



Universidad de Valladolid

**INFLUENCIA DE LA RESERVA
COGNITIVA EN LA PROGRESIÓN DE
DETERIORO COGNITIVO LEVE A
DEMENCIA POR ENFERMEDAD DE
ALZHEIMER**

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina
2015-2021

Autores

Alumna
Pilar Martín Alonso

Tutor
Dr. Miguel Ángel Tola Arribas

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	3
1.1. Justificación del trabajo y objetivos	3
1.2. Material y métodos, resultados y conclusiones	3
1.3. Palabras clave	3
2. INTRODUCCIÓN	4
3. OBJETIVOS	6
4. MATERIAL Y MÉTODOS	6
5. RESULTADOS	10
6. DISCUSIÓN	16
7. CONCLUSIONES	17
8. BIBLIOGRAFÍA.....	18
9. ANEXOS	
9.1 Figuras añadidas con información complementaria	21
9.2 Escalas clínicas:	
Escala Bayer ADL-actividades de la vida diaria	22
Mini-Mental de Folstein	23
TAM (Test de Alteración de Memoria)	24
Cuestionario de reserva cognitiva.....	25
9.3 Póster y código QR	26

1. RESUMEN

1.1 Justificación del trabajo y objetivos

La reserva cognitiva (RC) es la capacidad de resiliencia del cerebro ante las enfermedades neurodegenerativas. El objetivo fue analizar la influencia de la RC en la progresión del deterioro cognitivo leve por EA (DCL-EA) a demencia por EA (EAd).

1.2 Material y métodos

Estudio epidemiológico observacional, descriptivo, retrospectivo, unicéntrico, de base hospitalaria. Se analizó el tiempo hasta la progresión a EAd de un grupo de sujetos con DCL-EA, según criterios NIA-AA. Se analizaron el MMSE, el Test de Alteración de Memoria (TAM) y la escala BAYER de actividades de la vida diaria (BAYER-ADL). La estimación de RC se realizó con el Cuestionario de RC (CRC). Se emplearon el modelo de riesgos proporcionales de Cox y el método de Kaplan-Meier para evaluar el riesgo de progresión. Se estableció RC alta o baja en función de una puntuación del CRC por encima o por debajo de la mediana de esta escala.

Resultados

Se incluyeron 107 sujetos con DCL-EA (56,1% mujeres; edad inicial $76,6 \pm 5,9$ años; MMSE $26,9 \pm 1,9$; TAM $31,1 \pm 5,2$; Bayer-ADL $3,0 \pm 1,2$), reclutados entre abril de 2014 y octubre de 2020. La mediana del CRC fue 7 [5-12] (hombres 10 [6-14]; mujeres 6 [5-11,75]; $p < 0,01$). Progresaron 45 sujetos. La RC alta mostró mayor riesgo de progresión: HR (IC 95%) 1,92 (1,06-3,83); $p < 0,05$. La mediana (IC 95%) del tiempo a la progresión fue 3,04 años (2,71-3,37); 2,63 (1,88-3,37) en RC alta y 4,21 (2,39-6,04) en RC baja (Log Rank Mantel-Cox 4,5; $p < 0,05$).

Conclusiones

El riesgo de progresión de DCL-EA a EAd es mayor en sujetos con RC elevada.

Palabras clave

Reserva cognitiva; Deterioro cognitivo leve; Demencia; Enfermedad de Alzheimer.

2. INTRODUCCIÓN

Estudios anatomopatológicos realizados en sujetos cognitivamente sanos, han demostrado que, en ocasiones, estos presentan lesiones histológicas compatibles con la Enfermedad de Alzheimer (EA). Estos cambios pueden ser tanto macroscópicos como microscópicos, destacando la atrofia cerebral, las placas neuríticas y los ovillos neurofibrilares. Esta disociación clínico-patológica, así como los hallazgos en neuroimagen, podrían estar explicados por un concepto que ha generado un gran interés científico en los últimos años: la reserva cognitiva (RC). La RC define la capacidad del cerebro adulto para minimizar manifestaciones clínicas de un proceso neurodegenerativo. Esta afirmación apoya el hecho de que, a mayor RC, existe una menor probabilidad de presentar manifestaciones clínicas precoces de EA, aun cuando se haya desarrollado un daño cerebral claro. (1-4)

La adquisición de RC es muy dependiente de haber realizado o no determinadas actividades intelectuales y cognitivas a lo largo de la vida. Por lo tanto, se asocia con factores como pueden ser la edad, el nivel cultural o el sexo. (1-4; 5-6)

El concepto que relaciona el presentar cambios anatomopatológicos propios de la EA en personas sin ninguna patología cognitiva o, dicho de otra manera, presentar lesiones visibles en neuroimagen sin afectación clínica relevante es, por tanto, la RC. Esto responde al por qué no todas las personas desarrollan los mismos síntomas o, si lo hacen, lo hagan más tardíamente, aún teniendo el mismo grado de neurodegeneración. El cerebro trata de protegerse de esos daños mediante su propia plasticidad y conectividad entre sus distintas áreas, creando así las llamadas redes neuronales. Estas cualidades dependerán de las actividades intelectuales que haya desarrollado cada persona en concreto. Algunas de las variables que influyen en la RC son las aficiones, la ocupación profesional, el grado de actividad física, el cociente intelectual, los hábitos individuales, el nivel de estudios, las habilidades lingüísticas y los aprendizajes (4-6; 8-9).

Por lo tanto, el concepto de RC sugiere que el cerebro intenta afrontar la patología neurodegenerativa utilizando métodos de procesamiento cognitivo ya existentes. Esto explica por qué un individuo con RC alta haría frente a la patología más eficazmente, a diferencia de aquel que presente una RC baja, incluso si se trata de un mismo volumen cerebral (5).

Se han propuesto dos hipótesis o modelos distintos de RC (4,6):

- **Modelo pasivo (estructural):** expresa las diferencias interindividuales en el tamaño cerebral, número de neuronas y de conexiones sinápticas. Para estimarlo se utiliza la resonancia magnética estructural (RM). Éste fue el concepto inicial, puramente cuantitativo.
- **Modelo activo (funcional):** expone los mecanismos de procesamiento neuronal. La estimación se realiza con la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética funcional (RMf). Se clasifica en dos tipos:

- Reserva neuronal: indica las diferencias interindividuales en las redes neuronales que presentan sujetos con cerebros sanos.

- Compensación neuronal: se refiere a la variabilidad interindividual en las redes neuronales empleadas para compensar una patología, y por tanto, se pone de manifiesto en cerebros enfermos.

Las conclusiones que obtenemos de estos dos modelos son varias. Por un lado, se objetiva que cuando el cerebro presenta un mayor tamaño, da lugar a que éste pueda soportar mayor carga patológica antes de que aparezcan los primeros signos de la enfermedad. Por otro lado, el flujo cerebral que tiene cada cerebro estará influido por el requerimiento tanto de la degeneración que presente, como de su RC. Algunos estudios muestran que las personas sanas con una mayor RC necesitan un menor número de áreas del cerebro para rendir adecuadamente, es decir, requieren un menor flujo sanguíneo cerebral. En cambio, los pacientes con deterioro cognitivo leve que presentan una alta RC necesitan activar más áreas como mecanismo compensatorio, por lo que necesitarán mayor flujo sanguíneo (4,6).

Debido a todo esto, se puede plantear la hipótesis de que entre dos individuos que muestran la misma sintomatología, el que posee una mayor RC, tendrá un mayor grado de afectación cerebral que el presente una menor RC. Sin embargo, en cuanto las manifestaciones clínicas que comienzan en una persona con alta RC, la evolución de la enfermedad puede ser mucho más rápida. Cuando el cerebro llega a un determinado umbral de deterioro y la demencia avanza, ya no es capaz de compensar y, por ello, la velocidad de deterioro cerebral es más rápida. De

esta manera, la actuación frente a este deterioro tendrá que ser temprana y continuada para poder adquirir una mayor RC y otorgar protección frente a la instauración de los síntomas (7).

El trabajo pretende analizar la hipótesis que plantea una progresión más acelerada del deterioro cognitivo por EA en sujetos con mayor RC.

3. OBJETIVOS

- Describir la reserva cognitiva y evaluar el ritmo de progresión de deterioro cognitivo leve a demencia de Enfermedad de Alzheimer en función de la reserva cognitiva.
- Describir el grado de afectación cognitivo, de memoria y funcional de pacientes con deterioro cognitivo leve.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo, unicéntrico, observacional y descriptivo para evaluar la influencia de la reserva cognitiva en la progresión de deterioro cognitivo leve a demencia por enfermedad de Alzheimer, a fecha de 28 de febrero de 2021. El reclutamiento de pacientes comenzó en el mes de abril del año 2014 y finalizó en octubre del 2020. El trabajo se enmarca en un proyecto de investigación del área de Neurología del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

POBLACIÓN DE ESTUDIO: CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y PROGRESIÓN

La selección de pacientes se realizó en aquellos que acudieron a consulta de neurología sin un diagnóstico neurológico previo, con síntomas de deterioro cognitivo (DC) y en los que la evaluación diagnóstica confirmó una EA en fase de DCL. A todos los pacientes se les realizó la evaluación habitual en consulta, incluyendo en todos los casos una valoración de la RC y el nivel de estudios, el MMSE, TAM y la escala BAYER-ADL para la evaluación funcional. Además de los estudios analíticos habituales, en todos los casos se realizó una prueba de neuroimagen (TC o RM cerebral) si no hay ninguna anterior disponible, y un electroencefalograma. Todos ellos, además, firmaron el consentimiento informado.

Por otro lado, fueron excluidos del estudio aquellos pacientes con un diagnóstico previo de EA en fase de DCL o de demencia, o aquellos que presentaban demencia por otra etiología.

Se emplearon los criterios NIA-AA 2011 para el diagnóstico de DCL por EA y demencia por EA (EAd).

VARIABLES ANALIZADAS E INSTRUMENTOS DE MEDIDA

Las variables evaluadas han sido:

- Edad en la primera consulta
- Sexo
- Nivel de estudios alcanzado
- Evaluación de escalas clínicas:

- Mini Mental State Examination (versión española) (10):

Nos sirve para medir la evaluación cognitiva; se compone de 5 ítems que evalúan: orientación temporal y espacial; capacidad de fijación, atención y cálculo; memoria, nominación, repetición y comprensión; lectura, escritura y dibujo. La puntuación máxima es de 30 puntos. En la población anciana sana las puntuaciones habitualmente son ≥ 24 , en pacientes con DCL suelen oscilar entre 22-27, y con demencia suelen ser inferiores a 24. Su sensibilidad es aproximadamente del 87%, y su especificidad del 82%. Se debe tener en cuenta que la puntuación se encuentra muy influenciada por el nivel cultural del paciente, así como el tiempo empleado en realizarlo (entre 5-12 minutos).

- Test de alteración de Memoria (11):

Con él evaluamos la orientación temporal y la memoria inmediata, remota y semántica, de evocación libre y de evocación con pistas. La puntuación máxima es de 50 puntos. Un punto de corte de 37 tiene una sensibilidad del 96% y una especificidad del 79% para el diagnóstico de DCL por EA. En el diagnóstico de demencia por EA en estadio precoz se establece como punto de corte 28, con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 98% (15). El tiempo medio de aplicación varía entre 5-7 minutos.

- Escala BAYER de actividades de la vida diaria (12):

Mide la capacidad funcional. Está formada por 25 preguntas: 5 miden actividades básicas, 16 actividades instrumentales y 4 funciones cognitivas. La puntuación en cada pregunta oscila entre 1, que indica función normal, y 10, que se corresponde con una función muy alterada. La puntuación total (1-10) es la media de todas las preguntas contestadas por el cuidador. El tiempo medio empleado para completarla suele ser entre 5-10 minutos.

- Cuestionario de reserva cognitiva (5):

Con ella se mide la capacidad cognitiva. Consta de ocho preguntas que miden actividades intelectuales desarrolladas a lo largo de la vida: nivel de escolaridad del sujeto y de los padres, cursos de formación, ocupación laboral, formación musical, idiomas, actividad lectora, juegos intelectuales. La puntuación máxima es de 25. Una mayor puntuación implica mayor reserva cognitiva. Se clasifica a los pacientes en cuatro categorías en función de su puntuación: ≤ C1 (cuartil 1): inferior, ≤ 6 puntos; C1-C2 (cuartil 2): medio-bajo, 7-9 puntos; C2-C3 (cuartil 3): medio-alto, 10-14 puntos; ≥ C4 (cuartil 4): superior, ≥ 15 puntos. El tiempo de ejecución se sitúa en torno a 2 minutos.

METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Las características clínicas y sociodemográficas se analizaron empleando frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas, y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. En las comparaciones bivariadas se empleó el test Chi-cuadrado para variables cualitativas (proporciones), y los test T-student y U de Mann-Whitney en el caso de comparaciones entre variables categóricas y continuas de distribución paramétrica o no paramétrica, respectivamente. Se categorizó la RC en alta (puntuación de CRC ≥ a la mediana) o baja (valor del CRC < mediana). En cuanto a la edad, se establecieron las siguientes categorías: alta (edad ≥ mediana de la edad basal) o baja (edad < mediana de la

edad basal). Se emplearon los modelos de riesgos proporcionales de Cox para estimar el riesgo de progresión asociado a RC alta o baja, sexo y edad. De esta forma se generaron Hazard Ratio (HR) con intervalos de confianza del 95%. Se censuraron todos los participantes sin progresión confirmada a día 28 de febrero de 2021. Se definió la variable tiempo como los años por persona de observación entre la inclusión en el estudio y la fecha en la que se determinó el criterio de progresión o la fecha de la última revisión si no hubo progresión. Se empleó el método de Kaplan-Meier para calcular los tiempos medios hasta la progresión. Se realizó el Log-Rank test (Mantel-Cox) para evaluar las diferencias de las curvas hasta la progresión según los diferentes grados de RC.

Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS versión 27. El nivel de significación empleado fue $p < 0,05$.

ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo se enmarca en un proyecto desarrollado en las Unidades de Neurología y Neurofisiología del Hospital Universitario Río Hortega junto con el grupo de Ingeniería biomédica de la Universidad de Valladolid.

Los participantes son reclutados en las consultas de Neurología del área de salud Oeste, en el seno de un proyecto de investigación que evalúa la utilidad de la señal del EEG para diferenciar DCL y EAd.

Este proyecto cuenta con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Río Hortega. A todos los pacientes se les proporcionó inicialmente un documento explicativo y otro para el consentimiento informado. No se realiza ninguna intervención y no se contempla ningún riesgo para el paciente.

5. RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO EVALUADO

En el estudio se incluyeron 107 pacientes con DCL: 47 hombres y 60 mujeres (43,9% y 56,1% respectivamente)

La edad de inclusión al estudio por sexos fue muy similar. La media obtenida de edad en el estudio ha sido de 76,6, con una desviación estándar (DE) de 5,8. La mediana toma el valor de 76,6.

En la tabla 1 se resumen las características basales de los pacientes en el momento de inclusión al estudio. Ampliando la información de la tabla y desglosando el grado de estudios obtenidos según el sexo, el porcentaje de hombres con un nivel de estudios primarios fue de un 40,4%, mientras que el de mujeres fue de un 50%. El porcentaje de hombres con un nivel de estudios secundarios o superiores fue de un 53,2%, frente al 31,7% que representó a las mujeres. Por último, un 6,4% simbolizó a los hombres sin estudios en consideración con el 18,3% que caracterizó a las mujeres.

Grupo completo N=107

Edad de inclusión (media± DE)	
- Total	- 76,6 ± 5,8
- Hombres (43,9%)	- 76,7 ± 6,1
- Mujeres (56,1%)	- 76,5 ± 5,7
Nivel de estudios alcanzados (%)	
- Sin estudios	13,1%
- Primarios	45,8%
- Secundarios	41,1%
MMS (media ± DE)	26 ± 1,8
Bayer-ADL (mediana [Q1-Q3])	2,8 [2-3,6]
TAM (media ± DE)	31 ± 5,2

Tabla 1. Principales características de la muestra

DESCRIPCIÓN DE LOS DATOS DE RC Y DIFERENCIAS POR SEXOS

En la figura 1 se muestra la mediana y el rango intercuartílico de la RC en el total de pacientes (N:107): 7,00 [5-12].

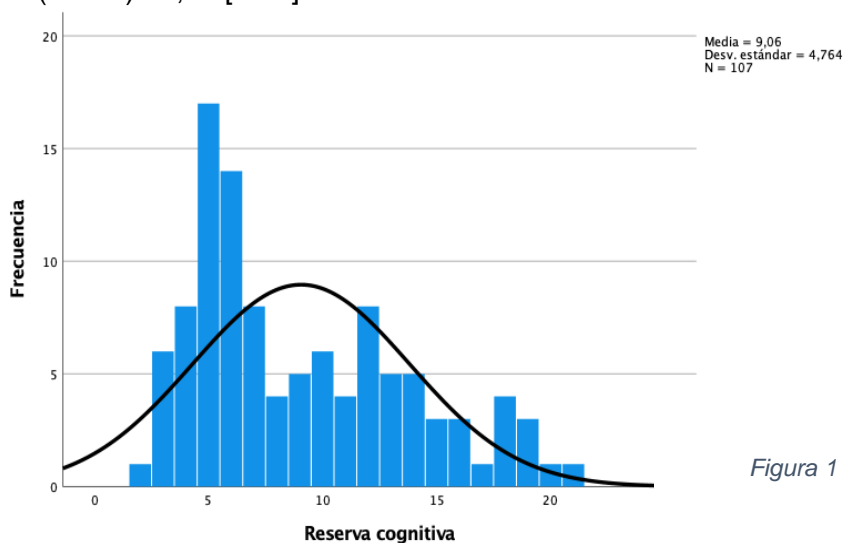


Figura 1 Distribución no normal. N:107

Teniendo en cuenta el valor de la mediana, hemos categorizado la RC como alta cuando la puntuación de CRC es ≥ 7 , y como baja cuando la RC es <7 . La figura 2 muestra la mediana y el rango intercuartílico de la RC en los hombres, que resultó ser 10 [6-14], y en las mujeres, que fue 6 [5-11,75].

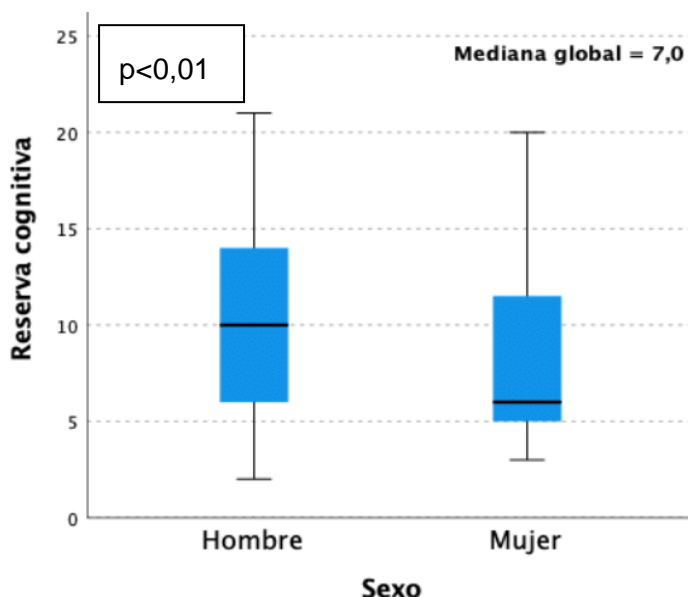


Figura 2. Diferencia en la puntuación de RC por sexos. U de Mann-Whitney $p < 0,01$

DATOS DE PROGRESIÓN

Partiendo del total de la muestra de 107 pacientes, 62 de ellos (57,9%) no progresaron a demencia y 45 (42,1%) sí lo hicieron.

El tiempo de progresión de DCL a demencia, fue de 24,4 meses de media (mínimo 4 y máximo 57 meses). Por otro lado, el tiempo medio de observación entre los que no progresaron fue de 28,5 meses (seguimiento mínimo de 3 meses y un máximo de 78).

En la tabla 2 se representa las características de los pacientes del estudio. Con respecto a la RC, se observa que no hay diferencias entre los que progresan y los que no.

En la figura 3 se plasma las diferencias en el CRC según el criterio de progresión.

	No progresión	Progresión	p
Sexo (%)			
○ Hombres	57,4%	42,6%	0,93
○ Mujeres	58,3%	41,7%	
Edad al inicio (media ± DE)	75,9 ± 6,0	77,7 ± 5,6	0,121
RC (mediana, Q₁-Q₃)	7 [5-13]	8 [5-11,5]	0,93
MMSE (media, DE)	27,2 ± 1,8	26,4 ± 1,8	<0,05
TAM (media, DE)	32,4 ± 4,7	29,3 ± 5,4	<0,01
Bayer ADL (media, DE)	2,8 ± 1,2	3,2 ± 1,1	<0,05

Tabla 2 Característica demográficas y puntuación en las escalas clínicas según el criterio de progresión.

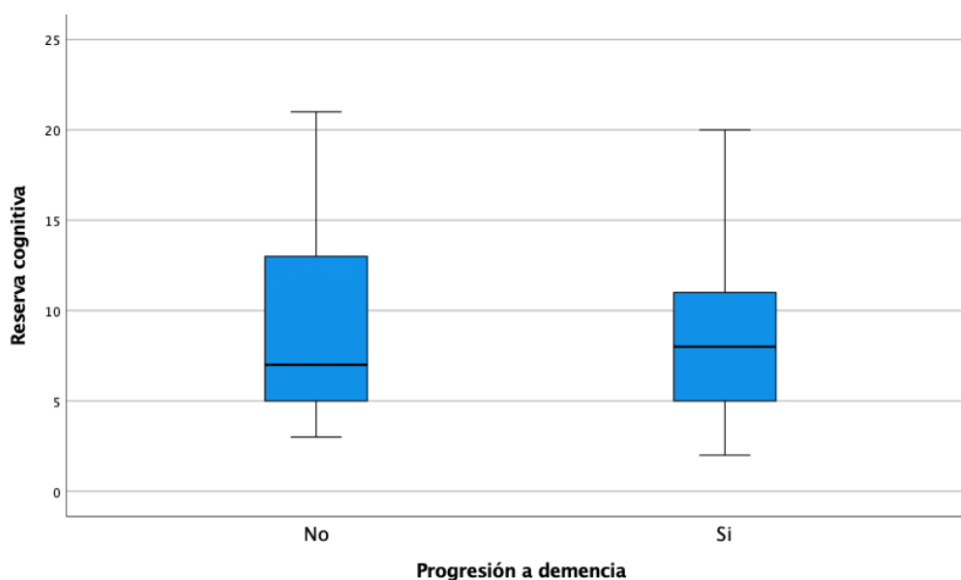


Figura 3. Diferencias en el CRC según el criterio de progresión

ANÁLISIS DE RIESGO DE PROGRESIÓN

En la tabla 3 se muestran las Hazard Ratio (HR) en función del nivel de RC, sexo y edad en el análisis univariante. Además, se muestran datos del análisis multivariante con la HR en función de la RC, empleando la edad y el sexo como covariables. El riesgo de progresión fue significativamente mayor en el grupo de sujetos con RC alta. El grupo de mayor edad mostró un mayor riesgo de progresión, aunque sin alcanzar la significación estadística. No se demostraron diferencias entre sexos.

	HR (IC 95%); p ¹	HR (IC 95%); p ²
RC ALTA: CRC ≥ 7	1,92 (1,04-3,54); p=0,03	2,01 (1,06-3,83); p=0,03
SEXO: HOMBRES	1,01 (0,56-1,82); p=0,97	0,80 (0,43-1,49); p=0,49
EDAD ≥ 76,6 AÑOS	1,63 (0,89-2,99); p=0,11	1,61 (0,88-2,94); p=0,13

Tabla 3 ¹ Análisis univariante ² Análisis multivariante de riesgo de progresión según RC ajustado por edad y sexo

Utilizando el método de Kaplan-Meier, la figura 4 muestra la curva global de progresión de DCL-EA a EAd de los sujetos incluidos, en función del tiempo de observación. El ritmo medio de progresión fue de un 15% al año. La mediana global del tiempo a la progresión fue de 3 años (IC 95%: 2,7-3,4) con una media de 3,7 años (IC 95% 3,1-4,2).

Durante el seguimiento fallecieron cuatro pacientes, dos hombres y dos mujeres, por causas ajenas al deterioro cognitivo.

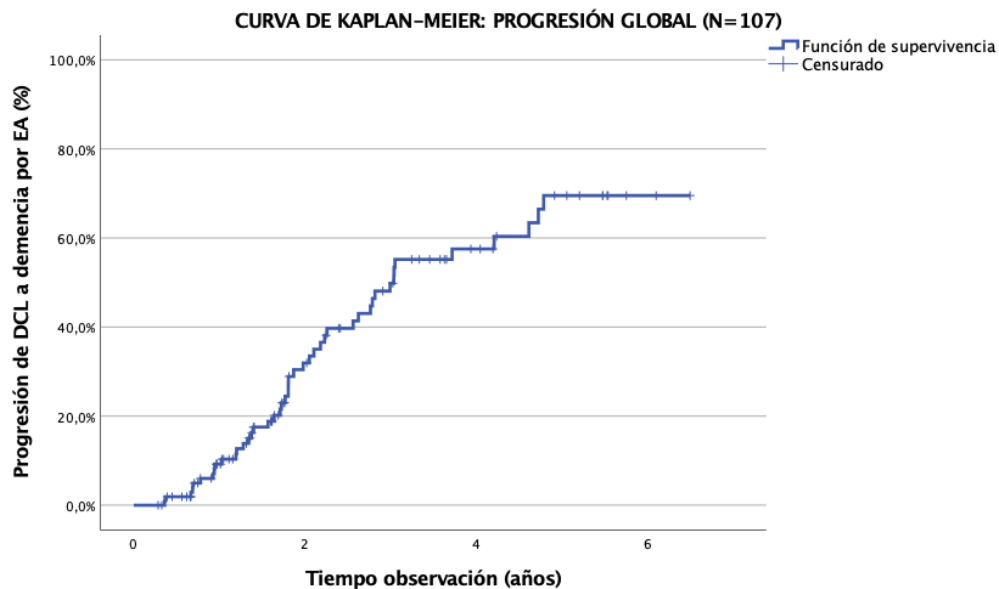


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier. Progresión global (N=107)

La figura 5 muestra las curvas de Kaplan-Meier con la evolución de la progresión a lo largo del tiempo de observación en función de la RC. Las curvas de progresión se separan al final del primer año.

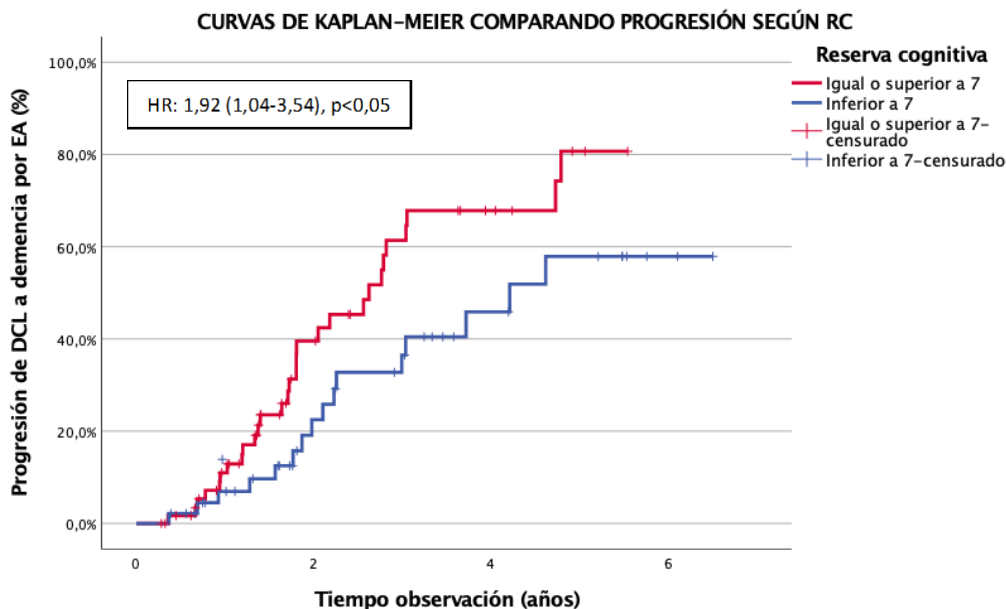


Figura 5 Curva de Kaplan-Meier comparando progresión según RC

Reserva cognitiva	Tiempo a la progresión (mediana, IC 95%) Años	Tiempo a la progresión (media, IC 95%) Años
Inferior a 7	4,21 (2,39-6,04)	4,24 (3,45-5,03)
Igual o superior a 7	2,63 (1,88-3,37)	2,96 (2,42-3,50)
Log-Rank (Mantel-Cox)	4,46; p<0,05	

Tabla 4 Media y mediana del tiempo confirmado a la progresión a demencia de acuerdo con la RC menor a 7 o igual o superior a 7.

La tabla 4 representa que los sujetos con RC baja empeoran a un ritmo más lento que los que tienen RC alta; el análisis de los datos confirma la hipótesis propuesta.

6. DISCUSIÓN

La RC puede explicar algunas de las diferencias en el modo de progresión en aquellos individuos que parten de un deterioro cognitivo y que son susceptibles de padecer la sintomatología por EA (4). Quienes presentan una RC más baja, empeoran más lentamente que los que tienen RC alta. Los estudios epidemiológicos sugieren que las experiencias vitales, incluyendo el logro educativo y ocupacional, las actividades mentales, las actividades de ocio en la vida posterior e incluso el ejercicio aeróbico, aumentan la RC (14-18). Sin embargo, para el momento del diagnóstico en personas con RC alta, la enfermedad ya estará avanzada, por lo que la progresión de estos será más rápida. Un estudio anteriormente realizado en un trabajo de fin de grado para la Universidad de Valladolid (19), utilizó parte de la muestra de los pacientes de este estudio y objetivó que aquellos con RC más alta acuden de manera más precoz a consulta, debido a que ellos mismos notan y sospechan su deterioro cognitivo. Además, en un estudio realizado por L. Rami et al (5), se comparan pacientes con EA y voluntarios sanos, donde se apoya esta teoría. Asimismo, en este estudio se comprobó cómo la RC de las mujeres que consultan por deterioro cognitivo es menor que la de los hombres.

Otro trabajo realizado en el Instituto Tecnológico de Massachusetts (13) observó que las lesiones cerebrales en los hombres eran menores que en las mujeres, acentuándose en unas células determinadas, los oligodendrocitos. Por ello, se vio afectada mayoritariamente la sustancia blanca, donde hay mayor número de axones mielinizados. Por otra parte, en este trabajo se evidencia un mayor nivel de estudios en los hombres. Con respecto a este aspecto, muchos artículos ofrecen conclusiones contradictorias. Un artículo publicado en el 2019 de Robert S. Wilson et al (15), afirma que la escolaridad no retrasa el deterioro neurodegenerativo porque entre ésta y el comienzo del envejecimiento, hay muchos años de diferencia, al contrario de lo que afirman otros estudios. En lo que sí coinciden, es en que otro tipo de actividades como el aprendizaje de idiomas o la cantidad de relaciones sociales, sí repercuten con mayor fuerza en la RC. Hay que tener en cuenta que las personas que de jóvenes alcanzan unos estudios secundarios o mayores, suelen continuar ampliando su aprendizaje y exponiéndose a más actividades intelectuales y sociales, por lo que seguirán incrementando su RC a edades avanzadas, lo cual no es tan común de encontrar en personas sin estudios.

Si partimos de objeciones anatómicas y hablamos de las redes neuronales, algunos estudios han medido los mecanismos que estas células utilizan para sostener la RC. En sujetos jóvenes se ha detectado una activación neuronal menor a la hora de realizar tareas sencillas. Cuando esa complejidad aumenta, la activación cerebral también. En personas mayores, por el

contrario, la activación neuronal permanece elevada y constante. Esto se puede interpretar como una compensación para mantener una funcionalidad continua, aunque es cierto que no se llegó a lograr un rendimiento tan bueno. Si nos centramos en un grupo concreto de personas donde sólo se incluyen jóvenes, una mayor reserva se asocia a una menor activación cerebral, al contrario de lo que ocurre en los grupos que incluyen únicamente a personas ancianas: cuando su RC es mayor se activan más áreas cerebrales para una actividad concreta. La respuesta al cómo ocurren estos sucesos y si la RC es realmente un factor de influencia en todo esto, aún es sujeto de estudio. (4,6)

Debido a que se ha demostrado que la RC interfiere en la forma de progresión de pacientes con DCL hacia la demencia, sería interesante investigar detenidamente si existen áreas del cerebro con mayor nivel de plasticidad que otras, así como lanzar una línea de trabajo sobre qué tipo de actividades estimulan más la cognición.

Evaluando minuciosamente este estudio, quiero señalar que se la muestra fue de 107 pacientes y, si bien es cierto que el hallazgo de la hipótesis planteada ha resultado ser significativo y que el número de sujetos estudiados ha sido alto, una muestra mayor y con un periodo de seguimiento más prolongado permitiría establecer conclusiones más robustas. Estudiando las asociaciones entre la RC y otras variables como fue el sexo, se observaron algunas diferencias, pero sin llegar a ser estadísticamente significativas. Con respecto al ritmo de progresión a EAd, el estudio confirmó una tasa aproximada del 15% al año. Este porcentaje es análogo a la tasa de progresión de la mayoría de los estudios epidemiológicos de seguimiento del DCL, por lo que podría ser representativo de poblaciones al margen de este trabajo. Además, el número de pacientes mujeres en este estudio es mayor que el de hombres, al igual que ocurre con todos los análisis epidemiológicos de DCL o demencia, por lo que sigue siendo representativo si quisiéramos extrapolar la hipótesis del trabajo a una población mayor. Los pacientes del estudio pertenecen al Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid al cual competen todos los centros del área de salud oeste de la ciudad, por lo que engloba a zonas de diferentes características socioeconómicas evitando así un posible sesgo de selección. Las pérdidas de individuos (cuatro en total) se debieron a causas sin relación con el estudio.

7. CONCLUSIONES

Los sujetos con RC baja empeoran a un ritmo más lento (mediana de 4,2 años) que los que tienen una RC alta (mediana: 2,6 años), conclusión que se demuestra de manera clara al final del primer año desde el diagnóstico de DCL del paciente.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Prince M, Acosta D, Ferri CP, Guerra M, Huang Y, Llibre Rodriguez JJ, Salas A, Sosa AL, Williams JD, Dewey ME, Acosta I, Jotheeswaran AT, Liu Z. Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study. *Lancet* [Internet] 2021 [cited 2021 Mar 24]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22626851/>
2. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 24]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30497964/>
3. Vinters Harry V. Emerging Concepts in Alzheimer's disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2015; 10: page 291-319.
4. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009; 13 (47): 2015-28. 2009.
5. Rami L, Valls-Pedret C, Bartres-Faz D, Caprile C, Sole-Padulles C, Castellvi M, et al. Cuestionario de reserva cognitiva. Valores obtenidos en población anciana sana y con enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2011; 52: 195-201. 2011.
6. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012; 11: 1006-12. 2012.
7. Guo LH, Alexopoulos P, Wagenpfeil S, Kurz A, Perneczky R. Brain size and the compensation of Alzheimer's disease symptoms: A longitudinal cohort study. *Alzheimers Dement*. 2013; 9 (5): 580-586. [Internet]. 2013 [cited 2021 Mar 24];2013.
8. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86 (9):876–84. [Internet]. 2011 [cited 2021 Mar 24];2011.

9. Ruscheweyh R, Willemer C, Krüger K, Duning T, Warnecke T, Sommer J et al. Physical activity and memory functions: An interventional study. *Neurobiol Aging*. 2011; 32 (7): 1304-19. [Internet]. 2011 [cited 2021 Mar 24];2011.
10. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, Trevelyan CM, Hampton T, Rayment D et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. [Internet] 2021 [cited 2021 Mar 24]; Available from: https://researchinformation.bris.ac.uk/ws/portalfiles/portal/81702242/Creavin_et_al_2016_The_Cochrane_Library.pdf
11. Screening for amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease with M@T (Memory Alteration Test) in the primary care population [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 24]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16998781/>
12. Villarejo A, Puertas-Martín V. Utilidad de los test breves en el cribado de demencia. *Neurología*. 2011; 26 (7): 383-444. [Internet]. 2011 [cited 2021 Mar 24];2011.
13. Mathys H, Davila-Velderrain J, Peng Z, Gao F, Mohammadi S, Young J et al. Single-cell transcriptomic analysis of Alzheimer's disease [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 24]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31042697/>
14. Weiler M, Casseb R, de Campos B, de Ligo Teixeira C, Carletti-Cassani A, Vicentini J et al. Cognitive Reserve Relates to Functional Network Efficiency in Alzheimer's Disease [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 24]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6111617/>
15. Wilson RS, Yu L, Lamar M, Schneider JA, Boyle PA, Bennett DA. Education and cognitive reserve in old age. *Neurology*. 2019 ; 92 (10) : 1041-50 [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 25]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31042697/>
16. Serra L, Mancini M, Cercignani M, Di Domenico C, Spanò B, Giulietti G et al. Network-Based Substrate of Cognitive Reserve in Alzheimer's Disease [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 25]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27662319/>

17. Scarmeas N, Levy G, Tang M, Manly J, Stern Y. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's Disease [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 25];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11756603/>
18. Valenzuela, M., & Sachdev, P. (2006). Reserva cerebral y demencia: una revisión sistemática. *Medicina psicológica*, 36 4, 441-54;2006.
19. Domínguez Bajo E. Evaluación de la influencia de la reserva cognitiva en la enfermedad de alzheimer. ¿Consultan antes los pacientes con mayor reserva?;2019.

9. ANEXOS

9.1 Figuras y tablas complementarias

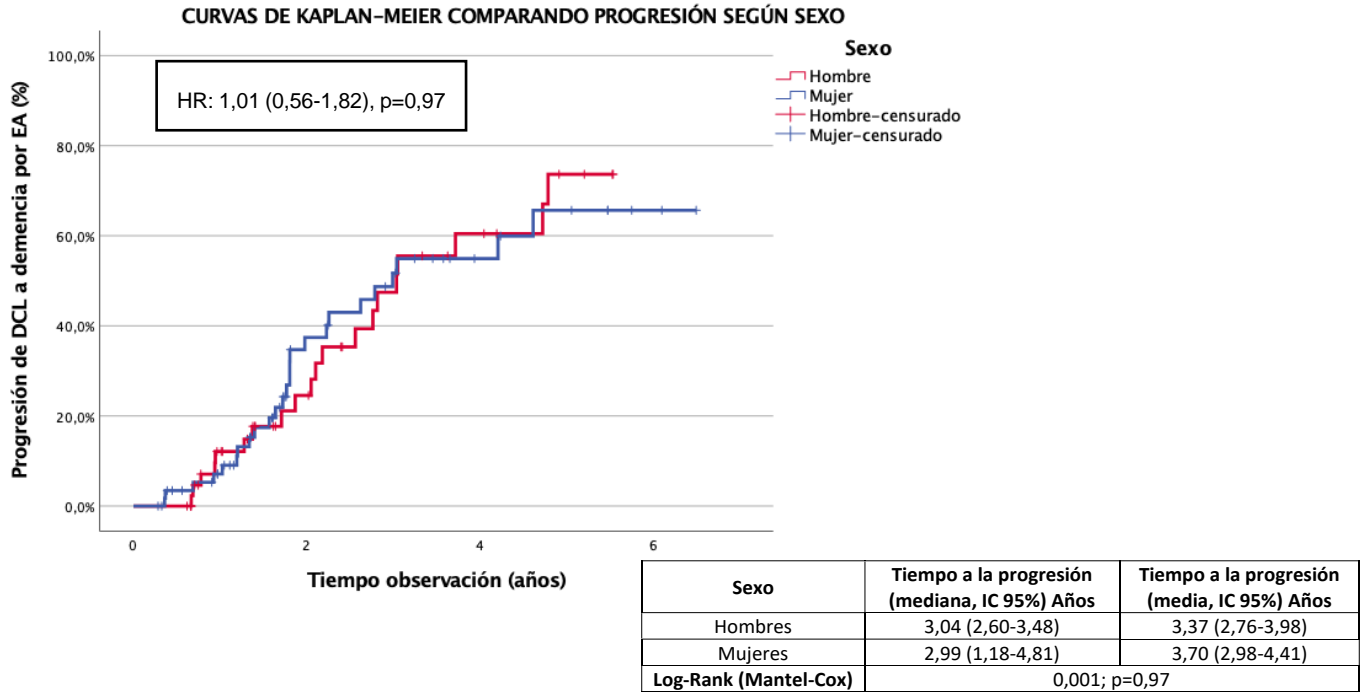


Figura y tabla 1 Anexos. Progresión a EAd según sexo. Resultado no significativo

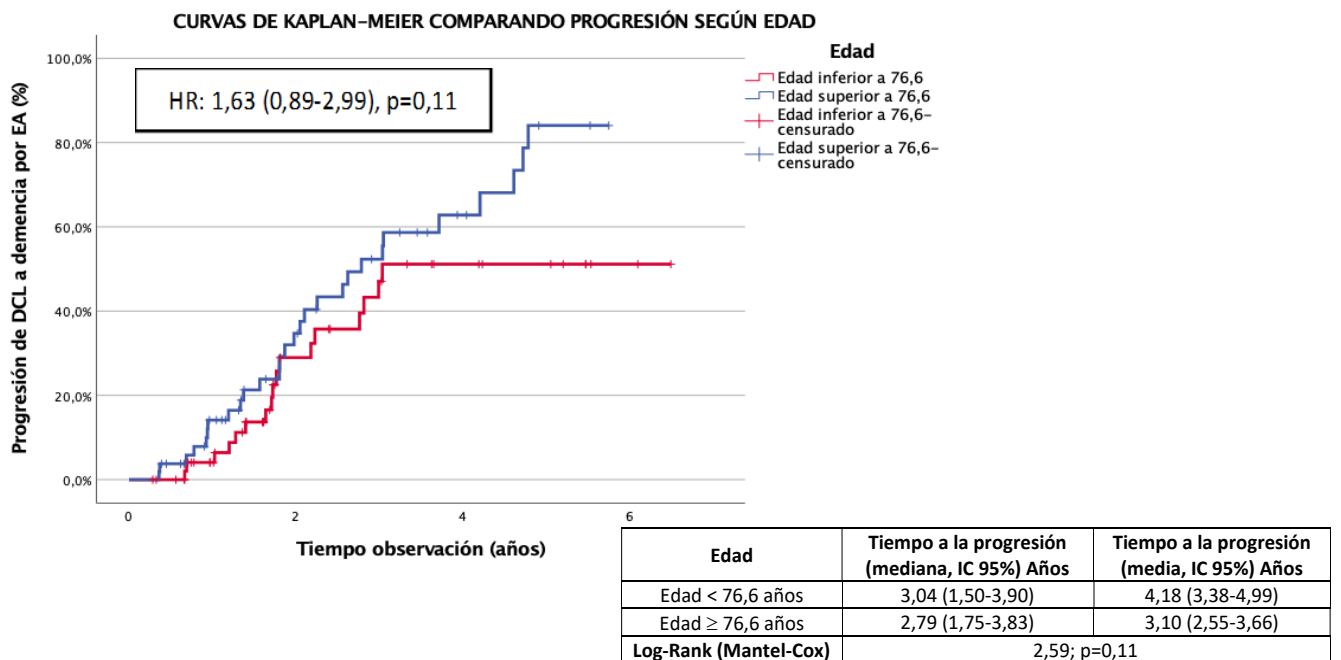


Figura y tabla 2 Anexos. Progresión a EAd según edad. Resultado no significativo

9.2 Escalas clínicas

Paciente:

NHC:

Fecha:

ESCALA BAYER ADL-ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA

Escoja la respuesta más adecuada: 1= nunca (mejor). 10= siempre (peor)

¿Tiene la persona dificultades para...?												No procede	No lo sé
1	Llevar a cabo sus actividades diarias	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
2	Cuidar de sí misma	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
3	Tomar medicamentos sin supervisión	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
4	Llevar a cabo la higiene personal	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
5	Acordarse de citas, fechas o acontecimientos señalados	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
6	Concentrarse en lo que lee	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
7	Describir lo que acaba de ver u oír	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
8	Participar en una conversación	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
9	Usar el teléfono	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
10	Coger un recado para otra persona	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
11	Salir a dar un paseo sin perderse	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
12	Ir de compras	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
13	Preparar la comida	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
14	Contar el dinero correctamente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
15	Comprender y administrar su asuntos financieros	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
16	Indicar el camino a seguir si alguien le pregunta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
17	Usar electrodomésticos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
18	Orientarse en un lugar que no le es familiar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
19	Utilizar medios de transporte por sí misma	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
20	Participar en actividades de ocio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
21	Continuar en lo que estaba haciendo tras una breve interrupción	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
22	Hacer dos cosas al mismo tiempo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
23	Desenvolverse en situaciones que no le son familiares	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
24	Hacer cosas sin cometer torpezas ni herirse	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
25	Llevar a cabo una tarea bajo presión	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Nº ítems marcados para cada puntuación													
Nº ítems x puntuación del ítem													SUMA:

PUNTUACION B-ADL: SUMA/25:

Restar en el cociente las preguntas que no sabe o no procede
 En la validación Española un punto de corte de 3.3 tiene 81% sensibilidad y 72% especificidad para discriminar DCL y EA leve



MINI-MENTAL STATE EXAMINATION (FOLSTEIN)

Paciente: Número de Historia: Fecha realización: Años escolaridad/Nivel educativo:	Etiqueta
---	----------

ORIENTACION (10 puntos).....

Año:	País:
Estación:	Región:
Mes:	Ciudad:
Fecha:	Hospital:
Día de la semana:	Planta:

MEMORIA INMEDIATA (3 puntos).....
 Bicicleta--- caballo--- manzana

ATENCION-CONCENTRACIÓN (5 puntos).....
 MUNDO: O---D---N---U---M
 RESTAR: 100---93---86---79---72---65

MEMORIA RECIENTE (3 puntos)

LENGUAJE-NOMINACION (2 puntos)
 Bolígrafo-----Reloj

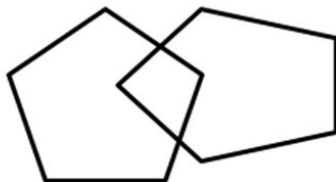
LENGUAJE-REPETICIÓN (1 punto)
 "En un trigal había cinco perros"

LENGUAJE COMPRESIÓN (1 punto).....
 "Cierre los ojos"

PRAXIS (3 puntos).....
 "Coja este papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad con las dos manos y póngalo en el suelo"

LENGUAJE-ESCRITURA (1 punto)

DIBUJO-VISUOESPACIAL (1 punto).....



COMENTARIOS:

PUNTUACION TOTAL

T@M (Test de Alteración de Memoria)

Rami L, Molinuevo JL, Bosch B, Sanchez-Valle R, Villar A (*Int J Geriatr Psychiatry*, 2007;22:294-7)
 Unidad Memoria-Alzheimer. Hospital Clinic i Universitari de Barcelona

MEMORIA INMEDIATA "Intente memorizar estas palabras. Es importante que este atento/a"

Repita: cereza (R) hacha (R) elefante (R) piano (R) verde (R)

- | | |
|---|-------------------------|
| 1. Le he dicho una fruta, ¿cuál era? | 0 - 1 (Si 0, repetirla) |
| 2. Le he dicho una herramienta, ¿cuál era? | 0 - 1 " |
| 3. Le he dicho un animal, ¿cuál? | 0 - 1 " |
| 4. Le he dicho un instrumento musical, ¿cuál? | 0 - 1 " |
| 5. Le he dicho un color, ¿cual? | 0 - 1 |
- "Después le pediré que recuerde estas palabras"

"Este atenta/o a estas frases e intente memorizarlas" (máximo 2 intentos de repetición):

Repita: TREINTA GATOS GRISES SE COMERON TODOS LOS QUESOS (R)

6. ¿Cuántos gatos había? 0 - 1; 7. ¿De qué color eran? 0 - 1; 8. ¿Qué se comieron? 0 - 1
 (Si 0 decirle la respuesta correcta)

Repita: UN NIÑO LLAMADO LUIS JUGABA CON SU BICICLETA (R) (máximo 2 intentos):

9. ¿Cómo se llamaba el niño? 0 - 1; 10. ¿Con qué jugaba? 0 - 1
 (Si 0 decirle la respuesta correcta)

MEMORIA DE ORIENTACIÓN TEMPORAL

11. Día semana 0 - 1; 12. Mes 0 - 1; 13. Día de mes 0 - 1; 14. Año 0 - 1; 15. Estación 0 - 1

MEMORIA REMOTA SEMÁNTICA (2 intentos; si error: repetir de nuevo la pregunta)

- | | |
|--|-------|
| 16. ¿Cuál es su fecha de nacimiento? | 0 - 1 |
| 17. ¿Cómo se llama el profesional que arregla coches? | 0 - 1 |
| 18. ¿Cómo se llamaba el anterior presidente del gobierno? | 0 - 1 |
| 19. ¿Cuál es el último día del año? | 0 - 1 |
| 20. ¿Cuántos días tiene un año que no sea bisiesto? | 0 - 1 |
| 21. ¿Cuántos gramos hay en un cuarto de kilo? | 0 - 1 |
| 22. ¿Cuál es el octavo mes del año? | 0 - 1 |
| 23. ¿Qué día se celebra la Navidad? | 0 - 1 |
| 24. Si el reloj marca las 11 en punto, ¿en qué número se sitúa la aguja larga? | 0 - 1 |
| 25. ¿Qué estación del año empieza en septiembre después del verano? | 0 - 1 |
| 26. ¿Qué animal bíblico engañó a Eva con una manzana? | 0 - 1 |
| 27. ¿De qué fruta se obtiene el mosto? | 0 - 1 |
| 28. ¿A partir de qué fruto se obtiene el chocolate? | 0 - 1 |
| 29. ¿Cuánto es el triple de 1? | 0 - 1 |
| 30. ¿Cuántas horas hay en dos días? | 0 - 1 |

MEMORIA DE EVOCACIÓN LIBRE

31. De las palabras que dije al principio, ¿cuales podría recordar? 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5

(esperar la respuesta mínimo 20 segundos)

32. ¿Se acuerda de la frase de los gatos? 0 - 1 - 2 - 3 (un punto por idea: 30 -grises -quesos)
 33. ¿Se acuerda de la frase del niño? 0 - 1 - 2 (un punto por idea: Luis -bicicleta)

MEMORIA DE EVOCACIÓN CON PISTAS

- | | | |
|--|-------|---------------------------------------|
| 34. Le dije una fruta, ¿cuál era? | 0 - 1 | ¿Se acuerda de la frase de los gatos? |
| 35. Le dije una herramienta, ¿cuál? | 0 - 1 | 39. ¿Cuántos gatos había? |
| 36. Le dije un animal ¿cuál era? | 0 - 1 | 40. ¿De qué color eran? |
| 37. Un instrumento musical, ¿cuál? | 0 - 1 | 41. ¿Qué comían? |
| 38. Le dije un color, ¿cuál? | 0 - 1 | ¿Se acuerda de la frase del niño? |
| (Puntuar 1 en las ideas evocadas de forma libre) | | 42. ¿Cómo se llamaba? |
| | | 43. ¿Con qué estaba jugando? |

Paciente:
NHC:

Etiqueta

CUESTIONARIO DE RESERVA COGNITIVA

- **Escolaridad**
 - Sin estudios: **0 puntos.**
 - Lee y escribe de manera autodidacta: **1 punto.**
 - Básica (< 6 años): **2 puntos.**
 - Primaria (≥ 6 años): **3 puntos.**
 - Secundaria (≥ 9 años): **4 puntos.**
 - Superior (diplomatura/licenciatura): **5 puntos**
 - **Escolaridad de los padres (marcar el de mayor escolaridad)**
 - No escolarizados: **0 puntos.**
 - Básica o primaria: **1 punto.**
 - Secundaria o superior: **2 puntos.**
 - **Cursos de formación**
 - Ninguno: **0 puntos.**
 - Uno o dos: **1 punto.**
 - Entre dos y cinco: **2 puntos.**
 - Más de cinco: **3 puntos.**
 - **Ocupación laboral**
 - No cualificado (incluye "sus labores"): **0 puntos.**
 - Cualificado manual: **1 punto.**
 - Cualificado no manual (incluye secretariado, técnico): **2 puntos.**
 - Profesional (estudios superiores): **3 puntos.**
 - Directivo: **4 puntos.**
 - **Formación musical**
 - No toca ningún instrumento ni escucha música frecuentemente: **0 puntos.**
 - Toca poco (aficionado) o escucha música frecuentemente: **1 punto.**
 - Formación musical reglada: **2 puntos.**
 - **Idiomas (mantiene una conversación)**
 - Solamente el idioma materno: **0 puntos.**
 - Dos idiomas (incluye catalán, gallego, euskera, castellano): **1 punto.**
 - Dos/tres idiomas (uno diferente al catalán, gallego o euskera): **2 puntos.**
 - Más de dos idiomas: **3 puntos.**
 - **Actividad lectora**
 - Nunca: **0 puntos.**
 - Ocasionalmente (incluye diario/un libro al año): **1 punto.**
 - Entre dos y cinco libros al año: **2 puntos.**
 - De 5 a 10 libros al año: **3 puntos.**
 - Más de 10 libros al año: **4 puntos.**
 - **Juegos intelectuales (ajedrez, puzzles, crucigramas)**
 - Nunca o alguna vez: **0 puntos.**
 - Ocasional (entre 1 y 5 al mes): **1 punto.**
 - Frecuente (más de 5 al mes): **2 puntos.**
- TOTAL (0-25):**

Los datos normativos del CRC se determinaron mediante el uso de cuartiles. Una puntuación ≤ 6 puntos, que pertenece al cuartil 1 (≤ C1), situaría el grado de reserva cognitiva del sujeto en el rango inferior. Entre 7 y 9 puntos (C1-C2) correspondería a una reserva cognitiva situada en el rango medio-bajo, mientras que entre 10 y 14 (C2-C3) se consideraría medio-alto. Aquellas puntuaciones ≥ 15 puntos se clasificarían como una reserva cognitiva en la categoría superior (≥ C4)

9.3 Póster y código QR



INFLUENCIA DE LA RESERVA COGNITIVA EN LA PROGRESIÓN DE DETERIORO COGNITIVO LEVE A DEMENCIA POR ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



Servicio de Neurología.
Hospital Universitario Río Hortega Valladolid.

Autora: Pilar Martín Alonso
Tutor: Miguel Ángel Tola Arribas

INTRODUCCIÓN

La reserva cognitiva (RC) es la capacidad del cerebro para tolerar mejor los efectos producidos por las enfermedades neurodegenerativas causantes del síndrome demencial. Se ha propuesto que una RC más elevada puede retrasar el inicio de la enfermedad de Alzheimer (EA), aunque su curso posterior puede estar más acelerado.

OBJETIVOS

- Describir la reserva cognitiva y evaluar el ritmo de progresión de deterioro cognitivo leve a demencia por Enfermedad de Alzheimer en función de la reserva cognitiva.
- Describir el grado de afectación cognitiva de memoria y funcional, en pacientes con deterioro cognitivo leve.

MATERIAL Y METODOS

Estudio epidemiológico observacional, descriptivo, retrospectivo, unicéntrico, de base hospitalaria. Se analizó el tiempo hasta la progresión a EAd de un grupo de sujetos con DCL-EA reclutados en consultas de neurología desde el año 2014. La fecha final para el análisis fue el 28 de febrero de 2021. Se emplearon los criterios NIA-AA de 2011 para DCL-EA y EAd. Los instrumentos de evaluación empleados fueron el Mini Mental State Examination (MMSE, rango 0-30), el Test de Alteración de Memoria (TAM, rango 0-50) y la escala BAYER de actividades de la vida diaria (BAYER-ADL, rango 0-10). La estimación de RC se realizó con el Cuestionario de RC (CRC, rango 0-25). Se empleó el modelo de riesgos proporcionales de Cox para evaluar el riesgo de progresión a demencia en función de la RC, el sexo y la edad. De esta forma se generaron Hazard Ratio (HR) con intervalos de confianza del 95%. La progresión se estimó mediante el método de Kaplan-Meier. Se estableció RC alta o baja en función de una puntuación del CRC por encima o por debajo de la mediana de esta escala.

RESULTADOS

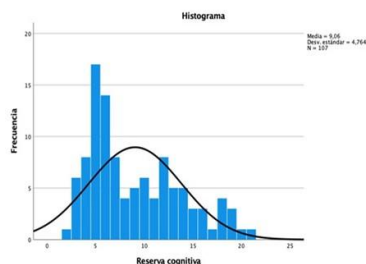


Figura 1. Histograma de frecuencias de RC (N:107). Mediana e [intervalo intercuartílico]: 7 [5-12]

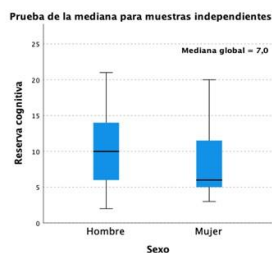


Figura 2. Diferencias en RC entre sexos (N:107). Mediana [intervalo intercuartílico]: Hombres :10 [6-14]; Mujeres: 6 [5-11,75] p<0,01 (U de Mann-Whitney)

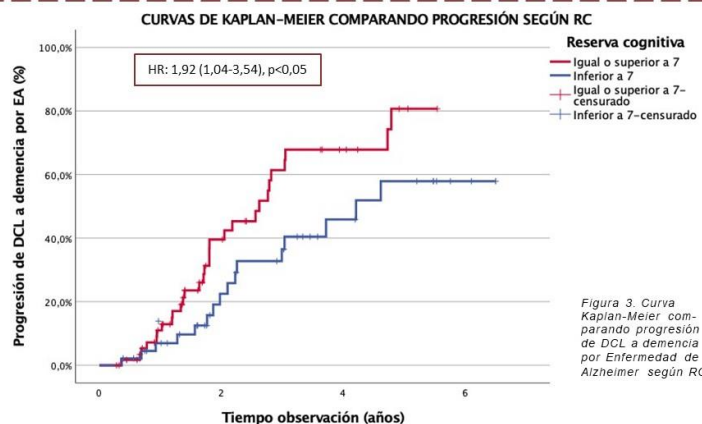


Figura 3. Curva Kaplan-Meier comparando progresión de DCL a demencia por Enfermedad de Alzheimer según RC

Log Rank (Mantel-Cox) = 4,46 p<0,05

Reserva cognitiva	Tiempo a la progresión (mediana, IC 95%) Años	Tiempo a la progresión (media, IC 95%) Años
Inferior a 7	4,21 (2,39-6,04)	4,24 (3,45-5,03)
Igual o superior a 7	2,63 (1,88-3,37)	2,96 (2,42-3,50)
Global	3,04 (2,71-3,37)	3,66 (3,13-4,18)

Tabla 1. Mediana y media del tiempo confirmado a la progresión a demencia, de acuerdo con la reserva cognitiva menor a 7 o igual o superior a 7.

Se incluyeron 107 sujetos (de los cuales cuatro fallecieron) con DCL-EA (56,1% mujeres; edad al inicio 76,6 ± 5,9 años; MMSE basal 26,9 ± 1,9; TAM basal 31,1 ± 5,2; Bayer-ADL basal 3,0 ± 1,2), reclutados entre abril de 2014 y octubre de 2020. La mediana del CRC fue 7 [5-12] (hombres 10 [6-14]; mujeres 6 [5-11,75]; p<0,01). En el tiempo de observación progresaron 45 sujetos (42,6% de las mujeres y 41,7% de los hombres; p=0,93). En los que mostraron progresión, las puntuaciones basales en MMSE y TAM fueron significativamente más bajas y las de Bayer-ADL más altas. La RC alta mostró mayor riesgo de progresión que la RC baja: HR (IC 95%) 1,92 (1,06-3,83); p<0,05. No se demostró influencia de la edad o el sexo. La mediana (IC 95%) del tiempo a la progresión fue 3,04 años (2,71-3,37); 2,63 (1,88-3,37) en RC alta y 4,21 (2,39-6,04) en RC baja (Log Rank Mantel-Cox 4,5; p<0,05).

CONCLUSIÓN

El riesgo de progresión de deterioro cognitivo leve a demencia por Enfermedad de Alzheimer es mayor en sujetos con reserva cognitiva elevada respecto a sujetos con reserva cognitiva baja.

BIBLIOGRAFÍA PRINCIPAL

- Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009 March; 13 (47): 2015-28.
- Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012; 11: 1006-12.
- Guo LH, Alexopoulos P, Wagenpfeil S, Kurz A, Perneczky R. Brain size and the compensation of Alzheimer's disease symptoms: A longitudinal cohort study. *Alzheimers Dement*. 2013 sept; 9 (5): 580-586.

