicológica en pacientes con fallas ejecutivas o funcionalidad compleja en la vida diaria. El hallazgo de participantes con daño estructural y sin déficit cognitivo resalta la importancia de la Reserva Cognitiva como posible factor protector.

Palabras clave: daño cerebro vascular; deterioro cognitivo; funcionalidad compleja; factores de riesgo; Fazekas.

*Correspondencia con los autores: krn_z@hotmail.com

Artículo recibido: 10 de octubre de 2022

Artículo aceptado: 16 de diciembre de 2022

Abstract

Cognitive impairment and vascular damage associated with cerebrovascular risk factors in older adults. Introduction: Cerebrovascular risk factors are the cause of cognitive impairment with risk of progression to dementia. Multiple works confirm the relationship between these factors, vascular structural damage and cognitive deficit. Objectives: to correlate the functional cognitive profile and vascular damage (VD); to analyze the associations between risk factors, cognitive-functional profile and structural damage. Subjects and Methods: 276 patients over 60 years of age who had neuroimaging were evaluated. A comprehensive neuropsychological evaluation was administered. The sample was grouped according to Fazekas (FZ). Statistics: Student's T test, Principal Component Analysis (PCA) and Multiple Regression. Results: Mean age 76.67 and education 12.23 years. Diagnosis: 31 Without Cognitive Impairment (WCI); 245 Mild Cognitive Impairment (MCI). Vascular damage: 142 FZ 0-1 and 134 FZ 2-3. Hypertension was the greatest risk factor associated with VD. Correlations were found between hypertension and executive performance; age with greater VD, greater cognitive deterioration and greater complex functional deficit; more education with better executive performance. 4% of the total sample of WCI subjects had FZ 2-3. Conclusion: The results corroborate the importance of early detection and approach of patients with cardiovascular risk factors, since they constitute a pillar in the prevention of vascular cognitive impairment. The need for follow-up and clinical and neuropsychological evaluation is emphasized in patients with executive failures or complex functionality in daily life. The finding of participants with structural damage and without cognitive deficit highlights the importance of Cognitive Reserve as a possible protective factor.

Keywords: cerebrovascular damage; cognitive impairment; complex functionality; risk factors; Fazekas.

1. Introducción

Una de las principales causas reconocidas del deterioro cognitivo asociado al envejecimiento se vincula a los factores de riesgo cerebro vascular, que en gran número de casos se acompaña de patologías neurodegenerativas. (Scott et al, 2015; Bowler, 2002; Korczyn, 2002).

Frecuentemente la consulta por queja cognitiva reportadas por las personas mayores se asocia a anomalías en la estructura cerebral, manifestadas por hiperintensidad de materia blanca (HMB) (Dhana et al, 2022).

Un reciente estudio mostró la asociación entre las hiperintensidades de la sustancia blanca con el riesgo de progresión a DCL o demencia, señalando que el deterioro cognitivo es un proceso crónico, de modo que las HSB resultarían predictoras de la tasa de deterioro cognitivo a largo plazo. Los autores señalan que este riesgo podría minimizarse con una intervención temprana (Guo & Shi, 2022). Múltiples trabajos (Scott et al, 2015) confirman las correlaciones entre los factores de riesgo cardiovascular, el daño estructural vinculado a la enfermedad de pequeños vasos y déficits cognitivos de distinta severidad. Un estudio realizado en el Reino Unido sobre 22.059 individuos sanos (Veldsman et al, 2020), verificó que las habilidades cognitivas se ven afectadas negativamente por factores de riesgo cerebro vascular asociados a una reducción de la integridad de la materia gris cerebral y de la materia blanca, dentro de una red cerebral frontoparietal subyacente a la función ejecutiva. Así también, un trabajo multicéntrico (Livingston et al, 2017) que evaluó el rendimiento clínico y funcional de 639 pacientes ancianos con cambios vasculares subcorticales se exploró la relación entre los cambios de la sustancia blanca y los factores de riesgo vascular. Los resultados mostraron que el perfil del factor de riesgo clínico y vascular puede sugerir la presencia de enfermedad cerebral de pequeños vasos, la causa más frecuente de trastorno cognitivo vascular TCV.

Se señala a la hipertensión arterial (HTA) como la comorbilidad más frecuente asociada al daño cerebro vascular. Diversos trabajos verifican el impacto de la hipertensión arterial en la estructura y función de los vasos sanguíneos cerebrales, con consecuente daño isquémico de la sustancia blanca y el lecho cerebrovascular. (Iadecola et al, 2016; Perrota et al, 2016; Walker et al, 2017; Hughes et al, 2016)

En nuestro medio un estudio realizado sobre 1281 pacientes hipertensos por Vicario y col. (2018) reporta un deterioro cognitivo global en el 22,1% de los casos, disfunción ejecutiva en el 36,2% y deterioro de la memoria semántica en el 48,9%, con presencia de un mayor deterioro cognitivo en pacientes hipertensos en relación a la población general.

En su estudio, Shanguann y col. (2019) señalan que la gravedad de las lesiones de sustancia blanca (LSB), medidas según puntuación de Fazekas, fue mayor en los grupos que presentaban como factor de riesgo la hipertensión. De esta manera la gravedad de la LSB se correlaciona positivamente con la gravedad del deterioro cognitivo acompañado de este factor de riesgo.

Los estudios epidemiológicos han informado que la prevalencia de hipertensión, está asociada con aumentos en los niveles de lípidos en sangre. Una posible explicación de estas relaciones es que la hipertensión y la dislipidemia comparten etiologías fisiopatológicas comunes, como la obesidad y la desregulación resultante de la liberación de adipocitoquinas del tejido adiposo (Otsuka et al, 2016).

Así también la diabetes es reconocida como factor de riesgo de demencia, ya sea por asociación con HTA, inducción de alteraciones de la microvasculatura cerebral, trastorno de perfusión, lesiones de la sustancia blanca subcortical, atrofia o daño estructural metabólico (Moheet et al, 2015; Chen et al, 2016; Barret et al, 2017; Wallin et al, 2018).

La importancia de estos factores de riesgo se asocia con otros datos aportados por estudios longitudinales referidos al status cognitivo. Se evaluó durante 6 años el desempeño cognitivo con una toma de imágenes inicial basada en datos cognitivos recopilados anualmente. Se reporta que las HMB se asociaron con

mayores tasas de disminución de la cognición global, la velocidad de procesamiento, las funciones ejecutivas, la memoria de trabajo, la memoria episódica y la memoria semántica (Vicario et al., 2011)

Considerando estos hallazgos se describe un perfil de desempeño cognitivo que caracteriza al trastorno cognitivo asociado a la enfermedad cerebro vascular (ECV) y que configura un cuadro clínico nombrado Deterioro Cognitivo Vascular (DCV). Los trastornos cognitivos pueden ser leves, y estar presentes en al menos un dominio cognitivo (como el funcionamiento ejecutivo o la velocidad de procesamiento) o afectar varios dominios cognitivos. Su identificación posibilita tratar pacientes en estadios tempranos de la enfermedad cerebrovascular y optimizar el curso de su progresión (Rau et al, 2018).

La enfermedad de los pequeños vasos es la principal causa del deterioro cognitivo y se asocia con una morbilidad sustancial. Abordar los factores de riesgo cardiovascular es actualmente el enfoque más efectivo para prevenir el deterioro cognitivo en la población añosa y el riesgo de progresión a una Demencia Vascular (DV) (Zanon et al, 2021).

La escala visual de Fazekas tiene alta confiabilidad en la evaluación de la patología de sustancia blanca y una buena correlación con las medidas cognitivas (Harper & Fumagalli, 2016) y ha sido ampliamente usada en la investigación clínica.

Los objetivos principales de este trabajo son:

1. Caracterizar el perfil de desempeño cognitivo funcional en relación al grado de daño vascular en una población de adultos mayores.
2. Analizar las correlaciones entre los factores de riesgo vascular, el perfil cognitivo funcional y el grado de daño estructural.

2. Método

Participantes

Se realizó un estudio observacional y analítico de corte transversal en un grupo de 276 pacientes mayores de 60 años que consultaron por trastornos y/o queja cognitiva en los servicios de clínica médica del Hospital Italiano de Buenos Aires y del Instituto de Investigaciones Cardiológicas “Prof. Dr. Alberto C. Taquini”. Todos los pacientes contaron con neuroimágenes por resonancia magnética cerebral. Se consideraron las variables demográficas edad, nivel de instrucción, actividad laboral y presencia de antecedentes de hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, tabaquismo, alcoholismo y caídas.

Se excluyeron del estudio pacientes con disturbios de conciencia, desórdenes sistémicos o enfermedades que pudieran causar demencia, ACV en los 6 meses previos, enfermedades psiquiátricas y/o neurológicas concomitantes, intoxicación crónica por drogas y/o alcohol en los últimos 5 años y traumatismo craneano.

Instrumentos

Todos los pacientes fueron evaluados con una batería neurocognitiva que incluyó: Minimental Test de Folstein (Folstein et al, 1975), el Test del trazo parte

A y B, (Reitan, 1958; Fernandez et al, 2002) Prueba de Recuerdo libre/facilitado de palabras (Labos et al, 2008) fluencia verbal semántica y fonológica (Labos et al, 2013), Test del Reloj (Scharovsky et al, 2011), copia de la Figura compleja de Rey (Rey, 1997) Escala de Depresión Geriátrica (Yesavage et al, 1982) y Escalas funcionales básicas y complejas: actividades instrumentales de la vida diaria (Lawton & Brody, 1969), Estudio Funcional Extendido, que incluye el uso de recursos tecnológicos (Labos et al, 2018).

Criterios de clasificación

El total de la muestra fue agrupada en dos categorías según la clasificación de Fazekas (FZ), FZ 0-1 y FZ 2-3. Esta escala tiene 4 grados según la extensión de las lesiones: 0: ausencia de lesiones, 1: presencia de lesiones focales no confluentes, 2: presencia de lesiones inicialmente confluentes y 3: afectación difusa confluyente. El grado 1 se considera normal en el envejecimiento, 2 y 3 patológicos.

Análisis de datos

Para el análisis comparativo de los resultados obtenidos se utilizó la prueba T de Student para calcular las diferencias entre medias. Se determinó un grado de significación estadística de $\alpha = 5\%$.

Se utilizó el método de Análisis de Componentes principales (PCA) para el análisis exploratorio de las correlaciones entre las variables estudiadas. Es una técnica de análisis exploratorio que permite agrupar por componentes aquellas variables que están correlacionadas entre sí. Los valores de correlación oscilan entre -1 a 1. Si los valores tienen distinto signo (ejemplo uno con signo + y otro con signo -) significa que la correlación es inversamente proporcional, es decir que en tanto un valor sube, el otro, baja. Para el análisis se convirtieron las variables categóricas en numéricas y se tomó como criterio los valores por encima de 0.30. Se realizó posteriormente un análisis de Regresión Múltiple.

3. Resultados

La muestra quedó constituida por 276 pacientes, con una edad media de 76.67 años (DS 7), la media de años de educación fue de 12,23 años (DS 4.03). Según el género 177 (64.13 %) fueron mujeres; 87 sujetos (31.52%) se encontraban en actividad laboral al momento de la evaluación.

A partir de la evaluación cognitivo funcional se agruparon según diagnóstico: 31 pacientes (11.23%) sin deterioro cognitivo (SDC) y 245 pacientes (88.76%) con Deterioro Cognitivo Leve (DCL), de los cuales 67 fueron de tipo amnésico (27.34%), y 178 multidominio (72.65%). Según el grado de daño vascular medido por Fazekas, 142 con FZ 0-1 (51.44%) y 134 FZ 2-.3. (48.55%). En la Tabla 1 se describe la distribución de la muestra según diagnóstico y grado de Fazekas.

Tabla 1. Distribución de la muestra según diagnóstico y grado de Fazekas.

FAZEKAS 0-1	FAZEKAS 2-3
-------------	-------------

	20	11	N= 31
SDC	7.24% 122	4% 123	11.23% N=245
DCL	44.20% N= 142	44.56% N= 134	88.76% N =276
	51.44%	48.55%	100%

De los pacientes con DCL con FZ 2-3 el 80.48% presentó el subtipo multidominio.

En los pacientes con DCL se registró mayor déficit cognitivo en los pacientes con FZ 2-3, con diferencias significativas en MMSE, TMA y TMB, Test del Reloj, Fluencia fonológica, en las Escalas funcionales y Puntaje de pérdida del EFE, independientemente del tipo de DCL (ver Tabla 2). En los pacientes SDC el MMSE fue la única prueba que obtuvo diferencias significativas (ver Tabla 3).

Tabla 2. Pacientes con DCL: Resultados de pruebas cognitivas-funcionales comparadas según Fazekas

	FZ 0-1	FZ 2-3	
	Media	Media	P VALUE
MMSE	27.3	26	0.0003
Yesavage	3.55	2.56	0.056
AVDI	6.8	6.43	0.0009
EFE Puntaje Pérdida Total	1.26	1.97	0.028
Recuerdo Diferido Total	12.85	12.07	0.163
TMT_A	62.82	78.52	0.005
TMT_B	158.89	228.24	0.00001
Reloj	6.05	4.91	0.0006
Fluencia semántica	14.47	13.78	0.193
Fluencia fonológica	11	9.34	0.025
Copia Figura de Rey	30.51	28.52	0.093

Tabla 3. Pacientes SDC: Resultados de pruebas cognitivas-funcionales comparadas según Fazekas

	FZ 0-1	FZ 2-3	
	Media	Media	P VALUE
MMSE	28.65	27.66	0.012
Yesavage	3.05	3.44	0.360
AVDI	6.65	7	0.211
EFE Puntaje Pérdida Total	0.35	0.77	0.131

Recuerdo Diferido Total	15.3	15.66	0.237
TMT_A	39.85	44.33	0.155
TMT_B	85.3	81.55	0.334
Reloj	6.9	6.22	0.269
Fluencia semántica	19.95	20.77	0.343
Fluencia fonológica	15.05	16.66	0.158
Copia Figura Rey	34.17	35.66	0.156

En cuanto a las comorbilidades, el 60.86% de la muestra tenía antecedentes de hipertensión arterial, 56.52 % dislipemia, el 44.20% tabaquismo, 17.02% caídas y el 9.78% diabetes.

La hipertensión arterial fue el mayor factor de riesgo asociado al daño vascular: FZ 0-1 52.44%, FZ 2-3 69.62% (P value 0.0045). 167 pacientes presentaron los dos mayores factores de riesgo, hipertensión arterial y dislipemia, conformando el 60.5% de la muestra.

Se realizó un Análisis de los Componentes Principales del total de la muestra teniendo en cuenta todas las variables estudiadas (ver Figura 1). Los resultados más relevantes muestran una correlación entre los sujetos de mayor educación y SDC (RC1) con mejores puntajes en TMB, Minimental, fluencia fonológica y copia de la figura de Rey. Otra correlación fuerte (RC6) asocia las variables edad y la gravedad del daño vascular donde aquellos pacientes de mayor edad tendrían mayor daño vascular, mayor puntaje de pérdida en el EFE, menor actividad laboral actual y un mayor grado de deterioro cognitivo. Asimismo, se correlaciona fuertemente la comorbilidad hipertensión arterial, un peor puntaje en TMA y, en menor medida, el género masculino, diabetes y dislipemia, con peor desempeño en TMB y en fluencia fonológica. (RC5)

Se aplicó un análisis de regresión múltiple con selección en ambos sentidos (stepwise) para seleccionar las variables que correlacionan con la variable Fazekas. Se consideraron todas las variables, de manera que en el modelo resultante solo se muestran las variables significativas en términos estadísticos. La correlación de mayor significancia fue la asociación entre la severidad del daño estructural con un mayor déficit cognitivo.

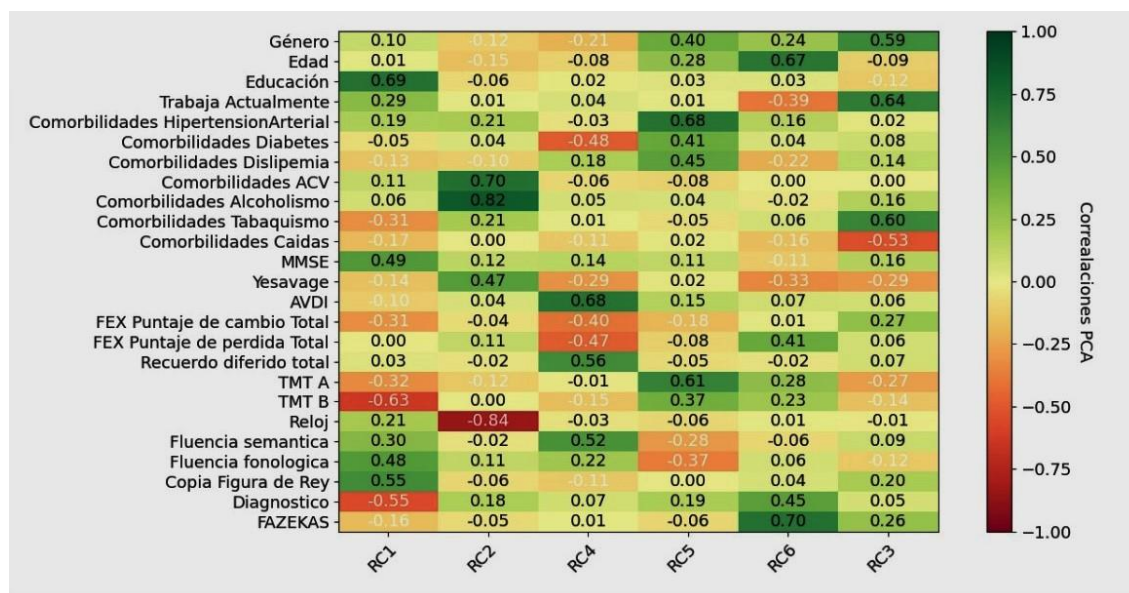


Figura 1. Análisis Componentes Principales. Correlaciones

Nota: Las correlaciones (ACP) se muestran en un mapa de calor (hetmap). Los colores oscilan entre 1 en verde intenso a -1 en rojo intenso, con un gradiente de colores que representan los valores intermedios especificados en la barra lateral derecha. Las correlaciones más robustas entre las variables asociadas (Eje X) dentro de cada Componente RC (Eje Y) se observan por la intensidad de los colores y los valores positivos o negativos indican si la correlación es directa o inversa.

4. Discusión

Los resultados de este estudio mostraron el perfil de desempeño cognitivo y sus correlaciones con las comorbilidades y el daño cerebro vascular medido por Fazekas en una población de adultos mayores que consultaron por trastornos cognitivos y/o queja cognitiva subjetiva.

En nuestra muestra la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados como DCL y un pequeño porcentaje mostró un desempeño cognitivo normal para su edad e instrucción.

La severidad del daño vascular se asoció a distintos perfiles de desempeño cognitivo- funcional. Coincidiendo con otros trabajos ya mencionados (Rau et al, 2018; Scott et al, 2015; Shanguann et al, 2019) observamos que un mayor grado de daño vascular (FZ 2-3) se correlacionó con un déficit de la función ejecutiva. En nuestro estudio se registraron fallas en tareas cognitivas específicas tales como TM A y B, test del Reloj, fluencia fonológica y así también en las escalas funcionales complejas que dependen del sistema ejecutivo. (AVDI y Puntaje Total EFE). Este resultado es coincidente con lo reportado por Labos y colaboradores (2022) en un estudio con pacientes con DCL donde hallaron correlaciones entre el grado del daño vascular con el déficit de la funcionalidad compleja medida con herramientas clínicas como el Protocolo utilizado en este estudio, que incluye el uso de recursos tecnológicos.

Confirmando trabajos anteriores (Dhana et al, 2022) que vinculan las hiperintensidades de sustancia blanca con déficits cognitivos característicos, más del 80% de los pacientes diagnosticados con DCL y con FZ 2-3 presentaron un perfil multidominio de alteraciones.- Este perfil es esperable dada la vinculación del daño cerebral involucrado con los dominios cognitivos afectados, especialmente atencionales.

Por otro lado trabajos recientes (Veldsman et al, 2020) destacan que la conectividad de la materia blanca fronto-parietal es compatible con las FE y puede ser particularmente sensible al riesgo vascular.

En el grupo SDC los pacientes con daño vascular FZ 2-3 (4%) mostraron solo diferencias levemente significativas en la cognición global. Es probable que esta diferencia pueda estar asociada al efecto negativo del déficit ejecutivo, ya que este sistema interviene en la realización de múltiples tareas cognitivas incluidas en el MMSE, como orientación, ejecución de órdenes, dibujo del pentágono entre otras. Este hallazgo, si bien se verificó en un bajo porcentaje de la muestra, reviste especial interés ya que comprueba que el daño estructural no necesariamente tiene manifestaciones clínicas relevantes a nivel cognitivo funcional. En estos casos vale la hipótesis del rol de la Reserva Cognitiva que mediante sus mecanismos de mantenimiento y compensación permitiría a un individuo sostener una cognición normal o enlentecer un posible deterioro cognitivo a pesar de la presencia de un daño estructural. (Stern et al, 2020). Sin embargo, esta población continúa siendo una población de riesgo que amerita seguimiento.

El análisis de los Componentes Principales nos muestra correlaciones fuertes entre variables. Es de esperar que el mayor nivel de instrucción correlacione con un mejor funcionamiento cognitivo y asimismo incluya sujetos con desempeño cognitivo dentro de límites normales para la edad. En relación al tema se señala que esta variable no se puede aislar de otros factores asociados como los socioeconómicos que permitirían una mejor atención sanitaria, optimizando la salud general de las personas, y por lo tanto disminuyendo y/o controlando los factores de riesgo de desarrollo de déficit cognitivo. (Boyle et al, 2021). Es el caso de la población estudiada, donde todos los sujetos contaban con coberturas privadas de Salud

Otra correlación fuerte, verifica un mayor grado de daño vascular vinculado a una mayor edad, ya reportado en diversos trabajos donde se muestra que la edad es uno de los mayores factores de daño vascular (Vicario et al, 2012).

En relación a las comorbilidades, se corrobora la asociación entre la hipertensión arterial y tareas vinculadas al sistema ejecutivo, ya que correlaciona con un peor puntaje del TMA, TMB y en fluencia fonológica. En esta línea se ha verificado que la hipertensión y la dislipemia son las comorbilidades más significativas en relación a la gravedad del daño estructural y pueden ser responsables del alcance y la progresión longitudinal de las asociaciones entre el cerebro y la actividad cognitiva (Hoagey et al, 2021).

El daño vascular del cerebro causado por la presencia de la hipertensión podría cursar en forma subclínica por largos períodos, constituyendo un factor de riesgo para el deterioro cognitivo. Vicario y cols. (2012) han verificado que el 30% de los pacientes hipertensos sin compromiso de otros órganos presentan daño vascular del cerebro y déficits cognitivos.

En síntesis, nuestro estudio confirma 1) las correlaciones entre la severidad del daño vascular y el grado de déficit cognitivo configurando un perfil disejecutivo

de alteraciones caracterizado como Deterioro Cognitivo Vascular. 2) La presencia de fallas en la funcionalidad compleja en pacientes con DCL confirmando un cuadro de Trastorno Funcional Leve. 3) La hipertensión arterial y la dislipemia como los mayores factores de riesgo vascular 4) La presencia de un bajo porcentaje de pacientes sin déficits cognitivos con un grado de FZ 2- 3.

Concluyendo, el control de los factores de riesgo cardiovascular en la mediana edad, incluido el control de la presión arterial, el colesterol y otros factores como los niveles de azúcar en la sangre, sigue siendo el pilar de la prevención del deterioro cognitivo vascular y la demencia (Chang Wong, E. & Chang Chui, H., 2022). Considerando lo expresado por Kenji y col. (2017) que se refieren al DCV subcortical como un continuo clínico de deterioro cognitivo relacionado con los factores vasculares, cobran relevancia medidas de prevención y seguimiento como así también una difusión y educación continua a la comunidad y a los profesionales de atención primaria de la salud sobre el abordaje temprano de los factores de riesgo cerebro vascular.

Por último, las implicancias clínicas de este estudio jerarquizan la importancia de indicar una valoración neuropsicológica a pacientes con factores de riesgo cerebrovascular o con daño vascular comprobado por neuroimágenes, y asimismo el seguimiento y la indicación de neuroimagen a pacientes adultos mayores que presentan factores de riesgo cerebrovascular y manifiesten fallas ejecutivas o en la funcionalidad compleja en la vida diaria. Así también resultaría de beneficio teórico clínico incluir la evaluación de la Reserva Cognitiva en estas poblaciones, a fin de profundizar sobre sus posibles efectos en la presencia y progresión de las habilidades cognitivas.

Bibliografía

Barrett, E. J., Liu, Z., Khamaisi, M., King, G. L., Klein, R., Klein, B. E. K., Hughes, T. M., Craft, S., Freedman, B. I., Bowden, D. W., Vinik, A. I., & Casellini, C. M. (2017). Diabetic Microvascular Disease: An Endocrine Society Scientific Statement. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 102(12), 4343–4410. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01922>

Boyle, R., Knight, S. P., De Looze, C., Carey, D., Scarlett, S., Stern, Y., Robertson, I. H., Kenny, R. A., & Whelan, R. (2021). Verbal intelligence is a more robust cross-sectional measure of cognitive reserve than level of education in healthy older adults. *Alzheimer's research & therapy*, 13(1), 128. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00870-z>

Bowler J. V. (2002). The concept of vascular cognitive impairment. *Journal of the neurological sciences*, 203-204, 11–15. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(02\)00253-8](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(02)00253-8)

Chang Wong, E. & Chang Chui, H. (2022). Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 28(3), 750–780. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001124>

Chen, R., Ovbiagele, B. & Feng, W. (2016). Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *The American journal of the medical sciences*, 351(4), 380–386. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.01.011>

Dhana A, DeCarli C, Dhana K, et al. (2022) Association of Subjective Memory Complaints With White Matter Hyperintensities and Cognitive Decline Among Older Adults in Chicago, Illinois. *JAMA Netw Open*. 2022;5(4): e227512. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.7512

Fernández A, Marino J, Alderete AM (2002) Estandarización y validez conceptual del test del trazo en una muestra de adultos argentinos. *Revista Neurológica Argentina* 27: 83-88.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & 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(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)

Guo, W., & Shi, J. (2022). White matter hyperintensities volume and cognition: A meta-analysis. *Frontiers in aging neuroscience*, 14, 1-13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.949763>

Harper, L., Fumagalli, G. G., Barkhof, F., Scheltens, P., O'Brien, J. T., Bouwman, F., Burton, E. J., Rohrer, J. D., Fox, N. C., Ridgway, G. R., & Schott, J. M. (2016). MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain: A journal of Neurology*, 139(Pt 4), 1211–1225. <https://doi.org/10.1093/brain/aww005>

Hoagey, DA, Lazarus, LT, Rodrigue, KM y Kennedy, KM (2021). The effect of vascular health factors on white matter microstructure mediates age-related differences in executive function performance. *Cortex*, 141:403-420. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2021.04.016>

Hughes, T. M., & Sink, K. M. (2016). Hypertension and Its Role in Cognitive Function: Current Evidence and Challenges for the Future. *American journal of hypertension*, 29(2), 149–157. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv180>

Iadecola, C., Yaffe, K., Biller, J., Bratzke, L. C., Faraci, F. M., Gorelick, P. B., Gulati, M., Kamel, H., Knopman, D. S., Launer, L. J., Saczynski, J. S., Seshadri, S., Zeki Al Hazzouri, A., & American Heart Association Council on Hypertension; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council (2016). Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)*, 68(6), e67–e94.

Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW (1963). Studies of illness on the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychological function. *JAMA*, 185: 914-9 <https://doi.org/10.1001/jama.1963.03060120024016>

Korczyn A. D. (2002). Mixed dementia--the most common cause of dementia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 977, 129–134. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04807.x>

Labos E., Trojanowski S. & Ruiz C. (2008). Prueba de recuerdo libre/facilitado con recuerdo inmediato. Versión Verbal de la FCSRT-IR. Adaptación y Normas en lengua española. *Revista Neurológica Argentina*, 33: 50-66.

Labos E., Trojanowski S., Del Rio M., Zabala K. & Renato A. (2013). Producción léxica en español: Fluencia semántica y fonológica. Caracterización y normas en tiempo extendido. *Neurología Argentina*, 5: 70-7
doi:10.1016/j.neuarg.2013.04.005

Labos E, Trojanowski S, Del Rio M, Zabala K, y Renato A. (2018) Estudio funcional complejo de las actividades de la vida diaria: perfil de cambio y pérdida en población añosa. *Revista Argentina de Neuropsicología*, 33:34-55.
<http://www.revneuropsi.com.ar> ISSN: 1668-5415 34

Labos, E, Söderlund ME, Seinhart D, Camera LA, Schapira MC, Pagotto V, Guajardo ME. (2019). Estudio del desempeño de las actividades complejas de la vida diaria en una población de pacientes con deterioro cognitivo leve. Deterioro Funcional Leve ¿una nueva entidad clínica? *Vertex*, 30: 245-52.

Labos E, Guajardo ME, Soderlund ME, Pagotto V, Sagues X, Seinhart D, Schapira M. (2022). Daño vascular y rendimiento cognitivo-funcional en una población con deterioro cognitivo leve. *Revista de Neurología* 74 (07):209-218.
doi: 10.33588/rn.7407.2021411

Lawton, M. P. & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*, 9(3), 179–186.

Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Larson, E. B., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E. L., Samus, Q, Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet (London, England)*, 390(10113), 2673–2734.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6)

Moheet, A., Mangia, S., & Seaquist, E. R. (2015). Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1353, 60–71. <https://doi.org/10.1111/nyas.12807>

Otsuka, T., Takada, H., Nishiyama, Y., Kodani, E., Saiki, Y., Kato, K., & Kawada, T. (2016). Dyslipidemia and the Risk of Developing Hypertension in a Working-Age Male Population. *Journal of the American Heart Association*, 5(3), e003053. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003053>

Perrotta, M., Lembo, G., & Carnevale, D. (2016). Hypertension and Dementia: Epidemiological and Experimental Evidence Revealing a Detrimental Relationship. *International Journal of molecular sciences*, 17(3), 347. <https://doi.org/10.3390/ijms17030347>

Rau, H., Ziemnik, R., Suchy, Y. (2018). Vascular Cognitive Impairment. In: Kreutzer, J.S., DeLuca, J., Caplan, B. (eds) *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-57111-9_496

Reitan, R.M. (1958) Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276. <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>

Rey A. (1997). Rey: Test de copia y de reproducción de memoria de figuras geométricas complejas. Madrid: *TEA ediciones*.

Scharovsky D, Glaser A, Brugger R, Zorrilla JP, Sousa L, Sánchez M, et al. (2011) El test del reloj: reproducibilidad, consistencia internay variables predictivas de la prueba del reloj utilizandoel método de puntuación de Cacho. *Análisis de 985 relojes Revista Neurología Argentina*,3(2):83-87

Scott, J. A., Braskie, M. N., Tosun, D., Thompson, P. M., Weiner, M., DeCarli, C., Carmichael, O. T., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2015). Cerebral Amyloid and Hypertension are Independently Associated with White Matter Lesions in Elderly. *Frontiers in aging neuroscience*, 7, 221. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00221>

Shangguan, Y., Xiong, T., Jiang, C., Chen, W., Zhang, Y., Zhao, Y., Zhou, G., Fan, Y., & Liu, W. (2019). Cognitive features of white matter lesions accompanied by different risk factors of cerebrovascular diseases. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*, 28(12), 1705–1710. <https://doi.org/10.17219/acem/110324>

Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, Belleville S, Cantilon M, Chetelat G, Ewers M, Franzmeier N, Kempermann G, Kremen WS, Okonkwo O, Scarmeas N, Soldan A, Udeh-Momoh C, Valenzuela M, Vemuri P, Vuoksima E, the Reserve, Resilience and Protective Factors PIA Empirical Definitions and Conceptual Frameworks Workgroup. (2020) Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement*. Sep;16(9) 1305-1311. doi:10.1016/j.jalz.2018.07.219. PMID: 30222945; PMCID: PMC6417987.

Sudo, F. K., Amado, P., Alves, G. S., Laks, J. & Engelhardt, E. (2017). A continuum of executive function deficits in early subcortical vascular cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Dementia & neuropsychologia*, 11(4), 371–380. <https://doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-040006>

Veldsman, M., Tai, XY., Nichols, T. et al. (2020). Cerebrovascular risk factors impact frontoparietal network integrity and executive function in healthy ageing. *Nature Communications*, 11, 4340. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18201-5>

Vicario, A., Cerezo, G. H., Del Sueldo, M., Zilberman, J., Pawluk, S. M., Lódolo, N., De Cerchio, A. E., Ruffa, R. M., Plunkett, R., Giuliano, M. E., Forcada, P., Hauad, S., Flores, R., & Heart-Brain Research Group in Argentina with the support of the Argentine Federation of Cardiology (FAC) (2018). Neurocognitive disorder in hypertensive patients. Heart-Brain Study. *Hipertensión y riesgo vascular*, 35(4), 169–176. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2018.01.004>

Vicario, A., Del Sueldo, M. A., Zilberman, J. M., & Cerezo, G. H. (2011). Cognitive evolution in hypertensive patients: a six-year follow-up. *Vascular health and risk management*, 7, 281–285. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S18777>

Vicario, A., Del Sueldo, M., Fernández, R. A., Enders, J., Zilberman, J., & Cerezo, G. H. (2012). Cognition and vascular risk factors: an epidemiological study. *International Journal of hypertension*, 783696. <https://doi.org/10.1155/2012/783696>

Walker, K. A., Power, M. C., & Gottesman, R. F. (2017). Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. *Current hypertension reports*, 19(3), 24. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0724-3>

Wallin, A., Román, G. C., Esiri, M., Kettunen, P., Svensson, J., Paraskevas, G. P., & Kapaki, E. (2018). Update on Vascular Cognitive Impairment Associated with Subcortical Small-Vessel Disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 62(3), 1417–1441. <https://doi.org/10.3233/JAD-170803>

Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of psychiatric research*, 17(1), 37–49. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4)

Zanon Zotin, M. C., Sveikata, L., Viswanathan, A., & Yilmaz, P. (2021). Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management. *Current opinion in neurology*, 34(2), 246–257. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000913>