

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**  
**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**  
**DEPARTAMENTO DE PERSONALIDAD, EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO**  
**PSICOLÓGICOS**



**“VALIDEZ CLÍNICA DE LA *ESCALA DE VALORACIÓN DE LA***  
***DEMENCIA-2* EN UNA MUESTRA DE PACIENTES CON**  
**DETERIORO COGNITIVO LEVE Y ENFERMEDAD DE**  
**ALZHEIMER”**

**Tesis Doctoral realizada por**  
**Cândida Helena Lopes Alves**

**Salamanca 2011**



**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**  
**FACULTAD DE PSICOLOGÍA.**  
**DEPARTAMENTO DE PERSONALIDAD, EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO**  
**PSICOLÓGICOS**

**“VALIDEZ CLÍNICA DE LA *ESCALA DE VALORACIÓN DE LA***  
***DEMENCIA-2* EN UNA MUESTRA DE PACIENTES CON**  
**DETERIORO COGNITIVO LEVE Y ENFERMEDAD DE**  
**ALZHEIMER”**

**Tesis Doctoral realizada por**  
**Cândida Helena Lopes Alves**

**Dirigida por**  
**Dr. Francisco Ramos Campos**  
**Dr. Bernardino Fernández Calvo**

**Salamanca 2011**

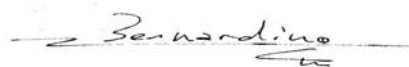


El **Dr. D. Francisco Ramos Campos**, Psicólogo Especialista en Psicología Clínica y Profesor Titular del Departamento de Personalidad Evaluación y Tratamiento Psicológicos, de la Facultad de Psicología de la Universidad de Salamanca, y el **Dr. D. Bernardino Fernández Calvo**, Profesor Adjunto IV del Departamento de Psicología (CCHLA) de la Universidad Federal de Paraíba - Brasil.

CERTIFICAN QUE:

El presente trabajo de investigación titulado **“Validez Clínica de la *Dementia Rating Scale -2* en una muestra de pacientes con Deterioro Cognitivo Leve y Enfermedad de Alzheimer”**, realizado por la doctoranda Dña. Cândida Helena Lopes Alves, Licenciada en Psicología, se ha desarrollado bajo nuestra dirección y supervisión, reuniendo, a nuestro juicio, los méritos suficientes de originalidad y rigor científico para obtener el título de Doctor en Psicología por la Universidad de Salamanca.

Y para que conste, firmamos la presente en Salamanca, a 1 de Septiembre de dos mil once.



Fdo.: Dr. D. Francisco Ramos Campos

Fdo.: Dr. D. Bernardino Fernández Calvo



A todos los que han permitido y contribuido  
Para que la realización de esta Tesis  
Especialmente a mis padres por toda la confianza  
A lo largo de todo este tiempo.

*“Mientras el cerebro sea un misterio,  
el universo continuará siendo un misterio”.*

Dr. Santiago Ramón y Cajal (1904)





## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer en primer lugar a ASDACE, por haber permitido la realización de este trabajo. Agradezco a mis directores, los Profesores Dr. D. Francisco Ramos Campos y Dr. D. Bernardino Fernández Calvo, por su continua maestría y apoyo, sin la cual no hubiera sido posible la realización de esta tesis.

Quería agradecer también al Dr. D. Jesús Cacho por todo lo que me ha enseñado en la actuación clínica, así como al Dr. D. José Luís Villardón, que me ha ayudado a resolver todas las dudas estadísticas. Además, agradezco a todos los pacientes y familiares que han permitido la obtención de la muestra para la realización de la investigación.

Agradezco a mis padres, familiares y amigos por todo el apoyo que me han dado a lo largo de todo este tiempo y que me han dado fuerzas para poder seguir hasta el objetivo final. Agradezco también a Helder Alves, mi novio, por el apoyo que me dió en todos los momentos más duros que tuve que superar a lo largo de este percurso.

Por fin, estoy grata a todas las personas que de alguna manera han contribuido para que la realización de esta tesis fuera posible.



## ÍNDICE:

ÍNDICE DE TABLAS .....	13
ÍNDICE DE FIGURAS .....	14
ABREVIATURAS .....	15
RESUMEN .....	17
ABSTRACT .....	21
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>25</b>
<b>PARTE I: REVISIÓN TEÓRICA</b> .....	<b>31</b>
<b>CAPÍTULO 1: ENVEJECIMIENTO COGNITIVO</b> .....	<b>33</b>
1. Funcionamiento Cognitivo .....	35
2. El Envejecimiento Cognitivo .....	37
3. El Envejecimiento Patológico .....	46
4. Variables Sociodemográficas que afectan al Funcionamiento Cognitivo .....	47
<b>CAPÍTULO 2: PERFIL CLÍNICO DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE Y DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER INCIPIENTE</b> .....	<b>53</b>
1. El deterioro Cognitivo Leve (DCL) .....	55
1.1. <i>Epidemiología</i> .....	59
1.2. <i>Neuroimagen</i> .....	64
2. La Enfermedad de Alzheimer (EA) .....	67
<b>CAPÍTULO 3: ESCALA DE VALORACIÓN DE LA DEMENCIA, 2 (DRS-2): EFECTO DE LAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS</b> .....	<b>81</b>
<b>PARTE II: ESTUDIO EMPÍRICO</b> .....	<b>97</b>
<b>CAPÍTULO 4: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>99</b>
1. Objetivos .....	104
2. Hipótesis .....	105

CAPÍTULO 5: MÉTODO .....	107
1. Participantes .....	109
1.1. Criterios de selección de los pacientes .....	109
1.2. Criterios de selección de sujetos cognitivamente sanos .....	111
2. Instrumentos utilizados .....	112
2.1. Protocolo de evaluación .....	112
2.1.1. <i>Valoración Cognitiva</i> .....	113
2.1.2. <i>Evaluación Conductual</i> .....	115
2.1.3. <i>Valoración Funcional</i> .....	116
3. Procedimiento .....	117
4. Soporte informático y análisis estadísticos .....	117
CAPÍTULO 6: RESULTADOS .....	123
1.1. Datos clínicos descriptivos .....	125
1.1.1. <i>Edad, nivel de instrucción y DRS-2</i> .....	127
1.1.2. <i>Sexo y DRS-2</i> .....	130
1.2. Análisis Correlacional de la DRS-2 con otras pruebas neuropsicológicas .....	131
1.3. Regresión Lineal y DRS-2 .....	133
1.4. Análisis de las Curvas ROC de las pruebas neuropsicológicas .....	135
1.5. Validez y Fiabilidad de la DRS-2.....	139
CAPÍTULO 7: DISCUSIÓN .....	141
CAPÍTULO 8: CONCLUSIONES .....	153
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	157

## *Índice de Tablas*

**Tabla 1** - Datos sociodemográficos de los participantes del estudio

**Tabla 2** - Datos clínicos de los participantes del estudio

**Tabla 3** - Comparaciones múltiples entre los grupos para las subescalas de las DRS-2

**Tabla 4** - Comparaciones múltiples entre los grupos para las subescalas de las DRS 2

**Tabla 5** - Coeficientes de correlación y varianza de las subescalas del test DRS-2 y puntuación total con las variables socio demográficas

**Tabla 6** - Coeficientes de correlación y varianza de las subescalas del test DRS-2 y puntuación total con las variables socio demográficas para el grupo SC

**Tabla 7** - Coeficientes de correlación y varianza de las subescalas del test DRS-2 y puntuación total con las variables socio demográficas para el grupo EA

**Tabla 8** - Coeficientes de correlación y varianza de las subescalas del test DRS-2 y puntuación total con las variables socio demográficas para el grupo DCL

**Tabla 9** - Sexo y DRS-2

**Tabla 10** - Matriz de correlaciones de la DRS-2, MMSE, TR y IDDD

**Tabla 11** - Análisis de regresión múltiple y resultado de los valores resultantes por edad y años de escolaridad

**Tabla 12** - Corrección de la puntuación de la DRS-2 total por edad y años de escolaridad

**Tabla 13** - Área bajo la curva ROC, error estándar y puntos de corte SC vs DCL y SC vs EA

## *Índice de Figuras*

**Figura 1:** Ejemplos de Curvas ROC para cuatro modalidades de puntuación de un test

**Figura 2:** Curva ROC : SC-DCL

**Figura 3:** Curva ROC : SC-EA

## ***Abreviaturas***

**ABC** – Área Bajo la Curva ROC

**ACV** – Accidente Cerebrovascular

**AFA** – Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer de Salamanca

**AFADES** – Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer y Demencia Senil de Ávila

**AMAE** – Alteración de la Memoria Asociada a la Edad

**ATT** – Subescala de Atención de la DRS-2

**AVD** – Actividades de la Vida Diaria

**BDI-II** – Inventario de Depresión de Beck, 2ª ed.

**CI** – Cociente Intelectual

**CDR** – Índice Clínico de Demencia

**CNA** – Neurociencia Cognitiva del Envejecimiento

**CONCEPT** – Subescala de Conceptualización de la DRS-2

**CONST** – Subescala de Construcción de la DRS-2

**DCL** – Deterioro Cognitivo Leve

**DCLa** – Deterioro Cognitivo Leve amnésico

**DCLna** – Deterioro Cognitivo Leve no amnésico

**DECAE** – Deterioro Cognitivo Asociado a la Edad

**DRS-2** – Escala de Valoración de la Demencia, versión 2

**DRS-2a** – Escala de Valoración de la Demencia, versión 2 ajustada

**DSM-V** – Manual de Diagnóstico y de Estadístico de los Trastornos Mentales, 5ª ed.

**EA** – Enfermedad de Alzheimer

**EP** – Enfermedad de Parkinson

**ES** – Error Estándar

**EUA** – Estados Unidos de América

**FAB** – Batería de Evaluación Frontal

**FAS** – Escala de Fluencia Verbal

**fMRI** - Resonancia Magnética Funcional

**GDS** – Escala de Depresión de Yesavage

**IDDD** – Entrevista para el Deterioro de las AVD en la Demencia

**IM** – Múltiples Infartos

**IP** – Subescala de Iniciación - Perseveración de la DRS-2  
**MEM** –Subescala de Memoria de la DRS-2  
**MMSE** – Mini Examen Cognoscitivo del Estado Mental  
**PDRS** – Forma Paralela de la DRS-2  
**PET** – Tomografía de Emisión de Fotón  
**RM** – Resonancia Magnética  
**RMN** – Resonancia Magnética Nuclear  
**ROC** – Característica Operativa del Receptor  
**S** – Sensibilidad  
**SC** – Sujetos Sanos Control  
**SEP** – Signos Extrapiramidales  
**SNC** – Sistema Nervioso Central  
**SP** – Especificidad  
**SPCD** – Síntomas Psicológicos y Conductuales de la Demencia  
**SPECT** – Tomografía por Emisión de Fotón Único  
**TAC** – Tomografía Axial Computorizada  
**TR** – Test del Reloj  
**TRC** – Test del Reloj a la Copia  
**TRO** – Test del Reloj a la Orden  
**WAIS-R** – Escala de Inteligencia de Wechsler, Revisada



## RESUMEN

Entre las personas mayores, cada vez más encontramos a personas que padecen de demencia, siendo la Enfermedad de Alzheimer (EA), la más frecuente. De entre los diferentes tests neuropsicológicos utilizados en la valoración de personas con demencia, la DRS-2 es una de las escalas que ha demostrado buena capacidad de distinción entre personas sanas y personas con alteraciones en sus capacidades cognitivas.

**Objetivos:** Obtener datos clínicos para la DRS-2 en la población española para personas mayores de 60 años, analizando la influencia de la edad, género y escolaridad en las distintas subescalas del test y analizar la validez discriminativa de dicha prueba para diferenciar entre el DCL, la EA y el envejecimiento normal.

**Método:** Hemos realizado la Validez Clínica de la DRS-2 en una muestra de pacientes con DCL y EA, a través de una muestra de 422 sujetos (con edades entre 60 y 89 años), seleccionados en la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer de Salamanca (AFA), de los cuales: 168 varones y 254 mujeres; divididos por 3 grupos de escolaridad: 28 con menos de 7 años de escolaridad, 326 con una escolaridad entre 8 y 10 años y 68 sujetos con más de 10 años de escolaridad. Los participantes fueron estratificados en 3 grupos: 93 pacientes con Deterioro Cognitivo Leve (DCL, diagnosticados según los criterios diagnósticos propuestos por Petersen, et al., 1999), 169 pacientes con Enfermedad de Alzheimer incipiente (EA, diagnosticados de acuerdo con los criterios NINCDS-ADRDA, McKhann, Drachman, Folstein, Katzman, Price y Stadlan, 1984) y 160 sujetos sanos control (SC).

El protocolo utilizado en el estudio consta de dos partes: en la primera parte se han aplicado las pruebas: Test de la A, Test de clave de números del WAIS-R, Test de Span de dígitos en orden directo del WAIS-R, Test de aprendizaje verbal de Hopkins

revisado, Fluidez semántica (animales), test de Span de dígitos del WAIS-R en orden indirecto, *Test de Fichas - The Token Test*, Trail Making Test A, Test de Stroop, Semejanzas del WAIS, Comprensión del WAIS, Test FAS y Test de la Figura Compleja de Rey. En la segunda parte se han aplicado: el Mini Examen Cognoscitivo del Estado Mental (MMSE), Test del Reloj (TR), Escala de Valoración de la Demencia, versión 2 (DRS-2), Escala Breve de Depresión de Yesavage (GDS) y Entrevista para el deterioro en las actividades de la vida diaria en la demencia (IDDD).

**Resultados:** Se han obtenido correlaciones entre la edad y todas las subescalas de la DRS-2, así como entre la edad y la puntuación global de la misma. Además, el nivel de educación presenta también correlaciones con todas las subescalas de la DRS-2; sin embargo, la variable sexo no se correlaciona de manera significativa con ninguna de las variables. Se ha realizado la Curva ROC entre las puntuaciones de la DRS-2 (ajustadas y no ajustadas), MMSE y TR, y el grupo SC y el grupo DCL con el objetivo de encontrar el punto de corte más eficaz (mejor relación sensibilidad vs especificidad) y se ha verificado que la DRS-2 ajustada fue la que mejor discriminó a los participantes con DCL del grupo SC con una ABC de .981 (Punto de corte = 129, S = 93%, SP = 96%). Por otra parte, se realizó la Curva ROC entre las puntuaciones de las pruebas aplicadas y los participantes con EA y los sujetos del grupo SC con una ABC de .998 (Punto de corte = 121, S = 92%, SP = 91%). De entre los resultados obtenidos, se puede ver que la DRS-2 ajustada es la que mejor sensibilidad y especificidad presenta, por lo que es la que mejor permite un diagnóstico fiable de los pacientes con DCL y con EA.

**Conclusión:** La DRS-2 es una prueba muy útil en la valoración neuropsicológica y nos permite valorar a pacientes con demencia, o con sospecha de demencia. Además, permite valorar el grado de afectación neuropsicológica que provoca la patología en el paciente, teniendo en cuenta su edad y su nivel educativo. Así, esta prueba permite

distinguir sujetos sin deterioro cognitivo de sujetos con deterioro cognitivo, y también entre pacientes con DCL y pacientes con EA.



## ABSTRACT

Increasing numbers of the elderly suffer from dementia (of which Alzheimer's Disease – AD – is the most common form). There are many different neuropsychological tests used to assess dementia. The Dementia Rating Scale 2 (DRS-2) has been used successfully to identify healthy patients versus patients with decreased cognitive capability.

**Objectives:** To obtain clinical data for the DRS-2 for the Spanish population aged 60 plus and to analyse the influence of age, gender and education within the distinct subscales of the test and analyse the validity of the test to differentiate between Alzheimer Disease (AD), Mild Cognitive Impairment (MCI) and the normal elderly population (CG).

**Method:** The clinical trial of the DRS-2 was conducted on patients with dementia or Alzheimer's taken from a pool of 422 subjects (aged between 60 and 89 years old) selected from the Association of Relatives of Alzheimer's Sufferers of Salamanca (AFA) of which 168 were males and 254 were females. The participants were further divided into three groups based on the number of years of education they had received: 28 had received less than 7 years of education, 326 had received between 8 and 10 years of education and 68 had received more than 10 years of education. The participants were divided into three groups: 93 patients with Mild Cognitive Impairment (MCI – diagnosed in accordance with the criterion proposed by Peterson et al., 1999), 169 patients with Alzheimer's Disease incipient (AD – diagnosed in accordance with the NINCDS-ADRDA criterion, McKhann, Drachman, Folstein, Katzman, Price y Stadlan, 1984) and a Control Group (CG) with 160 subjects with no cognitive deterioration. The protocol followed in this study consisted of two parts. The first part consisted of the

tests: A Test, WAIS-R Digit Symbol Coding Test, WAIS-R Sequential and Non-sequential digit Span Test, Hopkin's Revised Verbal Learning test, Semantic Fluency Test (animals), Token Test, Trail Making Test A, Stroop test, WAIS Similarity Test, WAIS Comprehension Test, FAS, Test Rey Complex Figure Test. The second part consisted of the tests: Mini Mental State Examination (MMSE), the Clock Drawing Test (CDT), DRS-2, Yesavage Depression Scale (GDS) and the Interview for Deterioration of Daily living in Dementia (IDDD).

**Results:** The study shows a correlation between age and all of the subscales of the DRS-2 test as well as between age and the overall score of the DRS-2 test. In addition, there is also a correlation between years of education received and all of the subscales of the DRS-2 test. There is no significant correlation between gender and any of the variables. A ROC curve was produced using the DRS-2 scores (adjusted and unadjusted) MMSE and CDT and the CG and MCI group with the aim of finding the cut-off score (optimum relationship between sensitivity and specificity) and the DRS-2 adjusted was the best test at distinguishing between participants with MCI from the CG, with an ABC of .981 (Cut-off = 129, S = 93%, SP = 96%). A ROC curve was also produced using the results from the tests and the participants AD and CG, with an ABC of .998 (Cut-off = 121, S = 92%, SP = 91%). From the results obtained it is clear that the adjusted DRS-2 has the highest sensitivity and specificity. As a result, DRS-2 adjusted permits a reliable diagnosis for patients of MCI and AD.

**Conclusion:** The DRS-2 is an extremely useful test for neuropsychological assessment which facilitates the assessment of patients with dementia or suspected of having dementia. In addition, it allows the measurement of the degree of neuropsychological affect caused by the pathology in the patient, bearing in mind their age and educational background. Thus, this test can distinguish subjects without cognitive decline of

subjects with cognitive impairment, and also allows to distinguish between patients with MCI and AD patients.





## **INTRODUCCIÓN**



El envejecimiento de la población es un fenómeno que preocupa a científicos y gobernantes por las dificultades socioeconómicas que tendrán las generaciones futuras, encargadas de estos ancianos, por lo que continuamente se buscan soluciones para este fenómeno social, como residencias de ancianos, centros de día, entre otros.

El número de personas mayores de 65 años crece progresivamente en los países desarrollados, siendo el envejecimiento cerebral un desafío para la biología y la medicina. Estudios epidemiológicos recientes demuestran que el anciano puede permanecer mentalmente bien, incluso en edades muy avanzadas, distinguiéndose claramente de los que, por el contrario, declinan intelectualmente en relación con cambios patológicos cerebrales.

En esta etapa del desarrollo, se pueden encontrar diferentes alteraciones cognitivas, siendo que, entre las alteraciones orgánicas más frecuentes se encuentra la demencia, que es un síndrome de carácter orgánico y etiología múltiple que puede ser reversible o irreversible, produce el déficit de determinadas funciones cognitivas superiores, motoras y sociales y puede implicar cambios en la personalidad del sujeto (American Psychiatric Association, 2005).

De entre los diferentes tipos de demencia, la Enfermedad de Alzheimer (EA) es el más frecuente. Se trata de un trastorno progresivo degenerativo del cerebro caracterizado por el entecimiento y disminución progresiva de la función cognitiva y del comportamiento y a medida que avanza la enfermedad, las personas sufren alteraciones en las Actividades de la Vida Diaria (AVD), como en la capacidad de usar el teléfono, en la cocina, en el manejo del dinero, o en la capacidad de conducir el coche. Se estima que la EA afecta a 15 millones de personas en todo el mundo y aproximadamente 4 millones de estadounidenses. Las características clínicas de la EA

se superponen a los signos comunes del envejecimiento y de otros tipos de demencia, por lo que el diagnóstico sigue siendo difícil y las características neuropatológicas de la enfermedad son la formación de placas amiloides seniles, ovillos neurofibrilares y la degeneración neuronal (Samanta, Wilson, Santhi, Sampath y Suresh, 2006).

Martinez-Lage y Robles (2001) consideran que la EA se está convirtiendo en el problema de salud pública más grave en todos los sentidos y en todas las vertientes, más que el cáncer o la enfermedad cardiovascular. Esto es debido al crecimiento exponencial de su incidencia y prevalencia en paralelo con el envejecimiento de la población. De este modo, con el envejecimiento de la población mundial, la prevalencia de la EA seguirá ocupando el centro de las preocupaciones en términos de su impacto potencial en la sanidad pública (Dere, Easton, Nadel y Huston, 2008).

Por otra parte, en la clínica identificamos también casos diagnosticados como Deterioro Cognitivo Leve (DCL), siendo que este término se refiere a la existencia de un deterioro cognitivo, aunque este todavía no sea suficientemente severo para justificar el diagnóstico de demencia (Smith y Rush, 2006). Sin embargo, se ha verificado que hay una evolución en el tiempo, desde el deterioro cognitivo leve, probable EA y EA.

En el diagnóstico del DCL y de la EA se debe de realizar una evaluación neuropsicológica, siendo que esta ayuda a identificar los factores mentales y neurológicos, las causas de determinados síntomas y trastornos y la localización cerebral de determinadas lesiones. Los tests neuropsicológicos miden las capacidades cognitivas y comportamentales del paciente con el objetivo de determinar la posterior rehabilitación (Mezzich, et al., 2004)

De entre las diferentes pruebas que se utilizan en la valoración neuropsicológica de posible demencia se encuentra la DRS (Escala de Valoración de la Demencia), aunque todavía existan pocos estudios normativos realizados con población española y

todavía no se han encontrado los puntos de corte entre el DCL y la EA. La DRS es una de las escalas que se ha aplicado mundialmente, y también en Asia ha demostrado su fiabilidad y validez. En el diagnóstico de la demencia ha demostrado ser congruente con los datos del Manual de Diagnóstico y de Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM), poseyendo además una excelente capacidad discriminadora de las diferentes etapas de la demencia y detectando los estadios todavía muy iniciales (Lim, Chong y Sahadevan, 2007).

Este trabajo está estructurado en dos partes:

La primera consiste en una revisión teórica, dividida en tres capítulos. En el primer capítulo se describe el envejecimiento cognitivo, en el segundo capítulo se describen las características clínicas del DCL y de la EA y en el tercer capítulo se presenta la DRS y algunos estudios que se han realizado con esta prueba.

La segunda parte aborda el estudio empírico que se ha realizado. El estudio empírico consta de los siguientes capítulos: planteamiento del problema, objetivos e hipótesis de la investigación. A continuación se describe el método utilizado en cuanto a la selección de los participantes, instrumentos y procedimiento que se siguió. Se exponen los resultados obtenidos de dicho procedimiento y la discusión de los mismos. Por último, se realizan las conclusiones que se desprenden de nuestra investigación y se incluyen las referencias bibliográficas utilizadas.



***PARTE I. REVISIÓN TEÓRICA***





## **1. ENVEJECIMIENTO COGNITIVO**



## **1. Funcionamiento Cognitivo**

Al hablar del término cognición nos referimos a un conjunto de conductas y actuaciones que cualquiera que sea su contexto actual, en el laboratorio o en la vida cotidiana, presenta las mismas actividades cerebrales (Dixon, Bäckman y Nilsson, 2004).

Las funciones mentales superiores o cognitivas constituyen un conjunto de funciones integradas que permiten comunicarnos a través de símbolos, representar mentalmente el mundo, aprender, procesar, guardar y transmitir diferentes tipos de información. Además, estas funciones nos capacitan para la creación y la toma de decisiones y nos dan una gran variedad y flexibilidad de comportamientos, así como nos permiten tener conciencia de nosotros mismos, hablar y enseñar, siendo éstas capacidades exclusivas de los seres humanos (Ferro y Pimentel, 2006).

A nivel anatómico, se diferencian en el cerebro dos hemisferios, el hemisferio izquierdo, responsable de las capacidades verbales y de las que requieren un análisis detallado de los estímulos (lenguaje oral, lectura, cálculo, escritura, memoria verbal, entre otros) y el hemisferio derecho, responsable de las capacidades no verbales y de aquellas que requieren un procesamiento más global de los estímulos (como las referencias espaciales, memoria de caras y visuoespacial, capacidades musicales, entre otras).

Los estudios realizados con técnicas de neuroimagen funcional (e.g.: SPECT o fMRI) en población anciana han identificado cambios en la lateralización de la actividad del cerebro y, además, se ha verificado una reducción en la lateralización de activaciones prefrontales (Daselaar y Cabeza, 2005). Los cambios en la lateralización cerebral se pueden demostrar en diferentes aspectos de la conducta, siendo las

alteraciones en el lenguaje y en el movimiento de las manos algunos de los ejemplos posibles (Hernández-Expósito, 1994).

Además, los ancianos con un mayor rendimiento cognitivo presentan una mayor respuesta cerebral en determinadas regiones del cerebro que aquellos que muestran un menor rendimiento. Los lóbulos frontales son las regiones más afectadas por el avance de la edad y las zonas posteriores del cerebro son las menos afectadas por el paso del tiempo (Deep y Jeste, 2010).

Por otra parte, Morris y Ward (2005) consideran que las teorías neuropsicológicas del envejecimiento adulto, recientemente han enfatizado la localización de los cambios asociados a la edad en los lóbulos frontales del cerebro. Además, los estudios de neuroimagen permiten observar que el volumen de los lóbulos frontales disminuye más que otras áreas cerebrales con el avance de la edad, así como se ha verificado también que el flujo de sangre en los lóbulos frontales se reduce con el incremento de los años de una persona. De este modo, se ha observado que el envejecimiento puede influir especialmente en funciones dependientes del córtex prefrontal, como los procesos de control ejecutivo, las tareas de planificación o el cambio atencional e inhibición.

Los primeros estudios que se han realizado sobre el envejecimiento cognitivo, indican que las diferentes variables presentan la tendencia a desarrollar dos tipos de capacidades cognitivas: por una parte, en lo referido a los conocimientos acumulados y, por la otra, la capacidad de generar, transformar o manipular la información. Así, se han propuesto distintas etiquetas para los diferentes tipos de funcionamiento cognitivo, pero los términos "*fluido*" y "*cristalizado*" son probablemente los más utilizados en la literatura psicológica. Las habilidades fluidas, las cuales pueden derivar en diferentes tareas o actividades, son conceptualizadas como difusas, mientras que las habilidades

cristalizadas se refieren a los residuos en cierta forma estables de las interacciones previas de la propia capacidad fluida con su entorno. Sin embargo, esta terminología puede resultar algo confusa en el contexto del envejecimiento cognitivo, porque la investigación dentro de la perspectiva psicométrica ha revelado que, con el aumento de la edad, además de la disminución de las capacidades fluidas, se produce una disminución de varias habilidades, tales como la velocidad perceptiva y la memoria episódica (Salthouse, 2010).

A esto se añade el hecho de que, entre los primeros hallazgos en la investigación sobre el envejecimiento cognitivo, se haya verificado que no hay una pauta de estabilidad en las pérdidas, por lo que algunas veces las habilidades cognitivas pueden, incluso, aumentar con la edad, como ocurre, por ejemplo, en el caso de las medidas de vocabulario y la información general, aunque con el avance la edad, frecuentemente, se verifique una disminución en las medidas de memoria, razonamiento, formación de nuevas asociaciones y problemas en la capacidad de resolver una novela.

## **2. El Envejecimiento Cognitivo**

El fenómeno del envejecimiento se ha estudiado desde hace mucho y fue interpretado por Aristóteles (384 a.C. – 322 a.C.) y más tarde por Galeno (129 d.C. – 199 d.C.), como un proceso primario. Así, la vida se pierde poco a poco y la vejez incluye la pérdida de calor y el enfriamiento del cuerpo. De este modo, para Aristóteles, el envejecimiento correspondía al deterioro y, en última instancia, a la enfermedad, que era lo único que se podía lograr para contrarrestar este deterioro. Por otra parte, Cicerón (106a.C. – 43 a.C.) tenía una visión más positiva del envejecimiento y, en su fascinante ensayo sobre este tema titulado *De Senectute*, señaló que el envejecimiento podría ser

una transición a las funciones secundarias en la sociedad, puesto que impedía continuar ejerciendo trabajos activos dentro de la misma (Depp y Jeste, 2010).

El envejecimiento forma parte del desarrollo y, por tanto, las diferentes etapas de la vida se organizan a partir de equilibrios y desequilibrios que asumimos y reconstruimos de forma particular, lo que hace inevitable que todo ser humano sea consciente de que va envejecer (Faria y Marinho, 2003).

Este proceso, asociado al paso del tiempo, consiste en un aumento progresivo de la vulnerabilidad y una disminución de la viabilidad del organismo, asociados a una creciente dificultad en las capacidades adaptativas y una mayor susceptibilidad a contraer diferentes tipos de enfermedades; por lo que los cambios asociados al envejecimiento biológico y psicológico ocurren de forma gradual, a lo largo de los años o incluso de décadas (Fernández, 2002; Spar y Rue, 2006).

Gradualmente, el funcionamiento de los órganos humanos disminuye, aunque con distinto ritmo en los diferentes individuos. Esta disminución gradual del funcionamiento no es una amenaza real para la salud de la mayor parte de los ancianos, siendo las enfermedades asociadas al aumento de la edad las principales barreras para el incremento de la salud y de la longevidad (Kart, Metress y Metress, 1992).

Así, es útil comenzar por comparar el envejecimiento cognitivo con el envejecimiento físico. Las evaluaciones de la aptitud física podrían basarse en observaciones no sistemáticas, como dando a entender que una persona es fuerte, si él o ella puede levantar cajas pesadas o mover las piezas grandes de los muebles. Sin embargo, las comparaciones que afectan a estos tipos de sentencias es improbable que sean muy precisas, puesto que las cajas pueden variar en peso y facilidad de manejo, lo cual podría requerir agilidad, además de fuerza. Así, las evaluaciones de la aptitud física

se pueden mejorar basando las comparaciones en procedimientos normalizados, tales como medir la fuerza de prensión con un dinamómetro sensible, el peso más pesado que puede ser levantado sobre la propia la cabeza, la velocidad de funcionamiento de una distancia específica y así sucesivamente (Salthouse, 2010).

Se puede así decir claramente que el aumento de la edad se asocia con niveles progresivamente más bajos de rendimiento físico. Sin embargo, es probable que esto no se perciba como una limitación importante para el desarrollo de las actividades de la vida diaria (AVD; Kart, Metress y Metress, 1992).

De este modo, el envejecimiento biológico va acompañado de cambios psicofísicos y conductuales más o menos esperables, lo que se denomina “*envejecimiento normal*” diferenciándose así del “*envejecimiento patológico*”, por lo que, como en otras edades, en esta etapa de la vida hay una mayor prevalencia de determinadas enfermedades, tales como: artritis reumatoide, artrosis, osteoporosis, trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares, demencias y trastornos afectivos.

Hoy día, hay pruebas suficientes de que las alteraciones en la estructura y en el funcionamiento del cerebro se asocian a alteraciones en la función cognitiva, siendo la atención y la memoria las funciones cognitivas más afectadas por la edad. Sin embargo, las tareas cognitivas más complejas pueden depender también de las funciones ejecutivas, que gestionan y coordinan los diversos componentes de las tareas, por lo que algunas pruebas confirman que el desfallecimiento de la función ejecutiva contribuye a la disminución del rendimiento en otras tareas cognitivas asociadas con el aumento de la edad.

Los estudios sobre cognición y vejez coinciden en que durante el envejecimiento normal de las personas se producen alteraciones en el funcionamiento del sistema

cognitivo. Sin embargo, existen dos grandes corrientes interpretativas que pueden agruparse en torno a dos conceptos: “involución” y “adaptación”. El término involución se refiere a la desorganización o desestructuración de procesos complejos que se han construido a lo largo del desarrollo. El segundo enfoque se asocia a conceptos tales como adaptación, estabilidad e incluso vejez exitosa, por lo que se postula el período de envejecimiento como una nueva etapa en el desarrollo general de las personas (Wittig, 2004).

A pesar de las diferentes visiones, existe algún consenso entre los investigadores en cuanto a las principales manifestaciones del “envejecimiento cognitivo”; a saber: disminución de la velocidad de procesamiento, menor capacidad de la memoria operativa y déficit de inhibición.

Según Salthouse (1996), con el avance de la edad hay un incremento de diferentes enfermedades asociadas al envejecimiento, como las enfermedades cardiovasculares, cáncer, demencia y otras enfermedades degenerativas e incapacitantes, siendo la edad, de este modo, un factor de riesgo para el deterioro cognitivo de las personas.

También, Raz (2005) afirma que la enfermedad cerebrovascular, los infartos cerebrales y la diabetes ejercen una influencia negativa en la estructura cerebral y en el funcionamiento cerebral de los ancianos. Estos factores tienen elevada frecuencia en las personas mayores y son clínicamente silenciosos.

Además, con el aumento de la edad, nuestras habilidades sensoriales y cognitivas pierden agudeza. Algunas de las patologías que se asocian al envejecimiento son cardiovasculares y pueden tener efectos secundarios más o menos marcados en el funcionamiento cerebral y, frecuentemente, afectan a la memoria (Baddeley, 1999a).



A nivel neuroanatómico, se puede decir que, con la edad, el peso del cerebro disminuye, sobre todo a partir de los 55 años, en igual proporción en ambos sexos; así como el espesor de la corteza, que tiende también a disminuir levemente (en especial en las regiones frontomediales y temporales superiores), aunque el número de neuronas permanece estable entre la sexta y la décima década de vida, tanto en la región del surco temporal superior, como en la corteza entorrinal (Fernández, 2002; Gazzaniga, 1999).

El envejecimiento humano, especialmente después de los 60 años, se asocia con la pérdida de ciertos aspectos de la función cognitiva, incluso en el envejecimiento "normal" (sano) del cerebro. Entre las diferentes capacidades cognitivas que son especialmente susceptibles de sufrir cambios relacionados con el aumento de la edad se incluyen la capacidad de codificar nuevos recuerdos de acontecimientos o hechos, la capacidad de la memoria de trabajo y la función ejecutiva (Bizon y Woods, 2009).

Es común en casi todas las teorías del desarrollo la idea de que la vejez es un periodo caracterizado por pérdidas físicas y cognitivas; por eso, se compara frecuentemente el envejecimiento con una enfermedad o incapacidad, por lo que ya Erikson (1959) en su teoría, en la última fase del desarrollo del ego, hablaba del conflicto de la "*Integridad versus la Desesperación*". Así, de una forma general, las diferentes teorías enfatizan las pérdidas de esta etapa de la vida e, incluso cuando las teorías reconocen que la pérdida no excluye la posibilidad de crecimiento, "crecimiento" que se define en términos de compensación por déficits emergentes (Golub y Langer, 2007).

Hay un gran corpus de la literatura que sugiere que el rendimiento cognitivo se deteriora con la edad, aunque también hay dominios que se mantienen, en gran parte, intactos. Concretamente, con el avance de la edad, la velocidad con que llevamos a cabo las operaciones mentales disminuye, así como disminuye la capacidad de memoria de

trabajo disponible y las funciones de memoria a largo plazo se tornan menos eficaces. Además, hay también evidencias de que, con el aumento de la edad, es más difícil ignorar la información irrelevante e inhibir las respuestas dominantes. Por otra parte, durante el proceso de envejecimiento, los recuerdos tienden a “descontextualizarse”, o sea, muchas veces, los ancianos recuerdan artículos, hechos o noticias relativamente bien, pero el contexto en el que la información se presentó está afectado en relación con el recuerdo de los jóvenes. Sin embargo, a pesar de todos estos descensos, también hay evidencia de que el conocimiento semántico permanece casi intacto y puede incluso aumentar con el incremento de la edad (Dixon, Bäckman y Nilsson, 2004).

De esta forma, en diferentes estudios transversales y longitudinales se han descrito los cambios que se producen con la edad en distintos procesos cognitivos, siendo que, en lo concerniente a la memoria, se ha verificado que el efecto de la edad difiere según los distintos tipos, puesto que muchos aspectos de la memoria se muestran resistentes al envejecimiento, como es el caso de la memoria implícita, el conocimiento general y el uso del lenguaje. No obstante, se ha demostrado que la memoria explícita y la memoria de trabajo, son algunos de los aspectos de la función cognitiva que más alteraciones sufren con la edad, juntamente con otros aspectos del funcionamiento cognitivo como la función inhibitoria y la velocidad de procesamiento (Zamorano, 2009).

A las alteraciones en los distintos procesos de memoria con la edad se atribuyen cuatro explicaciones: la primera se refiere a los fracasos en los procesos de metamemoria, o sea, a las dificultades que con la edad se producen en el uso de diferentes estrategias de recuperación y de control de la información; la segunda se asocia a alteraciones debidas a una codificación semántica disminuida, posiblemente como consecuencia de la aparición de problemas en la comprensión del lenguaje; en

tercer lugar, se atribuyen fallos en la recuperación intencionada, en oposición a la recuperación automática, no controlada y por último, el deterioro en las habilidades mnésicas durante el envejecimiento se relaciona con la disminución de los recursos de procesamiento, disminución posiblemente asociada con un deterioro de la capacidad atencional o con el enlentecimiento cognitivo.

El enlentecimiento de la velocidad de procesamiento puede considerarse como una marca del envejecimiento cognitivo, por lo que algunos investigadores sugieren que muchos, aunque no todos, de los cambios normales relacionados con la edad en otras dimensiones cognitivas probablemente reflejan la ineficiencia debida al lento procesamiento de la información. La velocidad de procesamiento es conceptualizada como la velocidad del pensamiento, aunque cuando se pone en operación la construcción, las medidas a menudo incluyen un componente psicomotriz, que también disminuye con la edad (Depp y Jeste, 2010). Además, la reducción de la velocidad del procesamiento y de la respuesta se asocia al enlentecimiento en la ejecución de operaciones mentales que pueden afectar la atención, la memoria y la toma de decisiones (Spar y Rue, 2006).

Con frecuencia se afirma que el deterioro cognitivo sólo se produce al final de la vida, o que, cuando esto ocurre, se asocia con un estado patológico; sin embargo, los estudios parecen indicar una disminución casi continua en el rendimiento de muchas de las funciones cognitivas a partir de los 20 años de edad.

De este modo, se puede decir que el envejecimiento es un proceso biológico (con procesos de deterioro físico y psicológico) y social (un momento de pérdida de papeles y relaciones; Coleman y O'Hanlon, 2008). A esto hemos de añadir que, el éxito del envejecimiento se ha caracterizado como el mantenimiento de la salud física (prevención de enfermedades), manutención de una buena función cognitiva y

manutención de una participación activa en la sociedad (Berg, Smith, Henry y Pearce, 2007).

Otra explicación del envejecimiento cognitivo tiene que ver con la influencia de los factores neurobiológicos y, dado que el comportamiento puede influir en el cerebro, los factores como el estilo de vida tienen que ser considerados juntamente con los aspectos de la biología molecular y la genética cuando se trata de determinar el porqué de los cambios ocurridos en las variables neurobiológicas de la edad (Salthouse, 2010).

Cabeza, Nyberg y Park (2005) describen la CNA (neurociencia cognitiva del envejecimiento – “*Cognitive Neuroscience of Aging*”) que considera que el envejecimiento suele afectar a estructuras y procesos tanto en el cerebro como en el funcionamiento cognitivo. Así, aunque artificiales, hay distinciones entre cerebro y cognición y entre las estructuras y los procesos que son útiles por propósitos conceptuales. Asimismo, aunque cualquier cambio en la cognición implica un cambio en el cerebro, es útil distinguir entre efectos neurógenos y psicógenos. Los efectos neurógenos ocurren cuando un cambio en el cerebro causa un cambio en la cognición. Los efectos psicógenos ocurren cuando un cambio en la cognición causa un cambio en el cerebro, como, por ejemplo, en el caso de ancianos que no utilicen ciertas funciones, los procesos cognitivos pueden sufrir mayor atrofia cerebral en las regiones del cerebro que median en estos procesos.

De este modo, el objetivo principal de la CNA es relacionar los efectos del envejecimiento en la cognición con los efectos del envejecimiento en el cerebro, físicamente hablando. Los primeros se valoran con medidas cognitivas; los segundos se valoran con medidas neuronales (postmortem y medidas de formación de imagen *in vivo*). Los datos postmortem proporcionan mayor resolución espacial (como la

morfología dendrítica), pero *in vivo* las medidas de formación de imagen pueden ser conectadas de una forma más directa al rendimiento cognitivo de los participantes.

En las dos últimas décadas, los avances logrados en el campo de la CNA han permitido desarrollar protocolos muy sensibles para analizar la actividad cerebral y mental, de los cuales podrían resultar herramientas útiles en la detección precoz y en la mejor comprensión de los cambios cognitivos asociados al envejecimiento. Incluso en el envejecimiento sano, sabemos que acontecen cambios tanto estructurales como funcionales en el cerebro (Adrover-Roig, 2009).

Dixon (1999) considera que hay cuatro mecanismos importantes en la explicación de las diferencias de edad en el funcionamiento cognitivo, que son: la velocidad de procesamiento de la información, la memoria de trabajo, la función inhibitoria y la función sensorial.

Por otra parte, la teoría del “*Envejecimiento Exitoso*” es una teoría reciente e incluye algunas expectativas positivas sobre el envejecer y está típicamente asociada con la jubilación y el ocio y se dirige a ancianos jóvenes que disfrutan de la vida y que realizan actividades, como por ejemplo jugar al golf o viajar (Mehrotra y Wagner, 2009).

Los primeros esfuerzos concertados para definir este término corresponden al nacimiento de la gerontología como disciplina y surgieron a raíz de que el editor Robert Havighurst, en 1961, en el primer número de “*El Gerontólogo*”, solicitara más investigaciones sobre los factores determinantes de un envejecimiento exitoso (Depp y Jeste, 2010).

Por diferentes razones, el concepto de envejecimiento exitoso puede depender cada vez más de fenotipos cognitivos y emocionales. Por envejecimiento cognitivo, nos

estamos refiriendo no sólo a lo que sucede en los dominios tradicionalmente neuropsicológicos como la memoria y la función ejecutiva, sino también a las construcciones más amplias como los esquemas y la sabiduría cognitiva. Con el término envejecimiento emocional, nos estamos refiriendo a las construcciones que se extienden más allá de la ausencia de depresión o ansiedad, a fin de incluir el optimismo, el dominio personal y otras construcciones cognitivo-emocionales (Depp y Jeste, 2010).

### **3. El Envejecimiento Cognitivo con Deterioro**

En el envejecimiento cognitivo con deterioro se encuentran diferentes tipos de alteraciones, como la depresión, la demencia, etc. (Schaie y Willis, 2003).

De todas formas, en el envejecimiento, ocurren numerosos cambios sistémicos que potencialmente tienen impacto en el sistema nervioso, como, la diabetes mellitus, alteraciones endocrinas o la hipertensión arterial, entre otras. El aumento de la expectativa de vida en los seres humanos ha permitido la aparición de déficits neurológicos y cambios degenerativos de lenta evolución con el aumento de la edad; sin embargo, estos cambios no corresponden a muerte neuronal sino a cambios degenerativos de tipo funcional, por lo que se observan cambios asociados al envejecimiento que inciden en la regulación del calcio, el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria, lo que a su vez modifica la reactividad de la glía y la función neuronal. Los límites entre envejecimiento normal y patológico no están claramente diferenciados y parecen estar influenciados por innumerables factores biológicos, incluyendo influencias genéticas, pero también dependiendo de factores ambientales como la dieta, drogas, historial de enfermedades e injurias (von Bernhardt, 2005).

En el siguiente capítulo hablaremos del envejecimiento con deterioro, o sea, del Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y de la Enfermedad de Alzheimer (EA).

#### **4. Variables Sociodemográficas que afectan al Funcionamiento Cognitivo**

Hay una gran variabilidad interindividual en el estado cognitivo de los ancianos, sin embargo, según Fernández (2002), la educación, el nivel de actividad y los factores genéticos son variables que, de un modo u otro, influyen en las diferentes capacidades a lo largo de la vida y determinan su estado en la vejez.

Welsh-Bohmer y Warren (2006) relatan que en la valoración de los ancianos, el clínico debe tener en cuenta que existen variables que pueden cambiar los resultados de la evaluación neuropsicológica. Así, por ejemplo, la edad, el sexo, el nivel de escolaridad y la familiaridad con las pruebas neuropsicológicas pueden influir en el rendimiento cognitivo alcanzado en la evaluación, lo que puede llevar a decisiones erróneas en cuanto a la presencia y/o gravedad de pérdidas cognitivas, aumentando, de esta forma, el riesgo de aparición de falsos positivos en la valoración de la demencia en personas mayores.

La mayor parte de los estudios sobre la salud en edades avanzadas muestra una clara asociación entre el avance de la edad y un funcionamiento cognitivo más pobre (Kart et al., 1992). Hay evidencia de diferentes trayectorias en el envejecimiento normal, sin embargo, los factores genéticos y socioculturales son determinantes, lo que supone que la variabilidad intraindividual aumenta con la vejez, por lo que un estilo de vida saludable y un buen nivel educativo refuerzan la “reserva cognitiva” que los individuos tienen disponible para enfrentarse a las alteraciones resultantes del envejecimiento (Deep y Jeste, 2010; Spar y Rue, 2006).

El concepto de reserva cognitiva se ha propuesto para ayudar a explicar la discrepancia entre la cantidad de daño cerebral debido a una patología y la expresión de dicho perjuicio. Así, se puede explicar de forma intuitiva por qué el mismo grado de daño cerebral puede causar diferentes niveles de gravedad de los síntomas cognitivos, razón por la cual algunas personas consiguen superar una lesión en el cerebro, aún siendo mayor que la de otras personas que no la superan. Esta idea fue desarrollada por Satz, que en 1993 presentó el concepto de *reserva cerebral* o *reserva de la capacidad cerebral*. Esta reserva cerebral es un modelo de umbral de las diferencias individuales en la expresión clínica de la patología cerebral; aunque la reserva cerebral en sí no es una variable medible, se pueden analizar algunas características, como el tamaño del cerebro, la densidad neuronal o el importe de la conectividad sináptica y, según algunos estudios, el aumento de cualquiera de estos factores puede aumentar la cantidad de reserva cerebral (Depp y Jeste, 2010).

La categoría sexo incluye atributos y funciones socialmente formados, que configuran diferencias entre ambos sexos, por lo que ser hombre o ser mujer implica la incorporación de tales atributos y funciones. Además, se observa que en la vejez estas diferencias entre ambos sexos siguen existiendo, aunque algunas características sean a veces atenuadas (Fernandes, 2009).

Por otra parte, en la organización del cerebro, las diferencias sexuales también tienen una importancia notable; de este modo, en algunos tests conductuales y en los datos clínicos, las mujeres parecen ser menos lateralizadas para las funciones lingüísticas, aunque por lo general sean superiores a los hombres en las destrezas del lenguaje (Springer y Deutsch, 2001).

Torres, Gómez-Gil, Vidal, Puig, Boget y Salamero (2006) realizaron un estudio en el cual intentaban comprender las diferencias en el rendimiento cognitivo en función



del sexo y la posible influencia de las hormonas sexuales. Los resultados de su investigación les llevaron a determinar que las mujeres presentan un mayor rendimiento en la fluencia verbal, velocidad perceptiva, habilidad motora fina, tareas de memoria verbal y aprendizaje verbal. Los hombres, por su parte, presentaron resultados superiores en las tareas visuoperceptuales, resolución de problemas matemáticos y memoria visual; en cuanto a las capacidades atencionales y de memoria de trabajo, no se encontraron diferencias en función del sexo. Este estudio confirma que hay diferencias cognitivas en función del sexo y parece que las hormonas influyen en las mismas.

En otro estudio se buscaba la influencia de la edad y del sexo en el envejecimiento cerebral, llegando a la conclusión de que antes de los 65 años no hay diferencias entre hombres y mujeres, aunque las mujeres presenten mejores puntuaciones en las pruebas que contengan componentes verbales y los hombres obtengan mejores resultados en tareas visuoespaciales; por otra parte, se ha determinado también que sujetos con alto nivel de educación presentan mejores puntuaciones en los tests psicométricos, aunque esta diferencia disminuya con el incremento de la edad en los tests que incluyen el factor tiempo (Proust-Lima, Amieva, Letenneur, Orgogozo y Dartigues, 2008). Así, este estudio ha demostrado la importancia de los factores: edad, sexo y años de escolaridad en las pruebas psicométricas que se suelen aplicar.

Por poner un ejemplo, recientemente, Zunzunegui, Alvarado, Béland y Vissandjee (2009) han realizado un estudio en el cual intentan comprender las diferencias entre la salud en ancianos hombres y mujeres en América Latina y en el Caribe. Así, pretendían determinar si las diferencias entre los sexos podrían ser explicadas por el curso de la vida, es decir, por exposiciones en la infancia (hambre o pobreza), en la edad adulta (el nivel de educación y la ocupación), el curso de la vejez

(ingresos y enfermedades) y/o la vulnerabilidad diferencial de hombres y mujeres a estas exposiciones.

Los resultados indican que las mujeres presentan peores resultados de salud que los hombres en todas las ciudades. Es más, estas diferencias continúan existiendo incluso cuando se controla el efecto del curso de la vida. Así, las probabilidades, ajustadas y no ajustadas, de que las mujeres autoevalúen su salud como delicada, el declive en el nivel cognitivo y en las actividades de la vida diaria (AVD) son aproximadamente un 50% más altas que en el caso de los hombres, dos veces superiores en el número de comorbilidades, síntomas depresivos y actividades instrumentales de incapacidad de la vida diaria y casi tres veces superiores en limitaciones en la movilidad. Sin embargo, las exposiciones a lo largo de la vida tienen probabilidades similares en el pobre resultado de salud de hombres y mujeres (Zunzunegui, Alvarado, Béland y Vissandjee, 2009).

También Ardila y Rosselli (2007) han realizado un estudio en el cual intentaban comprender la relación existente entre la educación y la cognición. Según estos autores, las capacidades lingüísticas están fuertemente correlacionadas con el nivel socioeducacional, así como las habilidades visuoestructurales, la memoria y las funciones ejecutivas, lo que influirá en los resultados finales de las pruebas.

De todas las variables sociodemográficas, parece que la educación o nivel de instrucción es la variable que más influye sobre el funcionamiento cognitivo (Foss, de Vale y Speciali, 2005). Más concretamente, estos autores estudiaron el efecto que tenían las variables sociodemográficas (edad, sexo y escolaridad) sobre el funcionamiento cognitivo, medido a través de la DRS, en una muestra de 62 ancianos sin quejas cognitivas. Estos autores solo encontraron una asociación significativa entre el nivel de instrucción de los participantes y el funcionamiento cognitivo.

A la luz de estas evidencias, debe de tenerse en cuenta el nivel educativo del paciente y su historia ocupacional, puesto que estos factores nos pueden indicar el nivel de funcionamiento esperado, así como su nivel pré-mórbido. De este modo, en las personas que no hayan completado la enseñanza media, estas cuestiones deben ser más exploradas, puesto que hay muchos ancianos que, por razones económicas, han dejado la escuela a edades muy tempranas y hay que conocer la ocupación que han mantenido a lo largo de la vida para poder predecir su nivel en tareas que serán posteriormente evaluadas (Green, 2000).

Además, se considera también pertinente conocer la ocupación y educación de los familiares más cercanos, ya que frecuentemente, ancianos que no han estudiado muchos años tienen un nivel superior a lo que sería esperado, debido al acompañamiento de diferentes niños en la familia que los han obligado a mantener actividades intelectualmente exigentes.

Así, se considera que la educación se ha declarado a menudo como un factor proteccionista dentro del envejecimiento cognitivo a través de diferentes estudios que informan acerca de la mayor lentitud del ritmo de caída del rendimiento en los sujetos con alto nivel educativo (Christensen y Kumar, 2003).



## **2. PERFIL CLÍNICO DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE Y DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER INCIPIENTE**



## **1. El Deterioro Cognitivo Leve**

Estudios recientes han introducido nuevos conceptos en relación con la posible distinción entre el envejecimiento normal y el patológico, con ayuda de técnicas neuropsicológicas y de neuroimagen y estudios genéticos, que han contribuido a la identificación de personas con mayor riesgo de demencia (Luis, Loewenstein, Acevedo, Barker y Duara, 2003).

En concreto, nos estamos refiriendo al concepto de Deterioro Cognitivo Leve (DCL), que fue propuesto por el equipo de la Clínica de Mayo a finales de los años 90. Este concepto fue introducido para hacer referencia a un estado intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia (Petersen, 2003). Se trata de un deterioro cognitivo adquirido, sin disminución significativa de las actividades funcionales de la vida diaria (Luis et al., 2003). Se asocia a una condición patológica que implica un déficit cognitivo que distingue al sujeto de sus pares normales, pero de severidad insuficiente para cumplir los criterios clínicos de demencia (Ferreira, Campagna, Colmenares y Suárez, 2008).

Una de las primeras descripciones de este trastorno fue la del olvido benigno asociado a la edad (Kral, 1962). El primer intento de estandarización de criterios diagnósticos para un cambio cognitivo asociado a la edad fue propuesto por el grupo de Crook et al (1986), quienes desarrollaron la idea de alteración de la memoria asociada a la edad (AMAE). Esta idea fue posteriormente criticada por Levy (1994) por considerar que éste era un concepto muy restrictivo. Para solventar este problema, este autor propuso el concepto de deterioro cognitivo asociado a la edad (DECAE), cuyo diagnóstico implica, además de alteraciones de la memoria y alteraciones en otras funciones cognitivas, datos normativos adecuados a los factores sociodemográficos de los individuos en cuestión.

Cada vez son más las personas que consultan a su médico de cabecera acerca de pérdidas subjetivas de memoria; al principio se verifican solamente pequeñas dificultades para recordar nombres de personas, ocasionalmente en la búsqueda de una palabra específica y dificultades en la planificación y ejecución de más de un proyecto a la vez (Mulligan, Van der Linden y Juillerat, 2003). Aunque las quejas subjetivas de memoria son parte de los criterios para el diagnóstico del DCL, su etiología es muy variada (Dux et al., 2008).

Diferentes criterios han sido propuestos por los distintos autores; no obstante, este diagnóstico implica que la persona tenga: 50 años o más, quejas subjetivas de memoria que no afectan a las actividades de la vida diaria (AVD) y bajo rendimiento en la ejecución de los tests de memoria, sin cualquier trastorno neurológico, psiquiátrico u otra enfermedad que pudiera afectar a la memoria (Spar y Rue, 2006). De esta forma, se puede decir que el DCL hace referencia a un decremento intelectual de apariencia clínica, aunque no conlleva una aparente incapacidad funcional; así, en el caso de que, asociada al deterioro cognitivo, esta incapacidad funcional estuviera presente, se le denominaría demencia (Bermejo, 2001).

En suma, los criterios de diagnóstico del DCL en personas no dementes implican la presencia de síntomas cognoscitivos, preferentemente corroborados por un informante cercano del paciente y un rendimiento peor de lo esperado en las pruebas cognitivas, ajustadas al grupo de edad y nivel educativo (Diniz, Nunes, Yassuda y Forlenza, 2009; Petersen, 2004).

Aunque en las personas con DCL no se encuentran los criterios necesarios para el diagnóstico de la EA, hay un alto riesgo de desarrollar esta enfermedad, por lo que la presencia de un déficit de memoria es un componente clave en el diagnóstico del DCL (Sossin, Lacaille, Castellucci y Belleville, 2008).



Hay diversos estudios que indican que los déficits cognitivos que se verifican en las personas diagnosticadas con demencia ya se venían manifestado desde hace algún tiempo, por lo que se plantea la existencia de una fase preclínica de la EA; o sea, hay una fase de transición entre la normalidad y la demencia, por lo que esta fase de DCL suele ser identificada antes del diagnóstico final de demencia (Jones, 2005).

Así, se puede decir que el DCL ha llegado a representar un estado de transición entre los cambios cognitivos del envejecimiento y las primeras manifestaciones clínicas de la demencia. Esta idea lleva a algunos autores a defender que el DCL debería ser una entidad clínica reconocida en el DSM-V (Petersen y O'Brien, 2006).

Por este motivo, se puede afirmar que el DCL es una etiqueta polémica en lo que se refiere a la edad, a las dificultades intelectuales que se asocian y a las deficiencias en las AVD; sin embargo, la principal cuestión es si este término tan heterogéneo es apropiado para ser utilizado clínicamente. Las personas con esta etiqueta, DCL, pueden progresar a diferentes tipos de demencia, pueden mantenerse estables o pueden, incluso, mejorar (Whitehouse y Moody, 2006).

Revisando la literatura sobre este término, DCL, encontramos algunas pequeñas diferencias según los autores, por lo que, para algunos investigadores, el DCL implica que el funcionamiento general está preservado, estando solamente afectada la memoria; mientras que para otros autores las dificultades en la memoria características del DCL pueden ser debidas a otros problemas cognitivos, como, por ejemplo, el deterioro en la atención o en la Comprensión de una tarea. De este modo, hay autores que consideran que el DCL implica, además de quejas de memoria, déficit del lenguaje, orientación y praxis, siendo estas alteraciones observadas en los resultados de pruebas neuropsicológicas (Ferreira et al., 2008).

Los criterios diagnósticos más utilizados para el diagnóstico del DCL son los propuestos por Petersen et al (1999) e implican los siguientes síntomas:

- 1) Síntomas subjetivos de pérdida de la memoria.
- 2) Estos síntomas son confirmados por terceros, informantes válidos.
- 3) El estudio neuropsicológico de la memoria muestra un descenso consistente pero de alguna forma moderado.
- 4) Las actividades de la vida diaria (AVD) permanecen normales (no cumplen los criterios de diagnóstico de demencia).
- 5) Esta situación no puede ser explicada por otra causa médica.

Sin embargo, la definición de DCL fue bastante criticada por ser tautológica, debido a su redundancia. Además, la diversidad de manifestaciones clínicas de estos pacientes lleva a este grupo de investigadores a proponer la extensión del concepto, teniendo en cuenta su heterogeneidad clínica y etiología, admitiendo la división del DCL en diferentes tipos: amnésico, de múltiples dominios y no amnésico (Petersen, 2003).

De esta forma, el DCL amnésico (DCLa) se asocia a la primera descripción de este concepto, por lo que hay una base degenerativa y de forma gradual, progresa a EA, siendo éste el tipo más frecuente de DCL. El DCL difuso consiste en la leve alteración de más de un área cognitiva sin suficiente intensidad para el diagnóstico de demencia. El DCL no amnésico (DCLna) implica una leve alteración solamente en un área cognitiva distinta de la memoria.

En la evaluación del DCL, hay que tener en cuenta, a nivel neuropsicológico, el deterioro de la memoria, sobre todo alteraciones de la memoria episódica verbal, sin embargo frecuentemente se encuentran afectadas otras áreas cognitivas, como la función visuoespacial y el lenguaje, como indican Shand y González (2003).

De este modo, la memoria episódica parece ser el tipo de memoria más afectada por el envejecimiento normal y la creciente preocupación acerca de dichos déficits puede en parte reflejar el hecho de que estas alteraciones sean algunos de los síntomas de las demencias corticales en general y en concreto de la EA (Lezak, Howieson y Loring, 2004).

Por otra parte, hay diferentes razones posibles para las incoherencias en la literatura en cuanto a la descripción de la neuropatología del DCL, como la insuficiencia en el tamaño de la muestra utilizada en los estudios realizados, heterogeneidad dentro de los grupos de diagnóstico, la selección de las medidas de valoración de los cambios patológicos, la falta de una definición clínica unificada y la posibilidad de que el estado cognitivo en el momento de la muerte haya progresado desde que se realizó la última valoración neuropsicológica (Gauthier, Scheltens y Cummings, 2006).

### ***1.1. Epidemiología***

En los últimos años, el concepto de DCL ha sido desarrollado como una posible fase anticipatoria de la EA y los datos indican que cada año entre el 10 y el 15% de los pacientes con DCL cumplen los criterios de EA (Gauthier, Scheltens y Cummings, 2006). Además, según otro estudio, la tasa de conversión de los controles sanos a la EA es de sólo un 1-2% al año, aunque los datos sobre la prevalencia del DCL y el tipo de cambio a demencia varían ampliamente, dependiendo de los diferentes criterios utilizados en la definición de la patología (Busse, Bischkopf, Riedel-Heller y Angermeyer, 2003).

Son pocos los estudios que proponen tasas de incidencia y prevalencia de este trastorno. Además, es difícil comparar estudios con datos muy dispares debido a la utilización de diferentes criterios de diagnóstico (Luis, et al., 2003). De esta forma,

nuestro objetivo es dar algún dato de la prevalencia para ver la importancia del concepto.

Según Mackin y Arean (2009), el deterioro cognitivo es común en personas con enfermedades mentales graves que son atendidas frecuentemente en los centros de salud mental de la comunidad, pero, de acuerdo con este estudio, estos problemas todavía no son bien reconocidos ni están bien documentados. Sin embargo, otro aspecto común en diferentes estudios es el hecho de que la edad, el nivel educativo y el género, aunque no estén consistentemente relacionados con la prevalencia de estos síndromes, parecen influir en estos datos (Panza et al., 2005).

Los estudios epidemiológicos revelan que la prevalencia del DCL es del 30% en sujetos mayores de 65 años; no hay diferencias significativas entre hombres y mujeres y es más frecuente en sujetos institucionalizados y de medios rurales.

Aunque el DCL represente un estado común entre el envejecimiento cognitivo normal y la demencia, existe poca información sobre la heterogeneidad del DCL y acerca de la manera en que ésta puede influir en el curso clínico del DCL. Así, se ha realizado una investigación en la cual se estudiaron los subtipos de DCL y se evaluó la tasa de progresión a la demencia y a la muerte, a través del seguimiento de 327 pacientes con DCL, de los cuales 250 manifestaban DCLa, 34 presentaban DCLna y 43 presentaban múltiples dominios del DCL. Los resultados obtenidos indican que la edad media de los pacientes con DCL fue de 72,9 años ( $\pm 9,3$ ) y la media del resultado obtenido en el Mini Examen del Estado Menta (MMSE) fue de 25,7 ( $\pm 4,3$ ). Por otra parte, tras un seguimiento medio de 3,1 años, 199 (65%) pacientes presentaron una progresión a la demencia y 80 fallecieron (24%; Yaffe, Petersen, Lindquist, Kramer y Miller, 2006).

En otro estudio se investigó la estabilidad longitudinal y la progresión de los diferentes subtipos de DCL en adultos mayores. Para esto, clasificaron 217 sujetos sin DCL, con DCLa basado en el resultado de una sola prueba (DCLa-1) o de múltiples pruebas (DCLa-2+), con DCLna basado en el resultado de una sola prueba (DCLna-1) o de varias pruebas (DCLna-2+) y pacientes con DCL amnésico y no amnésico (DCLa+na), utilizando los resultados de las pruebas neuropsicológicas aplicadas y realizando un seguimiento anual durante un máximo de 3 años. Los resultados manifestaron que ninguno de los sujetos con DCL amnésico evaluado a partir de múltiples pruebas (DCLa-2 +) volvió a la normalidad durante el seguimiento; el 50% de estos pacientes se mantuvo estable y el otro 50% presentó un empeoramiento con el paso del tiempo. Además, menos del 20% de estos pacientes (DCLa-2 +) y de los pacientes con DCL amnésico y no amnésico (DCLa+na) volvieron al estado inicial, o sea, sin deterioro cognitivo durante el período de seguimiento; mientras que el 50% de los pacientes con DCL amnésico evaluados con una sola prueba (DCLa-1) y el 37% de los pacientes con DCL no amnésico evaluados con una sola prueba volvieron a presentarse sin deterioro cognitivo asociado. Así, la reversión del DCL (no manifestación de deterioro cognitivo) se produce con mucha más frecuencia cuando el diagnóstico de DCL se basa en los resultados de una sola prueba neuropsicológica que cuando se basa en los resultados de diferentes pruebas (Loewenstein et al., 2009).

De esta forma, la medición del cambio en el estado cognitivo y funcional de los pacientes con DCL sigue siendo difícil, porque requiere que los instrumentos sean más sensibles y específicos que los que se consideran adecuados para la investigación en la demencia. Además, en la investigación del DCL hay una heterogeneidad considerable en la metodología utilizada para estudiar la epidemiología, los umbrales para el deterioro cognitivo y funcional, la tasa de progresión, los factores de riesgo y la

definición de los diferentes subtipos, siendo necesaria una mayor uniformidad (Luis et al., 2003).

Sería muy importante poder estimar el ritmo al que los sujetos con DCL progresan hacia la demencia, por lo que un estudio epidemiológico basado en las personas de una determinada población intentó establecer métodos sencillos de diagnóstico para la identificación de las personas con alto riesgo de demencia. En este estudio fueron seleccionados los participantes por la edad, todas las personas eran mayores de 65 años y tenían domicilio en Nakayama, Japón y se utilizó el Mini Examen del Estado Mental (MMSE - Mini-Mental State Examination; Ishikawa y Ikeda, 2007).

Así, el DCL se definió a partir del déficit objetivo de la memoria, sin demencia, deterioro general de la función cognitiva o discapacidad en las AVD. Al inicio del estudio, la muestra era de 104 habitantes de la comunidad seleccionados, con más de 65 años de edad, entre 1162 habitantes; en los resultados se verificó que, durante los cinco años de seguimiento, once sujetos (10,6%) fueron diagnosticados con EA, cinco (4,8%) fueron diagnosticados con demencia vascular (DV) y seis (5,8%) fueron diagnosticados con otro tipo de demencia. Así, en las tasas anuales de la conversión de DCL a EA se verificó que esta ocurría en un 8,5% al año. La proporción de sujetos con DCL que evolucionaron hacia el desarrollo de la demencia fue la misma que se había manifestado en otros informes anteriores; sin embargo, casi el 40% de los sujetos regresaron a la normalidad (Ishikawa y Ikeda, 2007).

Así, se ha llegado a la conclusión que el concepto de DCL está definido actualmente como algo inestable y que abarca a un grupo bastante heterogéneo de pacientes.

En otro estudio se pretendían analizar, en una muestra con diversos tipos de DCL, las tasas de conversión a la demencia y los factores de riesgo para esta conversión

en 3 años. Para esto, la muestra estaba compuesta por 120 sujetos, todos mayores de 65 años, que fueron invitados a someterse a dos tipos de técnicas de detección y evaluación de la demencia. De los 120 participantes en el estudio, 51 habían sido clasificados en la línea base con EA prodrómica y 69 con otros síndromes cognitivos. En los resultados se observó que las tasas de tres años de conversión a la demencia fueron del 46% entre las personas con DCL al inicio del estudio y, entre éstos, la EA fue el tipo de demencia más común, por lo que se llegó a la conclusión de que los individuos con DCL, al cabo de tres años, presentan un riesgo elevado de demencia (Tschanz, Welsh-Bohmer, Lyketsos, Corcoran y Green, 2006).

Además, tras la comparación entre los diferentes tipos de DCL referidos anteriormente, se verificó que los pacientes que solamente presentaban déficits de memoria y los pacientes con DCL difuso tenían menos probabilidades de desarrollar demencia, pero tenían mayor probabilidad de fallecer. Entre los pacientes que progresaron a la EA, el 76% presentaba, antes de este diagnóstico, un DCLa; así como el 50% de los pacientes que evolucionaron a la demencia vascular, antes de este diagnóstico y todos los pacientes que evolucionaron a una demencia frontotemporal tenían un DCL con solamente un déficit de memoria. Así, este estudio demostró que la mayoría de los pacientes con DCL progresaba a la demencia y una parte significativa de la muestra estudiada se había muerto. Además, el subtipo de DCL puede influir en las tasas de mortalidad y de conversión a demencia, teniendo una gran influencia en el tipo de demencia desarrollado (Tschanz, Welsh-Bohmer, Lyketsos, Corcoran y Green, 2006).

Teniendo en cuenta que poco se sabe acerca de los factores que predicen la transición del DCL a la EA, se ha realizado un estudio con el objetivo de analizar esta transición a partir de una muestra compuesta por 218 sujetos mayores miembros del

clero católico, que cumplían los criterios para el DCL, utilizando en la evaluación clínica pruebas cognitivas detalladas. Estas evaluaciones se repitieron anualmente durante 10 años y los análisis realizados han tenido en cuenta factores como la edad, el sexo y los años de educación. Los resultados verificaron que 82 sujetos (37,6%) desarrollaron EA y se pudo confirmar que la memoria episódica, la memoria semántica, la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento, pero no la capacidad visuoespacial, estaban asociadas al riesgo de desarrollar EA (Aggarwal, Wilson, Beck, Bienias y Bennett, 2005).

Así, se puede decir que el concepto de DCL parece claro, pero los criterios diagnósticos todavía no están completamente resueltos, porque, si se realiza el diagnóstico teniendo en cuenta los puntos de corte en las pruebas neuropsicológicas, no se tiene en cuenta la posibilidad de que algunos pacientes siempre hayan tenido bajos rendimientos en esas tareas, sin que eso se asocie a un declive de sus funciones cognitivas. Por otra parte, tampoco se tiene en cuenta que hay pacientes con un nivel cognitivo premórbido muy elevado (Golomb, Kluger, Garrard y Ferris, 2001).

En todo caso, entre las personas con DCL, el deterioro de la memoria episódica se asocia con un aumento sustancial y persistente del riesgo de desarrollar EA, en comparación con el deterioro de otros sistemas cognitivos (Aggarwal, Wilson, Beck, Bienias y Bennett, 2005).

## ***1.2. Neuroimagen***

Teipel et al (2007), realizaron un estudio en el que utilizaron la resonancia magnética (RM) y la resonancia magnética funcional (fMRI) para investigar *in vivo* las correlaciones entre la activación en la circunvolución fusiforme en pacientes con DCL y en ancianos sanos, es decir, pretendían determinar en qué medida la activación en la



circunvolución fusiforme se correlaciona con la materia gris cortical regional. Este enfoque se centra en el supuesto de que la separación funcional entre los sistemas del cerebro se basa en la distribución regional de algunas características morfológicas, tales como la densidad neuronal y se verificó que los pacientes con DCL tenían más correlaciones positivas en la región ventral de los lóbulos temporales y las correlaciones negativas más pronunciadas en los lóbulos parietales que los sujetos sanos control. Además, estos efectos son más pronunciados en pacientes con DCL que en los sujetos sanos.

En otro estudio se ha intentado verificar el patrón de atrofia de la materia gris asociado con los diferentes tipos de DCLa y EA leve, evaluando los diferentes grupos de estudio (dos grupos de pacientes con DCLa: DCLa de un solo dominio, con trastornos aislados de la memoria episódica y DCLa con afectación de varios dominios, con alteraciones en la memoria episódica y déficits en uno o más dominios cognitivos y pacientes con EA leve) mediante una valoración de la función ejecutiva, valoración neuropsicológica y una resonancia magnética (RM) de alta definición, llegando a la conclusión de que los pacientes con DCLa de un solo dominio y los pacientes con DCLa con afectación de varios dominios presentan un patrón común de atrofia en la materia gris de la corteza medial temporal, lo que predispone a desarrollar EA y se correlaciona con la severidad de las alteraciones verificadas en la memoria verbal (Brambati et al., 2009).

Otros estudios de neuroimagen han demostrado las alteraciones cualitativas y cuantitativas de pacientes con deterioro cognitivo inicial, siendo que estos pacientes presentan depósitos neurofibrilares, placas neuríticas y severa disminución neuronal en el hipocampo y en la corteza entorrinal, compatibles con el diagnóstico patológico de la EA. Además, aunque exista poca información sobre la evolución de este cuadro clínico,

diferentes estudios han demostrado que alteraciones en las pruebas de neuroimagen y resultados más pobres en las valoraciones neuropsicológicas sugieren un peor pronóstico (Shand y González, 2003).

Los pocos estudios de neuroimagen realizados en el DCL han utilizado imágenes obtenidas por resonancia magnética (RM), apreciándose, en estas evaluaciones, la atrofia del hipocampo o la corteza entorrinal, o sea, es aquí donde se encuentran las alteraciones relacionadas con la transición clínica del DCL a la EA y del envejecimiento normal al DCL. Sin embargo, también hay pruebas de que los déficits en el flujo sanguíneo cerebral medidos por Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT) y el metabolismo de la glucosa cerebral regional medido por la Tomografía de Emisión de Fotón (PET) puede predecir el futuro desarrollo de la EA en individuos con DCL (Winblad et al., 2004).

Además, aunque la mayoría de los pacientes con DCL desarrollen EA al final de algún tiempo, otros pacientes desarrollan otro tipo de demencia y algunos consiguen alguna mejoría de su estado; por este motivo, se ha realizado una investigación con el objetivo de probar las siguientes hipótesis: un menor volumen del hipocampo predice la conversión del DCL a la EA, mientras que el mayor volumen del hipocampo predice la estabilidad cognitiva y/o la mejora y los pacientes con DCL que derivan a EA tienen una mayor atrofia del hipocampo en el subcampo CA1 y en el *subículum*. Se ha realizado, clínica y neuropsicológicamente, el seguimiento de 20 sujetos con DCL durante 3 años y en los resultados obtenidos se ha verificado que 6 de los pacientes han desarrollado EA, 7 se han mantenido estables y otros 7 han mejorado. Los pacientes que han desarrollado EA han presentado el hipocampo un 9% más pequeño en la parte izquierda y un 13% en la parte derecha, en comparación con los pacientes con DCL que se han mantenido estables, habiéndose verificado una mayor atrofia presentada por estos

pacientes en la subregión CA1. Además, los pacientes con DCL que han desarrollado EA presentaban el hipocampo significativamente menor que los demás pacientes (24% a la izquierda y 27% a la derecha; Apostolova et al., 2006).

## **2. Enfermedad de Alzheimer (EA)**

La enfermedad mental se diagnostica a partir de alguna conducta anormal. Sin embargo, antes del siglo XIX, las personas que presentaban una conducta extraña eran consideradas como “moralmente inferiores” si sus acciones eran ligeramente neuróticas y se pensaba que “estaban poseídas por el demonio” si sus acciones eran extremas. A principios de 1800, el médico francés Philippe Pinel propuso una visión diferente, sugiriendo que estas personas que se comportan de forma extraña son “*personas enfermas cuyos estados miserables merecen la misma consideración que se ofrece a todo sufrimiento humano*” (Schaie y Willis, 2003, p. 452).

Desde el punto de vista etimológico, el término demencia deriva del latín *demens*, *dementatus*, que significa “sin mente”, como indica Berrios (1990). Además, desde que apareció por primera vez en el ámbito cultural – en el poema intitulado *De rerum natura* de Tito Lucrecio (siglo I a.C.) y en el ensayo de Cicerón (106-43 a.C.), *De senectute* – y en el contexto médico - en la Enciclopedia de Celso (siglo I a.C.), este concepto se ha aplicado de forma un poco imprecisa para describir cualquier estado de deterioro cognitivo y de conducta anormal e incomprensible.

De esta forma, durante siglos, la relación entre los conceptos de demencia y envejecimiento ha sido ambigua y confusa y, solamente en el siglo XIX, con la implantación del método anatomopatológico en el estudio de las enfermedades, se pudieron diferenciar ambos procesos y se definió el concepto de demencia de una forma más clara.

Así, desde la antigüedad el término "demencia" ha denotado un estado de grave deterioro intelectual adquirido que interfiere significativamente con el desempeño de roles personales, sociales o profesionales y hace que el individuo necesite asistencia y supervisión de las personas que se encuentran en su entorno. Además, el concepto médico de demencia se refiere a un patrón de síntomas cognitivos y conductuales que se debe, a menudo, a enfermedades crónicas y progresivas del cerebro, aunque la expresión de este patrón es muy variable y algunos de los pacientes presentan leves alteraciones intelectuales y funcionales (Kurz y Lautenschlager, 2010).

De acuerdo con el diccionario de la lengua española de la Real Academia, la palabra demencia significa locura, trastorno de la razón, o puede significar también estado de debilidad, generalmente progresivo y fatal, de las facultades mentales. Por su parte, la palabra demente significa el que padece una demencia y debilidad de las facultades mentales (Real Academia Española, 1988).

A finales del siglo XIX y principios del siglo XX, la demencia fue catalogada como enfermedad irreversible y concebida como un deterioro intelectual debido a lesiones cerebrales difusas (Perea y Ardila, 2005).

Según Fernández (2002), la demencia es un síndrome debido a una enfermedad del cerebro, generalmente de naturaleza crónica o progresiva, en la que se encuentran déficits en múltiples funciones corticales superiores, como la memoria, el procesamiento, la capacidad de comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio; aunque la conciencia permanece clara.

De esta forma, la demencia es una alteración adquirida y prolongada en el tiempo de diferentes funciones cognitivas en un grado tal que no permite la realización normal de las AVD (Martinez-Lage y Torres, 2002).

Siendo así, hablar de una alteración adquirida significa que, en un determinado momento de su vida, el paciente presenta determinadas alteraciones en las funciones cognitivas, respecto a su nivel previo. Por otra parte, hablar de un trastorno prolongado implica hablar de algo que se dilata en el tiempo, manteniéndose a lo largo de meses o de años, para poder así diferenciar la demencia de procesos agudos transitorios, como el síndrome confusional agudo (Lejeune y Maury-Rouan, 2007).

De acuerdo con Doron y Parot (2001), la demencia es un síndrome caracterizado por la disminución de las capacidades intelectuales o cognitivas y está relacionado con una afección cerebral u orgánica. Concretamente, se asocia a la degeneración del córtex cerebral y se manifiesta por la alteración y por la pérdida progresiva de algunas funciones neuropsicológicas (memoria, orientación, lenguaje, motoras y perceptivas), alteraciones afectivo-comportamentales e inadecuado comportamiento social (Habib, 2000).

Las funciones cognitivas que suelen estar alteradas en la demencia incluyen la percepción, atención, velocidad de procesamiento mental, memoria, pensamiento lógico, habilidad verbal, habilidad visuoespacial e inteligencia; sin embargo, la alteración que se suele asociar con más frecuencia a la demencia es la de la memoria (Jones, 2005).

Por otra parte, los estudios epidemiológicos han explorado los factores de riesgo para diferentes tipos de demencia y uno de los factores comunes es la enfermedad cerebrovascular (Wahlund, Erkinjuntti y Gauthier, 2009).

La demencia, en cuanto síndrome, puede tener como causa diferentes alteraciones cerebrales, como, por ejemplo: degenerativa, infecciosa, inflamatoria, vascular, traumática, tumoral, desmielinizante, endocrinológica, metabólica, nutricional, tóxica o psiquiátrica (Martinez-Lage y Torres, 2002).

La disminución de la mortalidad por cáncer y enfermedad cardíaca ha incrementado la esperanza media de vida, lo que ha permitido a las personas vivir hasta la edad en que aparecen los trastornos degenerativos cerebrales, que son más difíciles de tratar (Kaplan y Sadock, 1999). De este modo, Cummings et al (2002) afirman que la EA es la causa más común de desfallecimiento cognitivo en personas mayores, con una incidencia que se multiplica por dos cada cinco años después de los 60 años de edad.

Hoy día, en los países más desarrollados, los síndromes demenciales constituyen un problema de salud pública en crecimiento, siendo su prevalencia entre 3 y 11% en sujetos con 65 años o más; además, ésta es una patología que produce un fuerte impacto socioeconómico, con gran afectación emocional en los cuidadores y familiares que tienen que enfrentarse diariamente con el irreversible deterioro de su ser querido, como indica Russo (2006). Esta enfermedad aflige aproximadamente a 4 millones de americanos y se estima que los gastos correspondientes ascienden a 60 mil millones de dólares por año en la economía americana (Cummings et al., 2002).

Así, la demencia se refiere a una familia de enfermedades con síntomas similares, caracterizados por déficits cognitivos y conductuales que implican daño cerebral permanente; además, algunas demencias se pueden tratar de forma eficaz, como indican Kart, Metress y Metress (1992).

Las causas de la demencia son variadas y el estudio de estos pacientes es bastante complejo, debido a diferentes enfermedades que pueden cursar con la sintomatología propia de este síndrome. De este modo, hay que caracterizar los síntomas y realizar el diagnóstico diferencial, en el cual se pueden utilizar múltiples estudios de laboratorio, neurofisiológicos y recurrir a instrumentos de neuroimagen (Bermejo, 1991).

Se consideran factores de riesgo de padecer demencia: la edad (cuanto mayor, mayor el riesgo); el sexo, teniendo en cuenta que se admite tradicionalmente que la prevalencia de la EA es mayor en las mujeres que en los hombres, lo que puede estar asociado al hecho de que las mujeres vivan el último tercio de sus vidas con déficit estrogénico; otro factor es la escolaridad (menos escolaridad se asocia a un incremento de esta patología; Greenwood, Barnes, McMillan y Ward, 2003; Martínez-Lage y Torres, 2002).

Según Green (2000), hay evidencias de que la baja escolaridad aumenta el riesgo de padecer EA, de tal forma que la enseñanza superior o de mayor nivel intelectual puede ser protectora, una vez que la prevalencia de la EA es superior en grupos con menor escolaridad, sobre todo en los que tienen menos de 12 años de escolaridad. Además, se ha hipotetizado que variables como la enseñanza superior pueden conferir una “reserva cerebral”, lo que retrasa la expresión de la enfermedad y retrasa la manifestación de los síntomas clínicos.

Asimismo, la educación puede ser protectora porque los sujetos con superior nivel educativo pueden acompañar mejor las prácticas médicas y nutricionales y suelen mantener actividades cognitivamente más estimulantes.

La EA es, desde un punto de vista clínico, neuropatológico y genético, muy heterogénea, por lo que diferentes subgrupos incluyen formas familiares, aunque esporádicamente existan también diferencias fenotípicas, según el gen y el defecto en el mismo. De esta forma, a veces hay casos atípicos en los cuales la EA se puede encontrar en combinación con otra enfermedad neurodegenerativa, la mayoría de las veces con demencia por cuerpos de Lewy, lo que contribuye al aumento de los déficits cognitivos (Cairns, 2009).

De entre los diferentes tipos de demencia, la EA es el subtipo más frecuente.

El neurólogo alemán, Alois Alzheimer, describió en 1907 el caso de una mujer con 51 años que presentaba una demencia progresiva de cuatro años y medio de evolución. Posteriormente, Kraepelin, en 1919 comenzó a referirse a la sintomatología clínica que Alois Alzheimer describió, como Enfermedad de Alzheimer (EA; Feldman, 2007; Ferro y Pimentel, 2006; Lokvig, 2002).

La EA se puede definir como un trastorno neurodegenerativo de etiología desconocida con un inicio insidioso (Villareal y Morris, 1998). Esta es la principal causa de demencia y se define por el progresivo declive en los múltiples dominios cognitivos, como la memoria, el lenguaje, gnosia, praxia, función ejecutiva y el deterioro en el funcionamiento social y ocupacional del sujeto (Teixeira y Caramelli, 2006), asociado a la pérdida difusa del volumen cerebral (Kaplan y Sadock, 1999) y con una supervivencia aproximada de 10 años (Cummings y Trimble, 2002).

La EA es una entidad definida por la asociación entre una demencia lentamente progresiva y hallazgos histológicos consistentes en placas neuríticas y lesiones neurofibrilares corticales, en superior cantidad a lo que se puede encontrar en un anciano no demente de la misma edad (Fernández, 2002).

Sin embargo, Berthier (2002) recuerda que aunque la EA se ha conceptualizado como un trastorno cognitivo, diferentes estudios realizados en las últimas décadas han demostrado que los déficits conductuales son un componente integral en la fenomenología de esta enfermedad, por lo que algunos síntomas conductuales y psicológicos en la EA pueden tener un inicio precoz y sutil y preceder las alteraciones cognitivas, mientras que otros ocurren casi invariablemente en las etapas avanzadas de la enfermedad.



Entre las diferentes alteraciones posibles, los síntomas iniciales más frecuentes incluyen cambios en la personalidad (egocentrismo, rigidez mental, aumento de la dependencia, entre otros), depresión y apatía. Mientras que alteraciones psicóticas, agresividad, vagabundeo, descuido personal y pérdida de la conciencia de los déficits (anosognosia) se suelen observar en las fases más tardías de la enfermedad.

La depresión es una de las comorbilidades neuropsiquiátricas más frecuentes en la EA, afectando a estos pacientes entre el 0 y el 87%. Los datos varían tanto debido a que los diferentes estudios utilizan diferentes poblaciones y diferentes instrumentos (Amore, Tagariello, Laterza y Savoia, 2007; Berthier, 2002). Los síntomas psiquiátricos como depresión, apatía, ansiedad, agitación y perturbaciones del sueño son frecuentes en la EA y la prevalencia de estos síntomas comportamentales en estos pacientes es de 3 a 4 veces superior que en personas de la misma edad sin demencia.

De acuerdo con Ramos, Fernández-Calvo y Pérez (2009) la sintomatología afectiva suele ser importante en las demencias. Se estima que un 30% de los pacientes con EA cumple los criterios diagnósticos de depresión.

Se considera también que algunos sujetos con demencia además de la depresión, presentan apatía, comportamientos de desinhibición, chistes inadecuados, negligencia en la higiene personal y demasiada familiaridad con personas extrañas, entre otros. Además, en algunos casos, se puede encontrar también agresividad y comportamiento suicida, sobre todo en sujetos con deterioro leve que tengan momentos de conciencia de sus déficits (*insight*) y que todavía sean capaces de ejecutar un plan de acción. Es también frecuente la ansiedad, las respuestas emocionales exageradas, humor reprimido, disturbios del sueño, delirios (sobre todo los persecutorios), identificación equivocada de personas conocidas como extrañas (y viceversa). Incluso, pueden aparecer alucinaciones en todas las modalidades sensoriales, siendo las visuales las más

frecuentes. A veces, pueden estar también presentes alteraciones motoras, de la marcha, el habla arrestada y otros movimientos anormales; así como pueden también ocurrir otros síntomas neurológicos, como mioclonías o convulsiones (Ramos, Fernández y Pérez, 2009).

También Bungener, Jouvent y Derouesne (1996) han verificado en su estudio que los trastornos emocionales son muy frecuentes en este tipo de demencia. Estos autores han utilizado algunas escalas para medir los posibles trastornos emocionales y el MMSE y la DRS para la valoración cognitiva.

Por otra parte, se ha verificado que los pacientes deprimidos de edad avanzada y con deterioro cognitivo pueden mejorar en ámbitos específicos después del tratamiento antidepressivo, aunque en ocasiones no lleguen a los niveles de rendimiento normales, especialmente en lo que se refiere a la memoria y a las funciones ejecutivas; esto hace que este grupo de pacientes con depresión tenga un alto riesgo de desarrollar demencia (Butters et al., 2000).

A menudo estas alteraciones en la afectividad no suelen ser consideradas en las fases iniciales. Además, la tristeza es, frecuentemente, el sentimiento que más se puede observar en el paciente, lo que suele originar, en las fases más avanzadas de la enfermedad, el diagnóstico de la depresión (Derouesné, 1999).

Son también frecuentes los delirios, la ansiedad y la disforia en estos pacientes, aunque la agitación sea más común en estados más avanzados, como afirman Cummings y Trimble (2002).

En la EA también existen otros tipos de síntomas que engloban los motores, los síntomas psicológicos y del comportamiento y síntomas funcionales, además de los trastornos cognitivos (Caramelli y Bottino, 2007). En los síntomas psicológicos y

conductuales (SPCD) se encuentran con frecuencia reacciones catastróficas (cambios de humor y de personalidad), apatía, ansiedad, trastornos del sueño (alteraciones en el ritmo y en la vigilia) y síntomas psicóticos, como ideas de robo, violencia, agresividad, paranoia, alucinaciones, ideas delirantes, entre otros (A.F.A.D.E.S. – Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer y Demencia Senil de Álava, 1999); por todo esto, se puede decir que la depresión y la apatía suelen ser los síntomas más frecuentes de esta enfermedad, mientras que entre los síntomas funcionales más frecuentes se encuentran las dificultades para caminar, comer, vestirse y asearse, en el manejo del hogar y en el manejo del dinero de forma independiente (Ferro y Pimentel, 2006).

Asimismo, entre estos tres tipos de alteraciones existe una interrelación que complica el manejo terapéutico de este tipo de enfermos, ya que los trastornos cognoscitivos pueden originar depresión, agresividad, ansiedad, etc., de la misma manera que las alteraciones del estado de humor (e.g., depresión, apatía, etc.) influyen negativamente sobre el rendimiento cognitivo y la funcionalidad de la persona afectada para llevar una vida independiente (Ramos y Fernández-Calvo, 2004).

Kulisevsky y Botles (2002) refieren también que, aunque el deterioro cognitivo sea el principal trastorno en las demencias, a menudo se asocian también otros signos de disfunción cerebral, los signos extrapiramidales (SEP) o signos parkinsonianos (temblor, rigidez, hipocinesia, trastorno de la marcha y alteración de los reflejos posturales), dificultando la valoración de estos pacientes.

El deterioro de la memoria suele ser el síntoma inicial más frecuente en la demencia. Estos pacientes tienen dificultades para aprender nuevas tareas y suelen perder diferentes objetos, que pueden ser de valor, como monederos o llaves, u olvidar la comida en el fuego. De acuerdo con estos autores, en la demencia más severa los

sujetos olvidan también aprendizajes anteriores, como el nombre de los familiares más cercanos.

Otra alteración muy frecuente en la demencia está asociada a la capacidad de tomar decisiones, actividad intelectual básica de los seres humanos. Las decisiones pueden ser variadas, desde las más nimias hasta las que pueden cambiar el curso de la propia vida. Esta capacidad suele estar fuertemente alterada en las demencias, debido al deterioro cognitivo que conlleva esta enfermedad, por lo que se verifica que, en el curso de esta enfermedad, esta capacidad cada vez está más deteriorada (Antunes et al., 2005).

Además, los déficits en la atención asociados a esta enfermedad y muchas veces agravados como consecuencia de determinados fármacos, no le permiten al paciente guardar la información, por lo que la atención comienza a deteriorarse juntamente con la memoria reciente. Con el avance de la enfermedad, estas dificultades se vuelven más significativas, siendo cada vez más difícil mantener la atención en las actividades que realiza, como refieren Gil y Martínez (2008).

Sin embargo, Wahlund et al (2009) indican que estos pacientes presentan también, con alguna frecuencia, alteraciones cerebrovasculares, como infartos cerebrales, así como otros cambios endoteliales (como la arteriosclerosis basal, por ejemplo). Así, la enfermedad cerebrovascular es un síntoma común del proceso de envejecimiento y varios estudios sugieren que los factores de riesgo cerebrovasculares se asocian fuertemente con la prevalencia de la EA. Dada la alta prevalencia de la enfermedad cerebrovascular en las personas mayores y la evidencia de que puede contribuir fuertemente a la demencia, varios estudios han comenzado a explorar los posibles efectos de la enfermedad cerebrovascular sobre el deterioro cognitivo en los ancianos (DeCarli, 2003).

Las fases de la EA son tres: fase inicial, fase moderada y fase grave. En la primera de ellas se encuentran los trastornos en la memoria reciente, que afectan de forma negativa a las tareas de la vida diaria y, como el enfermo se da cuenta de tales episodios, pierde la autoestima y la seguridad en sí mismo; sin embargo, la sintomatología es ligera, el enfermo mantiene su autonomía y sólo necesita supervisión cuando se trata de tareas complejas (Fernández, 2002). En la fase moderada, el paciente todavía puede realizar algunas tareas con cierta independencia (como usar el baño), pero requiere asistencia en tareas más complejas (como ir al banco, pagar cuentas, etc.). En la fase grave, el paciente pierde el juicio y se vuelve difícil mantener una conversación con él y está presente el deterioro de la musculatura y, con ello, el paciente pierde la movilidad; además, el lenguaje se vuelve muy desorganizado y los pacientes no pueden realizar ni las tareas más sencillas por sí mismos, requiriendo constante supervisión, quedando así completamente dependientes (Peña-Casanova, 1999).

Con el avance de la demencia, aumentan los problemas con la memoria semántica, desde problemas sencillos, como dificultades en la búsqueda de una palabra, a la mala identificación de determinados objetos o a una pérdida total de conceptos particulares; la memoria autobiográfica también se deteriora (Baddeley, 1999b).

Contador-Castillo, Fernández-Calvo, Ramos, Cacho y Rodríguez (2009) han realizado un estudio con el objetivo de comparar el rendimiento de pacientes diagnosticados de EA temprana y pacientes con depresión mayor unipolar, con un grupo de sujetos sanos control en diferentes actividades de memoria no verbal. Los resultados demuestran que los pacientes con EA presentan mayor deterioro en las actividades de memoria no verbal que los sujetos sanos control y parece ser que los pacientes diagnosticados con EA temprana presentan deterioro tanto en el recuerdo como en el reconocimiento.

Además de los déficits en la memoria, también se suelen encontrar alteraciones en el lenguaje (afasia), en la coordinación de la actividad motora (apraxia), dificultades en el reconocimiento sensorial de determinados objetos (agnosia) y alteraciones en la función ejecutiva, entre otros (Dudai, 2004). Asimismo, estos sujetos no suelen tener conciencia de estas pérdidas de memoria o de otras alteraciones cognitivas, por lo que hacen frecuentemente evaluaciones poco realistas de sus capacidades y planes que no son congruentes con sus déficits.

De esta forma, se suele verificar en los pacientes con EA la pérdida de capacidades perceptivas, por lo que éstos pierden la capacidad para reconocer su entorno, siendo la agnosia, manifestada por cambios en la forma de reconocer el mundo que los rodea en ausencia de alteraciones en los órganos sensoriales, uno de los trastornos cognitivos más frecuentes; además, las agnosias pueden ser: visuales, auditivas, táctiles, olfativas y del reconocimiento del propio cuerpo (Gil y Martínez, 2008).

Así, es muy frecuente que estos pacientes sufran alteraciones en sus capacidades de movilidad. Persad, Jones, Ashton-Miller, Alexander y Giordani (2008) afirman que el deterioro cognitivo, en la Enfermedad de Alzheimer, puede predecir el riesgo de caídas, puesto que sus capacidades de precisión están, a menudo, alteradas y el anciano se encuentra en un estado confuso en el cual no consigue reconocer las condiciones del terreno.

Trojano y Conson (2008) afirman que la alteración en la capacidad constructiva (apraxia constructiva) en pacientes con demencia es de las alteraciones más frecuentes en este tipo de pacientes; además, en el curso de la EA, esta alteración fue descrita en los estadios iniciales, aumentando con la progresión de la enfermedad, por lo que, en

estadios avanzados, los pacientes no consiguen reproducir figuras sencillas de forma correcta.

Se puede decir así que las perturbaciones en las capacidades perceptivo-motoras son bastante frecuentes en la EA, siendo la apraxia la alteración más común de esta patología, manifestándose en la vida diaria en dificultades al iniciar y organizar tareas motoras previamente conocidas por el paciente y que, con el paso del tiempo, deja de poder realizar, como vestirse o manipular determinadas herramientas de mano, entre otras, como indican Welsh-Bohmer y Warren (2006).





**3. ESCALA DE VALORACIÓN DE LA DEMENCIA, 2 (DRS-2): EFECTO DE  
LAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS**



Las pruebas neuropsicológicas deben evaluar los diferentes aspectos de la atención, de la memoria, del lenguaje, de la resolución de problemas, de habilidades visuoespaciales, visuoconstructivas y praxis. La evaluación de estos dominios ayudará al clínico a definir el diagnóstico apropiado (Lezak et al., 2004).

La evaluación neuropsicológica puede ser útil para discriminar entre los síntomas psiquiátricos y neurológicos, en la identificación de un posible trastorno neurológico en pacientes no psiquiátricos, para ayudar a distinguir entre diferentes enfermedades neurológicas y, además, proporciona datos que permiten la localización de una lesión en el cerebro.

La escala de valoración de la demencia (DRS; Mattis, 1988) es una prueba neuropsicológica breve de uso común, que proporciona un índice de severidad de la disfunción cognitiva. Además de un índice de severidad de la disfunción cognitiva global, la DRS ofrece las puntuaciones de cinco subescalas, lo que puede ayudar a determinar si la discapacidad está presente en áreas específicas del funcionamiento cognitivo. Así, los datos de las diferentes subescalas proporcionan información sobre los patrones de disfunción cognitiva (Freidl et al., 2002; Lukatela et al., 2000).

Esta prueba es de uso común en los ancianos y puede ser útil en la detección temprana, en el diagnóstico diferencial y en la valoración de la demencia (Bank, MacNeill y Lichtenberg, 2000; Rilling et al., 2005; Smith et al., 1994), puesto que incluye la evaluación de una amplia gama de habilidades mentales frecuentemente afectadas en esta patología. Además, esta prueba contiene elementos más simples que las pruebas cognitivas tradicionales, lo que aumenta su capacidad de discriminación y su sensibilidad en la detección de personas con grave déficit cognitivo y los diferentes grados de deterioro, permitiendo así la distinción entre personas con demencia de

personas con deterioro cognitivo leve y personas sin deterioro cognitivo (Hofer y Piccinin, 1996; Jurica, Leitten y Mattis, 2001; Marson, Dymek, Duke y Harrell, 1997).

Según Spar y Rue (2006) la DRS-2 es el instrumento más completo de valoración del estado mental de los adultos mayores y proporciona una evaluación más extensa del lenguaje, memoria y praxis que los demás exámenes del estado mental e incluye elementos que pueden ser sensibles al deterioro del lóbulo frontal, como es la subescala Iniciación/Perseveración. Por otra parte, aunque esta prueba haya sido originalmente diseñada como una medida breve del estado cognitivo en personas con deterioro cortical (en particular de tipo degenerativo) y fue destinada para ser utilizada en el seguimiento del estado cognitivo de los pacientes previamente diagnosticados con demencia, la DRS se ha aplicado cada vez más para el cribado de pacientes en la demencia leve (Green, 2000).

Su aplicación es sencilla y rápida (entre 30 y 40 minutos en sujetos con demencia y 10-15 minutos en sujetos sanos), como indican Porto, Fichman, Caramelli, Bahia y Nitrini, (2003). La escala está compuesta por 36 tareas y 32 tarjetas estímulo, comprendidas en 5 subescalas: Atención (ATT, 8 ítems), Iniciación-Perseveración (IP, 11 ítems), Construcción (CONST, 6 ítems), Conceptualización (CONCEPT, 6 ítems) y Memoria (MEM, 5 ítems). En cada una de estas subescalas, el examinador realiza una serie de preguntas al individuo y puntúa sus respuestas; la administración de la prueba se realiza de mayor a menor grado de dificultad.

De acuerdo con Staff y Mattis (2002), cada una de las cinco subescalas evalúa características específicas del funcionamiento cognitivo del sujeto. La subescala de Atención utiliza tareas de memoria de trabajo, con dígitos y evalúa la capacidad para atender y ejecutar los comandos verbales y visuales de diferente complejidad. La subescala de Iniciación/ Perseveración consta de ítems que evalúan la fluidez verbal

generativa, la articulación auditiva de vocales y los patrones de consonantes, alternando los movimientos motores y las grafo-habilidades. Las medidas de la subescala de Construcción evalúan la capacidad de copia simple de diseños visuales y la capacidad de firmar su propio nombre. La subescala Conceptualización evalúa las competencias en la formación del concepto abstracto y la capacidad de identificar similitudes y diferencias entre los conjuntos de objetos presentados visualmente y verbalmente. La subescala de memoria consiste en tareas que evalúan la memoria verbal y visual y tareas de reconocimiento.

La puntuación total va de 0 a 144, sin embargo, la prueba nos da una puntuación total y una puntuación por cada subescala, siendo que una elevada puntuación indica un mejor estado cognitivo (Green, 2000; Jurica, Leitten y Mattis, 2001; Llebaria et al., 2008). Además, una puntuación total inferior a 123 indica deterioro cognitivo y posiblemente presencia de demencia, ya que el 62% de los pacientes con demencia presenta una puntuación inferior a 123 (Jurica, Leitten y Mattis, 2001).

La DRS-2 (Jurica et al., 2001) se ha diseñado a partir de la versión inicial de la DRS original (Mattis, 1988), siendo la estructura de la prueba igual, sin embargo, implica una mejora en cuanto a su aplicación y puntuación, teniendo en cuenta que se han propuesto nuevos valores normativos, lo que repercute positivamente en la validez de la misma. Así, en la DRS-2, se tienen en cuenta los efectos de las variables sociodemográficas edad y escolaridad, por lo que presentan nuevos datos normativos y una revisión exhaustiva de la literatura añadió información en su validez. La edad de aplicación de esta prueba va desde los 56 a los 105 años.

En la investigación de una tesis doctoral se han comparado las pruebas: DRS y la forma paralela de la DRS (PDRS) y en los resultados se pudo verificar que la puntuación total y la puntuación de las subescalas de Atención, Iniciación/

Perseveración y Memoria presentan una fuerte correlación en ambas pruebas (DRS y PDRS). Se han encontrado también diferencias en cuanto al nivel educativo en la DRS, aunque la varianza solamente es del 5%; el género y la raza no han mostrado efecto alguno en los resultados (Collins, 1998).

Además, la DRS ha sido recientemente aplicada en la detección de pacientes con DCL, aunque esta aplicación se produce de forma prudente, ya que la puntuación de la DRS se puede utilizar para discriminar con precisión los sujetos sanos control y los pacientes ya diagnosticados con demencia; sin embargo, la prueba no tiene una precisión similar en la discriminación entre individuos con y sin DCL (Green, 2000).

De acuerdo con Spreen y Satruss (1998) la DRS suele utilizarse en la valoración del deterioro cognitivo en personas mayores, pero puede diferenciar pacientes con EA de personas con edad avanzada no dementes y tiene una buena sensibilidad en estadios muy tempranos de la demencia. Además, esta escala puede distinguir entre diferentes tipos de demencias, como EA, Demencia de Huntington, Demencia por Enfermedad de Parkinson o Demencia Vascolar.

Por otra parte, estos autores han verificado que esta prueba tiene una buena correlación con la Escala de Memoria de Wechsler ( $r = .70$ ), con la Escala de CI del WAIS ( $r = .67$ ), con el metabolismo cortical ( $r = .59$ ) determinado por Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y buena relación también con los datos obtenidos por los resultados de otras pruebas neuropsicológicas estándar.

Las diferencias en el patrón de disfunción neuropsicológica asociada a la EA y la demencia vascular se evaluaron mediante la DRS, a través de una muestra dividida en tres grupos: pacientes con EA, pacientes con accidente cerebrovascular único (ACV) y pacientes con múltiples infartos cerebrales (IM). Las comparaciones entre los pacientes

con EA y los dos grupos de demencia vascular se realizó a través de las subescalas específicas de la DRS (Atención, Conceptualización, Construcción, Iniciación/ Perseveración y Memoria) y se ha verificado que los pacientes con EA presentaban un mayor deterioro en las subescalas de memoria, mientras que los pacientes con demencia vascular presentaban peores resultados en la subescala de Construcción (Lukatela et al., 2000).

Por otra parte, los pacientes con demencia vascular relacionados con múltiples infartos cerebrales obtuvieron calificaciones más bajas en la subescala de Iniciación/ Perseveración que los pacientes con EA; aunque los pacientes con EA, obtuvieron calificaciones más bajas en la subescala de Conceptualización en comparación con los pacientes con demencia vascular relacionada con ACV; por lo que estos resultados indican que hay diferencias cualitativas en el patrón de déficits cognitivos asociados con los dos tipos de demencia.

Paul et al. (2001) han realizado un estudio en el cual se buscaba la relación entre los hallazgos de neuroimagen y el rendimiento obtenido en la DRS en pacientes con enfermedad cerebrovascular y se ha verificado que la hipertensión subcortical correspondía a una significativa varianza en las subescalas: Iniciación/ Perseveración y Construcción, mientras que el volumen cerebral se asocia con una varianza significativa en la subescala de Memoria. Además, la puntuación total de la DRS parece estar relacionada con el volumen cerebral, por lo que se puede decir que hay una fuerte relación entre los resultados obtenidos a través de las técnicas de neuroimagen y los resultados de esta prueba.

Se ha evaluado la validez de la DRS en la detección del deterioro neuropsicológico en una muestra compuesta por 22 pacientes ancianos con DCL y 48 sujetos sanos control y se obtuvo una puntuación de corte que ha identificado

correctamente el 95% de los pacientes y el 100% de los sujetos control; por lo que los resultados de este estudio preliminar sugieren que esta prueba es útil en la detección del DCL en la población anciana (Green, Woodard y Green, 1995).

Esta prueba ha demostrado, en diferentes estudios, tener buena capacidad discriminativa entre pacientes con EA leve y sujetos sanos control (Green, 2000; Porto et al., 2003). Según, Llebaria et al (2008) esta es la prueba más utilizada en la evaluación global del funcionamiento cognitivo y ha demostrado tener superior validez que el Mini Examen del Estado Mental (MMSE) en la evaluación de pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP).

El deterioro cognitivo y la demencia son características debilitantes y frecuentemente asociadas con la EP. Para determinar el grado y el patrón de deterioro en el curso de la enfermedad es necesario el examen neuropsicológico, la utilización de diferentes herramientas puede explicar la heterogeneidad de los datos obtenidos en los estudios desarrollados hasta la fecha. Dentro de las escalas ampliamente utilizadas encontramos la DRS, el MMSE y la Batería de Evaluación Frontal (FAB) aunque los datos normativos en la población con EP, todavía son escasos (Kulisevsky y Pagonabarraga, 2009).

Brown et al (1999) desarrollaron dos estudios en los cuales examinaban la validez de esta prueba como medida del funcionamiento cognitivo de pacientes con EP y han verificado que esta prueba tiene gran capacidad de discriminar entre esta patología y otras, más que otras pruebas. Sin embargo, tres cuartos de los pacientes con EP no dementes parece que no tienen ningún déficit cognitivo.

Teniendo en cuenta que algunos análisis de factores de la DRS han cuestionado la validez de sus subescalas, Woodard, Salthouse, Godsall y Green (1996), examinaron



la estructura psicométrica de la DRS estándar en una muestra homogénea de 171 pacientes con EA mediante el análisis factorial confirmatorio y la correlación de los factores identificados en el modelo de mejor ajuste adicional con pruebas neuropsicológicas. Los resultados han confirmado la validez de las subescalas de Construcción, Conceptualización y de Memoria. Así, la variabilidad obtenida en algunos de los estudios anteriores que ponían en duda la validez de la DRS puede estar relacionada con la heterogeneidad de la muestra, que es muy importante para la estructura de los factores resultantes.

Knox, Lacritz, Chandler y Cullum (2003) consideran que a pesar de la utilización de la DRS, todavía se desconocen muchas características acerca de la validez de esta prueba en la EA, por lo que han realizado un estudio con 133 individuos con diagnóstico de posible o probable EA, en el cual se administró la DRS como parte de una evaluación neuropsicológica y se ha demostrado que existe una fuerte relación entre esta prueba y las funciones cognitivas, subrayando así este estudio la validez y la solidez de esta prueba.

En un estudio realizado en Brasil con el objetivo de comprender la precisión diagnóstica de la versión brasileña adaptada de la DRS-2 en el diagnóstico de pacientes con EA leve, los autores verifican la interferencia de las variables edad y años de escolaridad en el desempeño de estos pacientes. Estos autores concluyen que esta prueba distingue los pacientes con EA de los sujetos sanos control y que el nivel educativo tiene más efectos en esta población que la edad (Porto et al., 2003).

Según Monsch et al (1995), la DRS es una prueba ampliamente utilizada para evaluar la función cognitiva en adultos mayores; sin embargo, todavía no están disponibles datos normativos adecuados, puesto que la mayoría de los estudios sobre la validez clínica de la DRS son limitados debido al pequeño tamaño de las muestras

evaluadas. Así, estos autores han realizado un estudio en el cual se ha aplicado la DRS a 254 pacientes con EA y a 105 sujetos sanos de edad avanzada y los resultados obtenidos indican que, teniendo en cuenta la edad y el nivel educativo, el punto de corte óptimo de la DRS en los pacientes con EA es de 129 o menos, lo que reveló una sensibilidad del 98% y una especificidad del 97% (Monsch et al., 1995).

Además, se ha verificado que las subescalas de Memoria y de Iniciación/ Perseveración clasificaron correctamente el 98% los pacientes, el 92% de una submuestra de 76 pacientes con EA leve y 100% de los 51 pacientes con EA confirmada por autopsia. Así, la DRS es una prueba psicométrica clínicamente válida para la detección de la EA y las subescalas de Memoria y de Iniciación/ Perseveración son sus mejores índices discriminativos.

En otra investigación se verificó la progresión del deterioro cognitivo en la EA mediante el rendimiento obtenido en sucesivas administraciones de la DRS en una muestra de 63 participantes que fueron diagnosticados de probable EA. Las evaluaciones se han realizado con intervalos que van aproximadamente de 3 a 38 meses de distancia unos de otros. Los resultados de este estudio indicaron que el patrón de progresión y la secuencia de descenso de la EA, a nivel neuropsicológico, se ve influida por el sexo y la edad de inicio de la enfermedad (Miller y Pliskin, 2006).

En China se ha realizado un estudio en el cual se ha utilizado la Escala de Valoración de la Demencia adaptada a la población china y se verificó, a través del análisis de regresión múltiple, que la edad y el nivel educativo son muy importantes en la puntuación de esta prueba, por lo que hay necesidad de adaptarla a la población donde se aplique. En este estudio se concluyó que esta prueba es muy útil en la evaluación del funcionamiento cognitivo de ancianos no dementes en esta población (Chan, Choi, Chiu y Lam, 2003).

En otro estudio se investigó el perfil cognitivo de los ancianos chinos con demencia en Hong Kong en la DRS, utilizando una muestra de 76 ancianos, 41 con demencia y 35 sin demencia. Los resultados revelaron que los sujetos con demencia leve o moderada tuvieron resultados significativamente más pobres que los sujetos normales en las subescalas de: Iniciación/Perseveración, en la subescala de Memoria y en la puntuación total de la DRS. Además, los sujetos con demencia severa presentaron resultados significativamente inferiores que los pacientes con demencia leve o moderada en todas las subescalas, excepto en la subescala de Construcción. Así se ha podido verificar que la DRS es una prueba útil en la valoración de los diferentes grados de demencia en esta población (Ki, 2003).

Sin embargo, en España, sólo hay dos estudios que intentan estudiar el efecto de las variables edad y años de escolaridad en la aplicación de la DRS-2. Hernández et al (2001) elaboraron un estudio con población española, este pequeño estudio ha utilizado 66 sujetos y se ha verificado que la puntuación de 124-125 puntos es el punto de corte más sensible para pacientes con EA leve y SC (MMSE > 24) y obtuvo una sensibilidad de 93% (IC: 0.82-0.99) y una especificidad de 93% (IC: 0.87-0.99). Estos datos coinciden en la línea de los publicados en otros estudios, tanto de lengua castellana como inglesa.

Se ha realizado también un estudio en el cual se buscaba la validez de esta prueba en población hablante de español, la muestra de este estudio fue de 54 sujetos control hablantes de español, 61 pacientes con demencia hablantes de español y 30 sujetos control hablantes de inglés. Este estudio concluyó que la DRS adaptada a la población hablante de inglés, no es apropiada para valorar sujetos hablantes de lengua española. Sin embargo, se ha verificado que en la detección de la demencia, la subescala

de Memoria de la DRS y el MMSE son tan eficaces como la DRS por completo (Lyness, Hernandez, Chui, Teng, 2006).

Strutt, Ayanegui e York, (2009) han realizado un estudio con 33 sujetos voluntarios de habla española, con edades entre los 50 y los 59 años, a los cuales se les administró la DRS-2, el Inventario de Depresión de Beck - 2ª edición (BDI-II) y una entrevista clínica estructurada. Dada la influencia de la educación en el rendimiento neuropsicológico, los grupos fueron estratificados por nivel de educación (6-12 años de educación y 13 o más años). Los resultados obtenidos indican que el nivel de educación y los años de residencia en los EUA (Estados Unidos de América) no se correlacionaron significativamente con la puntuación total de la DRS-2, ni con la puntuación obtenida en las diferentes subescalas y tampoco hay diferencias significativas entre los grupos de educación en las subescalas, ni en la puntuación total de la DRS-2, lo que sugiere que el rendimiento en esta medida no está influenciado por la educación, en 6 o más años de escolaridad. Este estudio subraya la necesidad de traducir y de realizar un estudio normativo de las pruebas neuropsicológicas utilizadas en EUA para evaluar a la EA.

A pesar de su representación en el aumento de la población, se sabe poco sobre el rendimiento de los ancianos en las pruebas neuropsicológicas, en particular sobre los que viven en entornos residenciales, por lo que se ha examinado la ejecución de la DRS en 82 no dementes, con edades entre 80 a 99 años y con un nivel medio de educación de 11 años. Se han utilizado las normas y los puntos de corte publicados, un gran porcentaje de esta muestra presenta deterioro, sobre todo en las subescalas: Iniciación-Perseveración, Conceptualización y en la puntuación total. Además, se ha verificado, que la educación pero no la edad, está significativamente relacionada con el rendimiento de esta muestra. De esta forma, se han encontrado errores en los porcentajes de los

pacientes en todos los grupos, pero fueron más altas en aquellos pacientes con menos de 13 años de educación (Bennett, Nadler, Spigler, Rafalson, Abraham y Relkin, 1997).

Se ha evaluado también, en otra investigación, la validez de criterio de la DRS, de forma a obtener un punto de corte de esta prueba para la población Argentina; así, se aplicó una batería con diversas pruebas neuropsicológicas a 60 pacientes en una clínica de trastornos de la memoria, entre las pruebas se encuentran la DRS y el MMSE y se ha comprobado que un total de 123 en la DRS (el punto de corte sugerido por Mattis, el autor de la prueba) ha clasificado de forma incorrecta solamente a 8 de los 60 pacientes; la sensibilidad fue de 83% y la especificidad fue de 90%; por lo que la DRS demostró una validez superior convergente con el MMSE; de este modo, los resultados encontrados están en consonancia con el punto de corte sugerido por Mattis en su manual (Fernandez y Scheffel, 2003).

Además, existe poca información sobre el desempeño de pacientes con EA de habla española en comparación con los pacientes de habla inglesa en el MMSE y en la DRS, por lo que Hohl, Grundman, Salmon, Thomas y Thal (1999), han realizado un estudio comparativo entre estas dos poblaciones, con el objetivo de identificar el sesgo cultural en estas pruebas en las dos muestras y en los resultados obtenidos, los autores han comprobado que los pacientes hispánicos presentan resultados significativamente peores que los no hispánicos en términos de la puntuación total de la DRS, de las puntuaciones de las subescalas de las pruebas de Conceptualización y de Memoria y en el Cálculo Mental del MMSE.

En cambio, en los pacientes con demencia ligera a moderada, los resultados son similares en las dos muestras en la DRS, por lo que esta discrepancia en las puntuaciones de la DRS en los dos grupos de pacientes podría reflejar un sesgo cultural o las diferencias educativas entre los mismos. Por otra parte, los autores concluyen

también que la DRS puede ser más sensible que el MMSE en la detección del deterioro cognitivo grave en pacientes de habla española.

Arnold y Cuellar (1998) en Estados Unidos han realizado un estudio en el cual han utilizado la adaptación española de la DRS con el objetivo de determinar la validez de esta prueba en la distinción entre sujetos con y sin deterioro neurológico, así como la sensibilidad, especificidad y exactitud de esta prueba. Este estudio ha utilizado dos grupos. El primero con 102 ancianos normales, el segundo grupo contenía 20 sujetos con diferentes trastornos neuropsicológicos y neuropsiquiátricos. Los resultados de este estudio preliminar indican que la adaptación española de esta prueba es fidedigna en la valoración cognitiva, permitiendo distinguir entre sujetos deteriorados y no deteriorados o con algún deterioro cognitivo.

No obstante, la comparación entre alteraciones cognitivas asociadas a una patología cerebral es muy frecuente. Sin embargo, las capacidades cognitivas medidas a través de pruebas neuropsicológicas requieren evaluar sus habilidades culturalmente aprendidas, por lo que las variables tales como: cultura, lenguaje y nivel educativo influyen en los resultados obtenidos en estas mismas pruebas (Ardila, 1995).

Por poner un ejemplo, Jervis, Beals, Fickenscher y Arciniegas (2007) han realizado un estudio tratando de examinar la pertinencia cultural y el desempeño de dos medidas frecuentemente utilizadas en la evaluación cognitiva (MMSE y DRS), en 140 Indios de América con edades entre los 60 y los 89 años. Comparando los datos obtenidos con datos de estudios americanos, se ha verificado que aproximadamente el 11% de los indígenas obtuvo una desviación estándar de 2 puntos por debajo del rendimiento esperado en el MMSE, siendo la diferencia todavía más significativa en la DRS, entre los 27% y los 81%. Así, se han encontrado complejas relaciones entre el sexo, las condiciones de salud (con posibles efectos sobre el funcionamiento cognitivo),

nivel educativo y los resultados obtenidos en el MMSE y en la DRS.

En este contexto, la edad y la educación representaron la mayor cantidad de varianza en el rendimiento obtenido en la DRS (Lucas et al., 1998), siendo que el sexo y la raza se asocian también con el resultado total obtenido en la prueba (Bank, Yochim, MacNeill y Lichtenberg, 2000). Otros factores que parecen influir en el rendimiento de los ancianos en la DRS-2 son la hipertensión y el nivel de estrés (Freidl et al., 1997).

En esta línea, Foss et al (2005) han confirmado la existencia de diferencias significativas en el desempeño de los diferentes grupos en cuanto a la escolaridad, en todos los ítems de la DRS, en las 5 subescalas y en la puntuación total de la misma. Sin embargo, estos autores no verificaron correlaciones significativas para la edad. Por tanto, se puede decir que el analfabetismo es un factor determinante del rendimiento cognitivo en la DRS-2 y puede generar errores diagnósticos graves.

Dicho esto y teniendo en cuenta que el MMSE y la DRS son de las escalas más utilizadas para el cribado de la demencia, estos autores realizaron una investigación en la cual querían identificar los factores sociodemográficos que pueden explicar la varianza entre los resultados de esta prueba en una determinada muestra y, por otra parte, querían investigar la interrelación de estas dos pruebas buscando así la validez concurrente entre ellas. Para esto se han evaluado un total de 1947 sujetos en Austria y se ha demostrado que existe, como otros estudios confirman, una fuerte relación entre los resultados obtenidos, la edad y la escolaridad de los mismos sujetos. Por otra parte, se ha verificado también que entre las dos pruebas hay una relación débil y escasa validez concurrente de las mismas, por lo que se puede admitir que ambas evalúan diferentes dominios cognitivos (Foss et al., 2005).

Por otra parte, Freidl et al (2002), han realizado un estudio en el cual se ha demostrado que: menor puntuación en el MMSE, el aumento de la edad y el nivel educativo más bajo están relacionados con una puntuación inferior en la DRS.

De este modo, la DRS, ha demostrado ser una prueba muy sensible a los déficits en el inicio de determinados comportamientos alterados y disturbios que han sido fuertemente asociados con la disfunción del lóbulo frontal (Collins, 1998).

Así, podemos decir que los resultados obtenidos en los diferentes estudios realizados indican que la DRS es una prueba que se ve muy afectada por el efecto de variables sociodemográficas, sobre todo por el efecto de la edad, el sexo y el nivel educativo.



***PARTE II. PARTE EMPÍRICA***



#### ***4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA***



En los últimos años, estamos asistiendo a un rápido envejecimiento de la población (Mehrotra y Wagner, 2009). Por tanto, conocer los cambios asociados al envejecimiento cerebral resulta esencial, porque el sistema nervioso central (SNC) tiene un papel de coordinador en la actividad integradora del organismo y también por las consecuencias de estos cambios en la aparición de trastornos muy relevantes en la práctica clínica diaria (Pinto, 2007).

La mayoría de los investigadores coinciden en que el cambio cognitivo es una parte casi inevitable del avance en la edad. Sin embargo, algunas personas tienen un envejecimiento "óptimo", lo que puede evitar el fuerte deterioro cognitivo asociado a la edad. Aunque para la mayoría de las personas, el desarrollo de la niñez implica el aumento de la eficiencia y la capacidad de abstracción, el nivel máximo se obtiene en el centro de nuestra segunda década, seguida de una lenta pérdida de la eficacia cognitiva que puede acelerarse durante la quinta década. Otra característica distintiva del envejecimiento cognitivo es una reducción en la velocidad del procesamiento mental y asociado a esto, una reducción de la cantidad de información que puede ser transformada en un determinado momento (Attix y Welsh-Bohmer, 2006).

Frecuentemente, el proceso de demencia parte del perfil cognitivo del envejecimiento normal y, en esta situación fisiológica, la persona es competente y responsable de su autogobierno. Sin embargo, el proceso progresa hasta llegar a estadios avanzados de la enfermedad, en los que la pérdida de las funciones cognitivas determina la pérdida total de la capacidad de decidir (Antunes et al., 2005).

Se sabe que las quejas subjetivas de memoria son parte de los criterios para el diagnóstico del DCL, aunque su etiología no es del todo bien conocida, como indican Dux et al (2008). El DCL es un término operativo de diagnóstico desarrollado para describir las primeras etapas preclínicas de la EA. Así, este término se refiere a

alteraciones cognitivas que excedan el envejecimiento fisiológico normal de los procesos, pero todavía no se cumplen los criterios para el diagnóstico de la demencia. Sin embargo, en el ámbito clínico hay que tener en cuenta la heterogeneidad de este grupo; además, todavía se desconoce la proporción de sujetos con DCL que desarrollan EA, como indican Huang et al (2000).

Según Hanseeuw, Seron e Ivanoiu (2010), el déficit de la memoria episódica es una de las características que indica la presencia de deterioro cognitivo leve amnésico. Sin embargo, dado que existe una superposición en el rendimiento entre estos pacientes y los ancianos control, sin patología asociada, existe la necesidad de caracterizar mejor a los pacientes con DCL.

La aplicación más común de la evaluación neuropsicológica geriátrica es el diagnóstico diferencial de los trastornos cognitivos del envejecimiento y, con frecuencia, la evaluación neuropsicológica es solicitada debido a la sospecha de demencia precoz, aunque la información dada por el paciente o por su familia al evaluador de la pérdida cognitiva, puede ser ambigua o no se detectan en una entrevista clínica; una vez que la evaluación neuropsicológica proporciona la caracterización de los déficit sobre la base de datos objetivos, potencialmente evita muchas fuentes de error inherentes a la aplicación subjetiva de los métodos de observación (Ardila y Ostrosky-Solís, 2008).

La aplicación de los test neurocognitivos está condicionada por múltiples factores que el examinador debe conocer y considerar adecuadamente en cada caso particular. De entre ellos, los factores sociodemográficos tienen una importancia especial, y se sabe que influyen en los rendimientos cognitivos durante toda la vida (Albert y Heaton, 1988; Heaton, Grant y Mathews, 1986; Kaufman, McLean y Reynolds, 1988). Los más importantes son la edad, la escolaridad y el sexo, lo que

obliga a disponer de grupos normativos en los que se haya definido el posible impacto de estas variables. Se podría afirmar, por tanto, que puede ser temerario evaluar un test que no haya sido baremado para la población en cuestión (Peña-Casanova, 1998). Por tanto, los instrumentos de evaluación cognitiva deben estar adaptados a la población de referencia (consideraciones transculturales), deben estar normalizados y deben cumplir requisitos psicométricos (Anastasi, 1988).

En la consideración de datos de referencia se ha realizado una neta diferenciación entre los conceptos de normas comparativas y normas diagnósticas. Las normas comparativas aportan información sobre medias, desviaciones estándar y percentiles que permiten situar al paciente en relación con su grupo sociodemográfico, básicamente considerándose la edad, la escolaridad y el sexo (Lezak, 1995; Peña-Casanova, 1991). Las normas diagnósticas pretenden establecer puntos de corte mediante el estudio de la mejor sensibilidad y especificidad y se consideran las probabilidades diagnósticas en función de distintos índices de prevalencia (Peña-Casanova, 2003; Sliwinski, Lipton, Buschke y Wasylshyn, 2003). En cualquier caso, un instrumento psicométrico debe cumplir con los requisitos métricos y diagnósticos adecuados (Peña-Casanova, Monllau y Gramunt-Fombuena, 2007). La adaptación cultural de instrumentos neurocognitivos requiere de un proceso en función de sus características específicas (Badía, Salamero y Alonso, 1999).

La Escala de Valoración de la Demencia (DRS) es una batería breve de evaluación neuropsicológica destinada a evaluar cinco áreas de funcionamiento cognitivo en los ancianos (Nadler, Richardson, Malloy, Marran y Hostetle, 1993).

Vitaliano et al (1984) han realizado un estudio con pacientes con insuficiencia renal leve (n = 18) o moderadamente grave (n = 16), la Enfermedad de Alzheimer y sujetos cognitivamente sanos (n = 23), verificando que la DRS es una medida fiable y

de utilidad clínica del estado mental en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Además, las subescalas de la DRS y el Test de Denominación de Boston han presentado una excelente fiabilidad y la coherencia interna de la puntuación total de la DRS. Se ha demostrado también, que de acuerdo a lo expuesto en el capítulo anterior, en general las puntuaciones están relacionadas fundamentalmente con los factores sociodemográficos de edad y nivel educativo.

Hasta el momento, no hay en España datos normativos sobre la validez clínica de esta escala que indiquen la influencia de estas variables en la puntuación de cada sujeto en la prueba, aunque esta sea una escala muy utilizada por diferentes profesionales.

Para poder extraer interpretaciones válidas de los rendimientos de un paciente en esta prueba, es de suma importancia, disponer de datos de *validez clínica* con los que se puedan comparar los resultados individuales. Por lo tanto, el objetivo general del presente estudio consiste en la *obtención* de datos de validación para el deterioro cognitivo leve y la Enfermedad de Alzheimer. Partiendo de este punto, se definen los objetivos y las hipótesis planteadas del estudio.

## **1. Objetivos:**

- I.** Obtener datos clínicos para la DRS-2 en la población española de personas mayores de 60 años, analizando la influencia de la edad, género y escolaridad en las distintas subescalas del test.
- II.** Analizar la validez discriminativa de dicha prueba para diferenciar entre el DCL, la EA y el envejecimiento normal.



## **2. Hipótesis:**

- I. La DRS-2 es una prueba de valoración neuropsicológica que permite distinguir los sujetos sanos (sin alteraciones cognitivas significativas) de los sujetos con alteración cognitiva. Cabe esperar que las puntuaciones obtenidas en esta prueba difirieran, de forma estadísticamente significativa, entre los grupos clínicos estudiados (DCL y EA) y los sujetos cognitivamente sanos.
- II. El deterioro cognitivo se asocia al bajo nivel de escolaridad, teniendo en cuenta que los sujetos con más escolaridad tienen menos deterioro cognitivo, debido a la reserva cognitiva que presentan. Así, se espera que en nuestro estudio se pueda observar una correlación positiva entre las puntuaciones obtenidas en las subescalas de las DRS-2 (ATT, I/P, CONST, CONCEPT, MEM) y el nivel educacional de la muestra.
- III. Aunque algunos estudios indican que las mujeres tienen mayor prevalencia de Enfermedad de Alzheimer, varios estudios han verificado que en la DRS-2, no suele haber diferencias entre las puntuaciones de ambos sexos. Así, esperamos que los datos confirmen que no existen diferencias significativas entre las puntuaciones de las subescalas de la DRS-2 y el sexo de los sujetos que componen la muestra.
- IV. A mayor edad se observa mayor deterioro cognitivo. Como la DRS-2 valora el deterioro cognitivo, a mayor edad de los sujetos obtendremos valores inferiores en la DRS-2. Por tanto, cabe esperar una correlación negativa entre la edad de la muestra y las puntuaciones obtenidas en el total de la DRS-2 y las subescalas que la componen: Atención (ATT), Iniciación-Perseveración (I/P), Construcción (CONST), Conceptualización (CONCEPT), Memoria (MEM).



## ***5. MÉTODO***



## 1. Participantes

Los participantes han sido seleccionados en la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer de Salamanca (AFA). Cada uno de ellos firmó su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

La muestra seleccionada está compuesta por 422 participantes, 168 varones (39,8%) y 254 mujeres (60,2%), con una media de edad de 73,14 años y una desviación típica (d.t.)<sup>1</sup> de 6,77 años. La edad media para el grupo de los hombres es de 73,25 (7,15) años y para el grupo de las mujeres 73,06 (6,50) años. Estos participantes fueron estratificados en 3 grupos: 93 pacientes con Deterioro Cognitivo Leve (DCL; 22%), 169 pacientes con Enfermedad de Alzheimer incipiente (EA; 40 %) y 160 sujetos sanos control (SC; 37,9 %).

En la Tabla 1 figuran las características sociodemográficas de los participantes. Estos grupos se han comparado en cuanto al sexo ( $\chi^2(2) = 20.55, p = .001$ ), existiendo diferencias entre ellos respecto a la edad ( $\chi^2(2) = 27.76, p = .001$ ) y años de escolaridad de los sujetos ( $\chi^2(2) = 39.76, p = .001$ ).

### 1.1. Criterios de selección de los pacientes

Todos los pacientes han sido sometidos a una evaluación diagnóstica para este estudio por un Neurólogo y por un Neuropsicólogo. El protocolo constaba de historia clínica, pruebas de neuroimagen (RMN y/o TAC, y HMPAO-SPECT<sup>2</sup>), registro electrofisiológico (*Electroencefalograma*) y pruebas de laboratorio (Hemograma, VSG, Homocisteína, PCR ultrasensible, Electrolitos, Calcio, Uremia, Glucemia, Creatinina,

---

<sup>1</sup> A partir de ahora, este dato aparecerá por detrás de la media, tanto en texto como en tablas, entre paréntesis.

<sup>2</sup> El radioactivo utilizado fue 99mTChexamethyl propyleneamine oxime.

Pruebas de Función Hepática, TSH, T3, T4, T4 libre, vitamina B12, Ácido Fólico y Serología Luética).

Los pacientes con DCL fueron diagnosticados de acuerdo con los criterios diagnósticos propuestos por Petersen, et al (1999) a partir de los siguientes síntomas: síntomas subjetivos de pérdida de la memoria; estos síntomas son confirmados por informantes válidos; un estudio neuropsicológico de la memoria que compruebe un descenso consistente pero de alguna forma moderado; las actividades de la vida diaria (AVD) permanecen normales (no se cumplen los criterios de diagnóstico de demencia); estas alteraciones no se pueden explicar por otra causa médica.

Los pacientes con EA fueron diagnosticados de acuerdo con los criterios NINCDS (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke) y ADRDA (Alzheimer's Disease and Related Disorders Association Stroke), propuestos por McKhann, Drachman, Folstein, Katzman, Price y Stadlan (1984).

Fueron incluidos en el estudio los pacientes que cumplían los criterios de "probable" EA (Anexo 1), con un grado de demencia "leve" (CDR 1) según la escala de intensidad de demencia (CDR; Hughes, Berg, Danziger, Cohen y Martin, 1982). Todos los pacientes con EA se encontraban en un estadio de deterioro cognitivo leve (MMSE  $\geq$  18-23) de la demencia (Folstein, Folstein y McHugh, 1975).

Por último, el diagnóstico de EA estuvo apoyado por alguna de las siguientes pruebas complementarias: presencia de uno o dos alelos E4 en el gen que codifica la apolipoproteína E, atrofia de los complejos hipocámpicos (región temporo-medial) en las pruebas de neuroimagen estructural, mayor que la atrofia del resto de la corteza cerebral e hipoperfusión en áreas corticales temporo-parietales de la SPECT (Robles, del Ser,

Alom, Peña-Casanova y Grupo Asesor del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología, 2002).

### ***1.2. Criterios de selección de sujetos cognitivamente sanos***

El grupo de Sujetos Sanos Control (SC) está constituido fundamentalmente por acompañantes de los pacientes que se ofrecieron de forma voluntaria a participar en el estudio, los cuales tenían una vida activa, independiente y no institucionalizada. Todos los SC realizaron las mismas pruebas psicométricas y neuropsicológicas en el mismo orden que los grupos de pacientes.

Fueron excluidos de la muestra todos aquellos participantes con historia de traumatismo craneal grave, signos extrapiramidales, demencias mixtas, alcoholismo, síndrome metabólico descontrolado (National Cholesterol Education Programme, 2001) y antecedentes de trastorno mental severo (e.g.: esquizofrenia). Todos los participantes estaban exentos de signos neurológicos focales, puntuaron menos de cuatro puntos en la escala de Hachinski (Hachinski et al., 1975; Anexo 2), y no existieron lesiones focales en la Tomografía Axial Computarizada – TAC – o Resonancia Magnética Nuclear – RMN, las cuales permiten descartar la presencia de pacientes con enfermedades de etiología vascular en la muestra. También fueron excluidos sujetos analfabetos y/o con algún tipo de deterioro físico e intelectual (e.g.: personas con discapacidad psíquica congénita o adquirida) que impida o dificulte la realización de las pruebas.

**Tabla 1** - Datos sociodemográficos de los participantes del estudio

	<b>SC (n = 160)</b>	<b>DCL (n =93)</b>	<b>EA (n =169)</b>
<b>Edad</b>	71.12 (5.28)	73.40 (8.62)	74.91 (6.38)
(rango)	60-88	60-88	60-89
<b>Género</b>			
Hombres; fr. (%)	77 (48.1)	43 (53.8)	48 (28.4)
Mujeres; fr. (%)	83 (51.9)	50 (46.2)	121 (71.6)
<b>Años de Escolaridad</b>	9.48 (2.59)	8.89 (2.49)	8.24 (2.08)
<7 (%)	2 (1.3)	6 (6.5)	20 (11.8)
8-10 (%)	116 (72.5)	71 (76.3)	139 (82.2)
>10(%)	42 (26.3)	16 (17.2)	10 (5.9)

**Nota:** SC = Sujetos Control; DCL = Deterioro Cognitivo Leve; EA = Enfermedad de Alzheimer.

## 2. Instrumentos utilizados

### 2.1. Protocolo de evaluación

Todos los sujetos del estudio han sido evaluados por un Neuropsicólogo Clínico a través de un protocolo de evaluación neuropsicológica. El conjunto de test aplicados formaba parte de una batería neuropsicológica más amplia, utilizada en la AFA Salamanca, para la evaluación de las distintas enfermedades neurodegenerativas.

El protocolo utilizado en el estudio consta de dos partes: la primera parte está destinada al diagnóstico neuropsicológico de los pacientes y explora diferentes áreas cognitivas: Atención (Test de la A, Test de Clave de Números del WAIS-R, Test de Span de Dígitos en orden directo del WAIS-R), Memoria (test de aprendizaje verbal de Hopkins revisado, Fluidez semántica –animales-, test de Span de dígitos del WAIS R en orden indirecto), Lenguaje (*Test de Fichas* - *The Token Test*), Funciones Ejecutivas (Trail Making Test A, Test de Stroop, Semejanzas del WAIS, Comprensión del WAIS, Test FAS) y Praxis (Test de la Figura Compleja de Rey). Mientras que la segunda parte está destinada a los propósitos del estudio y está compuesta por los siguientes tests: Mini



Examen Cognoscitivo del Estado Mental (MMSE), Test del Reloj (TR), Escala de Valoración de la Demencia, versión 2 (DRS-2), Escala Breve de Depresión de Yesavage (GDS) y Entrevista para el deterioro en las actividades de la vida diaria en la demencia (IDDD - Anexo 3).

De este modo, a continuación presentamos con más profundidad cada una de las pruebas neuropsicológicas que hemos utilizado en el estudio:

### *2.1.1. Valoración Cognitiva*

- **Mini Examen Cognoscitivo del Estado Mental** (MMSE; Folstein et al., 1975): Es una prueba de rastreo cognitivo general que puede ser muy útil en el *screening* del deterioro mental, permitiendo una rápida evaluación de las funciones cognitivas superiores a través de una serie de cuestiones y de tareas que se agrupan en once categorías: orientación temporal y espacial, fijación, atención y cálculo, memoria, nominación, repetición, lectura, comprensión, escritura y dibujo.

Esta prueba es muy utilizada por ser de breve administración y por presentar buena validez en el *screening* del deterioro cognitivo (Auer, Sclan, Yaffee y Reisberg, 1994). Blesa, Pujol, Aguilar, Santacruz, Bertran-Serra, Hernández, Sol y Peña-Casanova (2001) indican que la puntuación máxima que se puede obtener es de 30 puntos y puntuaciones inferiores a 24 indican un deterioro patológico de la función cognitiva. El tiempo de aplicación oscila entre 5 y 15 minutos.

El *Mini Examen Cognoscitivo del Estado Mental* (MMSE) es el instrumento más utilizado para la detección de posible demencia en ancianos. Sin embargo, el MMSE tiene una limitada sensibilidad y especificidad, especialmente en determinados subgrupos de la población (Oscanoa, 2004).

Aunque los datos varíen en función de los puntos de corte y de los estudios, la sensibilidad para la detección de la demencia varía en torno al 80% y la especificidad entre el 62-82% (Heun, Papassotiropoulos y Jennsen, 1998).

Conviene puntualizar que es un test muy influenciado por la edad y el nivel de escolaridad de los sujetos (Peña-Casanova, 2001). Por esta razón, en este estudio hemos ajustado las puntuaciones de acuerdo con la propuesta de normalización y adaptación a la población española de Blesa et al (2001).

- **Test del Dibujo de un Reloj** (TR; Cacho, García, Arcaya, Vicente y Lantada, 1999): Esta prueba fue elaborada con la finalidad de detectar la negligencia contralateral en pacientes con lesión en el lóbulo parietal; además, proporciona información sobre varias áreas cognitivas activadas en su ejecución, tales como las funciones visuoperceptivas, visuoconstructivas, memoria semántica y episódica, representaciones simbólicas, planificación y ejecución motora (Freedman, Leach, Kaplan y Winocur, 1994).

Shulman (2000) refiere que este es el test ideal para el cribado de la demencia. Algunos autores han señalado que tiene inconvenientes como, por ejemplo, el hecho de no evaluar la memoria inmediata (elemento esencial para el diagnóstico de demencia). Además, cuando teóricamente se puede aplicar a sujetos analfabetos o con bajo nivel educativo, el rendimiento de estos sujetos empeora y hace con que disminuya la especificidad de la prueba de forma significativa (Carnero, 2005).

A lo largo de los años de investigación sobre este test se han propuesto diferentes criterios de aplicación y corrección del mismo (Shulman, 2000). El TR, de acuerdo con la propuesta de Cacho et al (1999) consta de dos condiciones de aplicación: Test del Reloj a la Orden (TRO) y Test del Reloj a la Copia (TRC); la puntuación se aplica de la siguiente forma: 2 puntos por el dibujo de la esfera, 4 puntos por los

números y 4 puntos por las manecillas, siendo la puntuación máxima de 10 puntos en cada una de las condiciones (TRO y TRC). Según estos autores, la sensibilidad obtenida con un punto de corte de seis puntos para el TRO fue de 92,80% y una especificidad de 93,48%.

- **Escala de Valoración de la Demencia, versión 2** (DRS-2; Jurica, Christopher, Leitten y Mattis, 2001): Esta escala se utiliza para evaluar el deterioro global de sujetos ancianos con sospecha de demencia o deterioro cognitivo, sin embargo, fue diseñada para evaluar pacientes con deterioro cortical, como indican Schmidt, Lieto, Kiryankova y Salvucci (2006). El tiempo de aplicación de la prueba es, aproximadamente, de 10 a 15 minutos para los sujetos normales y de 30 minutos para los pacientes con demencia. La puntuación máxima es de 144 puntos.

En la parte teórica de este trabajo, en el capítulo 3 presentamos esta escala con más profundidad, así como datos de otros estudios que se han realizado con la misma, que podrán ayudar en la mejor comprensión de ésta.

### *2.1.2. Evaluación Conductual*

- **Escala Breve de Depresión de Yesavage** (GDS; Sheik y Yesavage, 1986): Esta escala fue creada específicamente para ser empleada en ancianos y el objetivo final de esta escala es la identificación de ancianos con depresión. Se trata de una escala que se auto-aplica, con un buen apoyo científico, y que puede tener un amplio uso clínico. La escala se compone de 15 ítems a los cuales el sujeto tiene que contestar “sí” o “no”. Las puntuaciones superiores a 5 puntos indican depresión.

Las ventajas de esta prueba son que elimina los síntomas somáticos frecuentes en este grupo de edad y que, además, el formato de la escala es sencillo, como refiere Muñoz (2003). Fue diseñada para ser auto-aplicable. Existen varias versiones de la

escala, la original tiene 30 reactivos, pero en el estudio se ha utilizado la versión reducida de 15 ítems.

Peña-Casanova (2001) indica también que esta prueba se puede aplicar en 10-12 minutos. Esta escala tiene buena fiabilidad y se correlaciona bien con los criterios diagnósticos de la depresión, tiene buena sensibilidad y especificidad. Sin embargo, en pacientes dementes es muy difícil de evaluar debido a los trastornos cognitivos, por lo que puede perder validez.

### *2.1.3. Valoración Funcional*

**- Entrevista para el deterioro en las actividades de la vida diaria en la demencia (IDDD):** Esta escala se utiliza para valorar la gravedad de la demencia y recoge las informaciones aportadas por el cuidador. Contiene 33 ítems divididos, en dos apartados: cuidado personal (16 ítems) y actividades complejas (17 ítems). El apartado de cuidado personal, se centra en las actividades básicas de la vida diaria como bañarse, secarse, vestirse, cepillarse los dientes, peinarse, etc.; mientras que el apartado de actividades complejas contiene ítems centrados en actividades instrumentales como comprar, pagar, cortar la comida o encontrar cosas. De esta forma se distinguen a la vez dos aspectos importantes: la iniciativa para llevar a cabo la acción y el hecho de realizarla.

La aplicación de esta escala consiste en una entrevista con un informante (familiar o cuidador fiable) que dura alrededor de 12-15 minutos. Para calificarla, cada ítem se puntúa en una escala de 1 a 3. Siendo que se puntúa 1 cuando el sujeto no necesita ayuda en la actividad preguntada, se puntúa 2 si en ocasiones necesita ayuda o más ayuda que la habitual y se puntúa 3 si siempre o casi siempre necesita ayuda o mucha más que habitualmente. La puntuación final es la suma de las puntuaciones obtenidas en cada ítem (Salazar y Villa, 2008).

### **3. Procedimiento**

Las pruebas se han realizado en un consultorio de la AFA Salamanca, con unas condiciones óptimas de iluminación, temperatura e insonorización. Todos los participantes han realizado las tareas neuropsicológicas de forma individual, a la misma hora, habiendo previamente desayunado. La valoración neuropsicológica se ha realizado en dos momentos diferentes para evitar que pudieran interferir entre sí. La duración máxima de cada sesión fue de 1 hora y 45 minutos. Las pruebas neuropsicológicas de la segunda sesión no se utilizaron con fines de diagnósticos.

En la primer sesión se aplicaron los siguientes instrumentos: Test de la A, Test de Clave de Números del WAIS R, Test de Span de Dígitos en orden directo del WAIS-R, Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins revisado, Fluidez categorial (animales), Test de Span de dígitos del WAIS-R en orden indirecto, *Test de Fichas*, Trail Making Test A, Test de Stroop, Semejanzas del WAIS, Comprensión del WAIS, Test FAS y Test de la Figura Compleja de Rey. Mientras que la segunda parte está destinada a los propósitos del estudio y está compuesta por las siguientes pruebas: Mini Examen Cognoscitivo del Estado Mental (MMSE), Test del Reloj (TR), Escala de Valoración de la Demencia, versión 2 (DRS-2), Escala Breve de Depresión de Yesavage (GDS) y Entrevista para el deterioro en las actividades de la vida diaria en la demencia (IDDD).

### **4. Soporte informático y análisis estadísticos**

Hemos utilizado la base de datos File Maker 7 para el registro de los datos, el paquete estadístico SPSS versión 18 para el análisis de los datos y el programa Excel 2007 para la representación gráfica y las tablas.

De forma general, los análisis estadísticos utilizados comprendieron: estadística descriptiva de las características de los grupos, análisis correlacional, comparaciones entre los grupos y la efectividad de las medidas conductuales (apatía *versus* depresión) en la predicción del funcionamiento cognitivo. Los análisis estadísticos realizados se orientaron hacia la falsabilidad de cada una de las hipótesis planteadas, de tal forma que no comprenden, necesariamente, todas las medidas o tareas utilizadas en el estudio.

En concreto, los análisis realizados fueron:

1. Análisis descriptivos, medidas medianas y desviaciones típicas, de las variables sociodemográficas y clínicas de los diferentes grupos.
2. Los análisis de correlación fueron realizados con el coeficiente de correlación de Spearman. Los análisis comprendieron: 1) Correlaciones entre las variables sociodemográficas (edad y años de escolaridad) y las medidas de valoración funcional y conductual (depresión); 2) Correlaciones globales entre las medidas funcionales y conductuales, y las puntuaciones de la escala DRS-2 (puntuación global y subescalas que la integran); 3) Correlaciones por grupo diagnóstico entre las medidas funcional y conductual y las puntuaciones de la escala DRS-2 (puntuación global y subescalas que la integran); 4) Correlación parcial bilateral entre las subescalas de la DRS-2 y las tareas funcionales y conductuales, suprimiendo el efecto de la edad, años de escolaridad y deterioro cognitivo de los participantes. La significación adoptada fue  $p < .05$ .
3. Por razones asociadas a la selección no aleatoria de la muestra, la falta de ajuste a una distribución normal con sus respectivos supuestos asociados, y la desigualdad de la  $n$  entre los grupos, hemos utilizado la *estadística no paramétrica*. Los estadísticos utilizados fueron: 1) Contrastes de diferencia de

medidas para 2 (U-Mann Witney) o K muestras independientes (H-Kruskal Wallis) con variables continuas; 2) La prueba Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) para variables nominales.

4. Para valorar que variables sociodemográficas explicaban mejor la varianza de la puntuación total de la DRS-2, llevamos a cabo un análisis de regresión múltiple. Dado que la variable sexo no tuvo un efecto significativo sobre la DRS-2, se llevó a cabo un segundo análisis de regresión con las variables edad y años de escolaridad. A partir de este análisis, las puntuaciones de la DRS-2 fueron ajustadas utilizando las siguiente formula:

$$\text{Puntuación ajustada} = \text{puntuación no ajustada} + \text{influencia de la edad y años de escolaridad} (B_1 * \text{edad} + B_2 * \text{años de escolaridad}).$$

Este ajuste produce valores que quedan fuera del rango de la DRS-2 original, propuestos por los autores de la escala (0 a 144), dificultando la interpretación clínica de la escala. Por esta razón, llevamos a cabo un segundo tipo de ajuste que tiene la edad y años de escolaridad mínimos para aumentar o disminuir de forma significativa la puntuación de la DRS-2. Concretamente, la puntuación de la DRS-2 fue ajustada a partir de adicionar o sustraer puntos a la puntuación de la DRS-2 original en función de la edad y años de escolaridad.

La validez clínica de la DRS-2 se midió a partir del área bajo la curva ROC (Swets, 1979, 1986). El análisis ROC se relaciona de forma directa y natural con el análisis de coste/ beneficio en la toma de decisiones diagnósticas.

Las curvas ROC son útiles para:

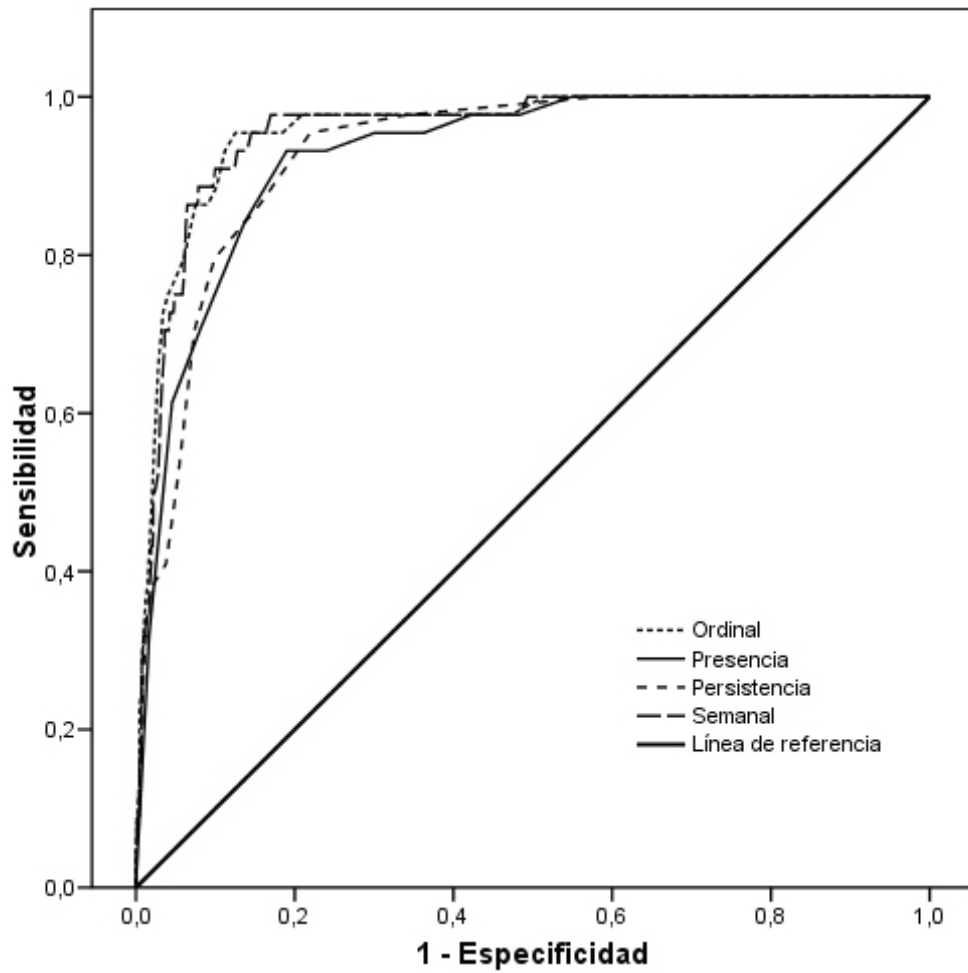
- Conocer el rendimiento global de una prueba. Area bajo la curva (ABC).
- Comparar dos pruebas o dos puntos de corte. Comparación de dos curvas o de dos puntos sobre una curva.
- Elegir el punto de corte apropiado para un determinado paciente.

En una curva ROC, el área bajo la curva (ABC) equivale a la probabilidad de que el test identifique correctamente a dos sujetos como normales o con Enfermedad de Alzheimer si uno de ellos fuera extraído aleatoriamente desde la muestra normal y el otro aleatoriamente de la muestra clínica. Por esta razón, el ABC es útil para cuantificar la eficacia diagnóstica de un test. En una prueba sin valor diagnóstico el ABC correspondería al área bajo la diagonal (0.50), mientras a medida que la Curva ROC se aleja de la recta diagonal, aumenta el ABC y, por lo tanto, el valor diagnóstico del test. Una prueba con  $ABC=1$  entregaría una clasificación perfecta. Gracias a estas características, el ABC puede utilizarse como medida de validez concurrente: mientras más cercano a 1 el valor del ABC, mayor será la validez del test. Por otro lado, el punto de máxima inflexión de la Curva ROC, es decir, aquel donde la curva se acerca más al vértice superior izquierdo del gráfico, corresponde al valor de máxima sensibilidad y especificidad que el test puede alcanzar simultáneamente. Utilizando este valor es posible identificar un punto de corte óptimo para la escala.

En nuestro caso, el área bajo la curva (ABC) fue considerada positiva a partir de un valor superior a 0.50. De tal forma que el poder de la DRS-2 (puntuación total) para discriminar entre los grupos (SC vs EA; SC vs DCL; DCL vs EA) será mayor cuanto más cerca de 1 esté este valor. El punto con valores más altos de sensibilidad y



especificidad en cada una de las curvas realizadas fue establecido como punto de corte para la DRS-2.



**Figura 1:** Ejemplos de Curvas ROC para cuatro modalidades de puntuación de un test



## ***6. RESULTADOS***



### 1.1. Datos clínicos descriptivos

En la tabla 2 se presentan las puntuaciones medias y las desviaciones típicas de cada grupo de participantes. Tal como se puede ver, los sujetos sanos obtienen la mejor puntuación en todas las tareas, seguidos de los diagnosticados con DCL y finalmente de los pacientes con EA.

**Tabla 2** - Datos clínicos de los participantes del estudio

	SC (n = 160)	DCL (n =93)	EA (n =169)
<b>MMSE</b>	28.63 (1.43)	26.08 (1.90)	22.51 (2.84)
<b>TR</b>	8.90 (1.32)	8.13 (1.95)	5.72 (2.12)
<b>DRS-2 Total</b>	134.56 (3.47)	127.73 (1.85)	115.46 (6.96)
A	35.16 (1.98)	34.60 (1.20)	33.92 (1.69)
I/P	33.24 (2.89)	30.88 (3.11)	26.63 (4.26)
C	5.99 (.11)	5.90 (.33)	5.73 (2.55)
CP	36.49 (1.89)	35.11 (2.85)	34.10 (4.12)
M	23.68 (1.61)	21.24 (2.26)	15.08 (3.79)
<b>IDDD</b>	34.56 (.44)	37.62 (.71)	47.71 (.79)
<b>GDS</b>	.62 (.97)	.91 (1.21)	.79 (1.39)

**Nota:** SC = Sujetos Control; DCL = Deterioro Cognitivo Leve; EA = Enfermedad de Alzheimer; MMSE = Mini Examen Cognoscitivo del Estado Mental; TR = Test del Reloj; DRS-2 = Escala de Valoración de la Demencia, versión 2; A = Atención; I/P = Iniciación/Perseveración; C = Construcción; CP = Conceptualización; M = Memoria; IDDD = Entrevista para el deterioro en las actividades de la vida diaria en la demencia; GDS = Escala Breve de Depresión de Yesavage.

Para comprobar si las diferencias entre los tres grupos son estadísticamente significativas, se realizó un análisis de  $\chi^2$ . Se verifica que las puntuaciones de los grupos difieren de forma significativa en el MMSE ( $\chi^2(2) = 241.88.76, p = .001$ ), Test del Reloj ( $\chi^2(2) = 157.40, p = .001$ ), DRS-2 Total ( $\chi^2(2) = 353.24, p = .001$ ), IDDD ( $\chi^2(2) = 231.59, p = .001$ ).

En la Tabla 3 se puede observar que comparando los 3 grupos, en todas las comparaciones encontramos diferencias significativas entre las medias obtenidas respecto a la edad, con el MMSE y con la DRS-2. En la Tabla 4 podemos ver que hay

diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos analizados en la subescala de Atención, así como en las subescalas de Construcción y de Conceptualización de la DRS-2. En la subescala de Iniciación-Perserveración encontramos diferencias estadísticamente significativas solamente entre los grupos de pacientes con EA y los sujetos control. En la subescala de Memoria, hay diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con EA y los sujetos control y entre los pacientes con DCL y los sujetos control, por lo que no se han obtenido diferencias significativas entre los pacientes con EA y los pacientes con DCL.

De la misma forma, hemos encontrado diferencias altamente significativas en todas las subescalas del test (DRS-2), aunque estas diferencias no se encuentran para todos los grupos (Véase Tabla 4).

**Tabla 3** - Comparaciones múltiples entre los grupos para las subescalas de las DRS-2

Subescala	Grupos	Estadístico Test de Dunn	<i>p</i> valor
Edad	EA-DCL	-107.888	.001
	EA-SC	178.325	.001
	DCL-SC	70.438	.001
Escolaridad	EA-DCL	-117.829	.001
	EA-SC	161.927	.001
	DCL-SC	44.098	.014
MMSE	EA-DCL	-129.346	.001
	EA-SC	252.383	.001
	DCL-SC	123.037	.001
TR	EA-DCL	-32.876	.020
	EA-SC	65.190	.001
	DCL-SC	32.314	.025
DRS-2	EA-DCL	-122.788	.001
	EA-SC	206.823	.001
	DCL-SC	84.035	.001
IDDD	EA-DCL	-31.532	.001
	EA-SC	46.587	.001
	DCL-SC	15.056	Ns

**Nota:** SC = Sujetos Control; DCL = Deterioro Cognitivo Leve; EA = Enfermedad de Alzheimer; MMSE = Mini Examen Cognoscitivo del Estado Mental; TR = Test del Reloj; DRS-2 = Escala de Valoración de la Demencia, versión 2; IDDD = Entrevista para el deterioro en las actividades de la vida diaria en la demencia.

**Tabla 4** – Comparaciones múltiples entre los grupos para las subescalas de las DRS 2

Subescala	Grupos	Estadístico Test de Dunn	p valor
<b>A</b>	EA-DCL	-129.729	.001
	EA-SC	253.596	.001
	DCL-SC	123.867	.001
<b>I/P</b>	EA-DCL	-40.401	.03
	EA-SC	-70.985	.001
	DCL-SC	30.584	Ns
<b>C</b>	EA-DCL	-83.852	.001
	EA-SC	-203.553	.001
	DCL-SC	119.701	.001
<b>CP</b>	EA-DCL	-131.128	.001
	EA-SC	225.120	.001
	DCL-SC	93.992	.001
<b>M</b>	EA-DCL	-22.264	Ns
	EA-SC	80.862	.001
	DCL-SC	58.598	.001

**Nota:** SC = Sujetos Control; DCL = Deterioro Cognitivo Leve; EA = Enfermedad de Alzheimer; ATT = Atención; I/P = Iniciación-Perseveración; CONST = Construcción; CONCEPT = Conceptualización; MEM = Memoria.

### 1.1.1. Edad, nivel de instrucción y DRS-2

Como podemos comprobar en la tabla 5, en la muestra total de 422 sujetos la edad está correlacionada con todas las subescalas del cuestionario DRS-2 negativamente siendo además estas correlaciones estadísticamente significativas, excepto la subescala Construcción. Esto mismo ocurre para la variable años de escolaridad, aunque las correlaciones son positivas.

**Tabla 5** - Coeficientes de correlación y varianza de las subescalas del test DRS-2 y puntuación total con las variables socio demográficas

	Edad		Escolaridad	
	r	r <sup>2</sup>	r	r <sup>2</sup>
Atención	-.094	.009	.119*	.014
I/P	-.329**	.108	.350**	.001
Construcción	.078	.006	-.042	.002
Conceptualización	-.185**	.034	.271**	.073
Memoria	-.181**	.032	.143**	.020
Puntuación Total DRS-2	-.308**	.094	.338**	.114

**Nota:** I/P = Iniciación/Perseveración; DRS-2 = Escala de Valoración de la Demencia, versión 2.

La puntuación global de la DRS-2 también está correlacionada de forma significativa con ambas variables y con el mismo signo que las subescalas. Sin embargo, para la variable sexo no podemos decir lo mismo. En las tablas 6, 7 y 8 exponemos las correlaciones y varianzas pero para cada uno de los grupos del estudio por separado.

**Tabla 6** - Coeficientes de correlación y varianza de las subescalas del test DRS-2 y puntuación total con las variables socio demográficas para el grupo SC

	Edad		Escolaridad	
	r	r <sup>2</sup>	r	r <sup>2</sup>
Atención	.054	.003	.097	.009
I/P	-.141	.020	.317**	.100
Construcción	.067	.004	-.153	.023
Conceptualización	-.198*	.039	.291**	.085
Memoria	-.160*	.026	-.188*	.035
Puntuación Total DRS-2	-.263**	.069	.380**	.144

**Nota:** I/P = Iniciación/Perseveración; DRS-2 = Escala de Valoración de la Demencia, versión 2.

Como vemos en la tabla anterior, la edad está correlacionada con todas las subescalas del cuestionario DRS-2 negativamente, excepto la escala Atención y Construcción, siendo además estas correlaciones estadísticamente significativas para las subescalas Conceptualización y Memoria. Para la variable educación, las correlaciones son positivas para las subescalas Atención, Iniciación-Perseveración y Conceptualización, siendo las dos últimas estadísticamente significativas. Las subescalas Construcción y Memoria están correlacionadas de forma negativa y la última de forma significativa.



La puntuación global de la DRS-2 también está correlacionada de forma significativa con la edad y el nivel de estudios, una positivamente y la otra de forma negativa.

En la siguiente tabla vemos que para el grupo EA, la edad está correlacionada negativamente con todas las subescalas del cuestionario DRS-2, siendo además estas correlaciones estadísticamente significativas para las subescalas de Iniciación-Perseveración, Construcción y Memoria. Esto mismo ocurre para la variable educación, aunque las correlaciones son positivas.

La puntuación global de la DRS-2 también está correlacionada de forma significativa con las dos variables y con el mismo signo que las subescalas.

**Tabla 7** - Coeficientes de correlación y varianza de las subescalas del test DRS-2 y puntuación total con las variables socio demográficas para el grupo EA

	Edad		Escolaridad	
	r	r <sup>2</sup>	r	r <sup>2</sup>
Atención	-.017	.000	.023	.000
I/P	-.321**	.107	.306**	.094
Construcción	-.158*	.025	-.105	.011
Conceptualización	-.098	.009	.258**	.066
Memoria	.092	.008	.002	.000
Puntuación Total	-.154*	.024	.309**	.095

**Nota:** I/P = Iniciación/Perseveración.

Por último, según la información que nos aporta la siguiente tabla, en el grupo de pacientes con DCL, podemos verificar que la edad está correlacionada con todas las subescalas del cuestionario DRS-2 negativamente no siendo ninguna de estas correlaciones estadísticamente significativas. Para la variable años de escolaridad, las correlaciones son positivas excepto para la subescala de Atención y tan sólo es

significativa la subescala Iniciación-Perseveración. La puntuación global de la DRS-2 también está correlacionada de forma significativa con las dos variables y con el mismo signo que las subescalas.

**Tabla 8** - Coeficientes de correlación y varianza de las subescalas del test DRS-2 y puntuación total con las variables socio demográficas para el grupo DCL

	Edad		Escolaridad	
	r	r <sup>2</sup>	r	r <sup>2</sup>
Atención	-.172	.030	-.003	.000
Iniciación	-.098	.010	.397**	.158
Construcción	-.042	.002	.023	.001
Conceptualización	-.178	.032	.003	.000
Memoria	-.183	.033	.129	.017
Puntuación Total	-.623**	.388	.694**	.482

**Nota:** I/P = Iniciación/Perseveración; \*p<0.05; \*\*p<0.01.

### 1.1.2. Sexo y DRS-2

En la Tabla 9 se puede observar que la variable sexo no influye en la DRS-2. Ninguno de los contrastes de medias (*t* de Student) realizados fue significativo, por lo que concluimos que el sexo no influye en las puntuaciones de la DRS-2.

**Tabla 9 – Sexo y DRS-2**

	<b>SC (n = 160)</b>	<b>DCL (n =93)</b>	<b>EA (n =169)</b>
<b>A</b>			
M	34,9 (2,1)	34,5 (1,2)	34,0 (1,6)
H	35,2 (1,8)	34,7 (1,7)	33,9 (1,9)
<b>I/P</b>			
M	32,6 (4,4)	32,0 (3,2)	27,4 (4,5)
H	32,2 (3,4)	30,5 (3,0)	26,8 (3,4)
<b>C</b>			
M	6,0 (0,0)	5,9 (0,1)	5,6 (1,1)
H	6,0 (0,0)	5,8 (0,2)	5,6 (0,7)
<b>CP</b>			
M	36,2 (2,3)	34,5 (2,9)	34,5 (4,3)
H	36,1 (2,1)	35,8 (2,4)	33,8 (3,5)
<b>M</b>			
M	23,7 (1,6)	21,1 (2,2)	14,7 (3,5)
H	23,9 (1,3)	21,2 (1,7)	15,4 (3,5)
<b>DRS-2 total</b>			
M	133,7 (4,7)	128,0 (2,1)	116,2 (8,1)
H	133,3 (4,5)	128,0 (2,3)	115,6 (7,1)

**Nota:** SC = Sujetos Control; DCL = Deterioro Cognitivo Leve; EA = Enfermedad de Alzheimer; M = Mujer; H = Hombre; A = Atención; I/P = Iniciación/Perseveración; C = Construcción; CP = Conceptualización; M = Memoria; DRS-2 = Escala de Valoración de la Demencia, versión 2.

## 1.2. Análisis correlacional de la DRS-2 con otras pruebas neuropsicológicas

En la Tabla 10 se presenta la matriz de correlaciones entre la DRS-2 y las subescalas con los test de cribado (MMSE y TR) y la escala funcional.

**Tabla 10** - Matriz de correlaciones de la DRS-2, MMSE, TR y IDDD

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. MMSE	1	.681**	-.587**	.230**	.445**	.191**	.257**	.794**	.753**
2. TR		1	-.484**	.195**	.398**	.184**	.223**	.641**	.638**
3. IDDD			1	-.126**	-.357**	-.074	-.215**	-.524**	-.528**
4. A				1	.052	-.056	.096**	.299**	.375**
5. I/P					1	-.180**	.084	.505**	.720**
6. C						1	-.102*	.166**	.117*
7. CP							1	.187**	.466**
8. M								1	.866**
9. DRS-2									1

**Nota:** 1.MMSE = Mini Examen Cognoscitivo del Estado Mental; 2.TR = Test del Reloj; 3.IDDD = Entrevista para el deterioro en las actividades de la vida diaria en la demencia; 4.A = Atención; 5. I/P = Iniciación/Perseveración;6. C = Construcción; 7.CP = Conceptualización; 8.M = Memoria; 9.DRS-2 = Escala de Valoración de la Demencia, versión 2; \*p<0.05; \*\*p<0.01.

En la Tabla 10 se pueden observar correlaciones muy significativas entre el MMSE, el Test del Reloj y todas las demás pruebas. El IDDD también presenta correlaciones muy significativas con todas las demás pruebas, excepto en la subescala de Construcción de la DRS-2.

Según Cacho et al (2010), en un estudio realizado con el objetivo de distinguir entre sujetos con y sin deterioro cognitivo (DCL y EA), a través de la aplicación del MMSE y del TR, se pudo observar que ambas pruebas son fiables en esta valoración, aunque el TR parece tener mayor especificidad y sensibilidad en la valoración de la EA.

En la DRS-2, observamos que la subescala de Atención presenta correlaciones muy significativas con todas las subescalas, excepto con la subescala de Iniciación-Perseveración de la misma prueba; con todas las demás subescalas se verifican correlaciones significativas, así como en la puntuación total de la misma que presenta correlaciones significativas con todas las demás pruebas.

### 1.3. Regresión Lineal y DRS-2

Una vez analizada la correlación que existe entre la DRS-2 y las subescalas con las variables sociodemográficos llevaremos a cabo una ecuación de regresión lineal de la puntuación total de la DRS-2 en el grupo SC para analizar más detalladamente el efecto que tiene cada una de estas variables. La puntuación corregida fue considerada como variable dependiente y como variables independientes el género, la edad y la educación (medida en los años de escolaridad), de acuerdo con la fórmula:

La puntuación total de la DRS-2 corregida = puntuación DRS-2 + la influencia de las variables demográficas en la puntuación de la prueba ( $B1 \cdot \text{edad} + B2 \cdot \text{educación} + B3 \cdot \text{género}$ ). Al realizar el análisis de regresión lineal múltiple, la variable género no tiene ninguna influencia sobre la puntuación ( $p=.497$ ).

Por lo tanto la variable sexo fue excluida de la fórmula. Por lo que la fórmula queda como sigue:

La puntuación total de la DRS-2 corregida = puntuación DRS-2 + la influencia de las variables demográficas en la puntuación de la prueba ( $B1 \cdot \text{edad} + B2 \cdot \text{educación}$ ; véase Tabla 11).

**Tabla 11** - Análisis de regresión múltiple y resultado de los valores resultantes por edad y años de escolaridad

Variable	B <sup>a</sup>	SE <sup>b</sup>	IC 95% <sup>c</sup>	P
Escolaridad	.451	.100	.254 - .649	.001
Edad	-.121	.049	-.218 - .024	.001
Constante	138.900	3.824	131.33 – 146.44	.015

**Nota:** B<sup>a</sup> = Valor de los Coeficientes; SE<sup>b</sup> = Error Estándar; IC – Intervalo de Confianza, P – P Valor

En resumen, los participantes con mayor edad y menor escolaridad tienden a presentar bajas puntuaciones en la DRS-2.

La corrección de la puntuación total de la DRS-2 se realizó sobre los valores de B1 y de B2 (véase la tabla anterior). El número de años necesarios para modificar en un punto la escala, se va a calcular, usando el inverso de estos parámetros calculados en la regresión múltiple.

La variable edad tiene una ligera, aunque estadísticamente significativa, influencia clínicamente relevante, con el siguiente resultado:  $1/.121 = 8.26$ ; es decir, la variación, de 8 años con respecto a la gama de 71 a 79 de edad hace un punto de un corrección necesaria. Los resultados de la puntuación total de la DRS-2 se deben aumentar en un punto para los sujetos que tienen 79 años de edad o más, y se redujo en un punto para los sujetos que tienen 79 años de edad o menos para compensar los efectos de esta variable demográfica.

La influencia de la escolaridad también se puede expresar en estos términos:  $1 / -.451 = -2.21$ , nos indica que entre 8 y 10 años de escolaridad no hay ningún efecto, mientras que se debe de restar un punto de los resultados de más de 10 años y añadir un punto para sujetos con 7 o menos años de educación, para compensar los efectos de la educación. De esta manera, se puede calcular una tabla simplificada con los resultados para modificar la puntuación aplicada a los datos (véase Tabla 12).

**Tabla 12** - Corrección de la puntuación de la DRS-2 total por edad y años de escolaridad

		EDAD		
		≤70	71-79	>79
Escolaridad	≤7	0	+1	+2
	8-10	-1	0	+1
	>10	-2	-1	0

A modo de ejemplo, una paciente de 86 años de edad, siete años de escolarización y una puntuación en la escala DRS-2 de 121, debe de tener una puntuación final de 123 porque hay que sumarle un punto para ajustar la edad y otro para ajustar la baja escolaridad.

#### **1.4. Análisis de las Curvas ROC de las pruebas neuropsicológicas**

La curva ROC es un gráfico en el que se observan todos los pares Sensibilidad/Especificidad resultantes de la variación continua de los puntos de corte en todo el rango de resultados observados. En la evaluación de pruebas diagnósticas, estos gráficos presentan las siguientes ventajas: son una representación fácilmente comprensible de la capacidad de discriminación de la prueba en todo el rango de puntos de corte; son simples, gráficas y fácilmente se interpretan visualmente; no requieren un nivel de decisión particular porque está incluido todo el espectro de puntos de corte; son independientes de la prevalencia, una vez que la sensibilidad y la especificidad se obtienen en distintos subgrupos y proporcionan una comparación visual directa entre pruebas en una escala común (Burgueñoa, García-Bastosb y González-Buitragob, 1995).

En este trabajo, se han representado a través de gráficos ROC comparaciones entre los grupos SC y DCL (Figura 2) y entre los Grupos SC y EA (Figura 3) en cuanto a las pruebas: DRS-2, la DRS-2 ajustada, el MMSE y el Test del Reloj y los respectivos valores de sensibilidad y especificidad.

El área bajo la curva ROC (ABC) y el error estándar (ES) de la puntuación de la DRS-2 ajustada (DRS-2a) y no ajustada (DRS-2) se muestran en la Tabla 13. Las puntuaciones de la DRS-2 ajustadas y no ajustadas presentaron una ABC significativa con un intervalo de confianza del 95%; lo cual significa que la puntuación total de la

DRS-2 puede discriminar significativamente los participantes con DCL y EA del grupo SC.

**Tabla 13** - Área bajo la curva ROC, error estándar y puntos de corte SC vs DCL y SC vs EA

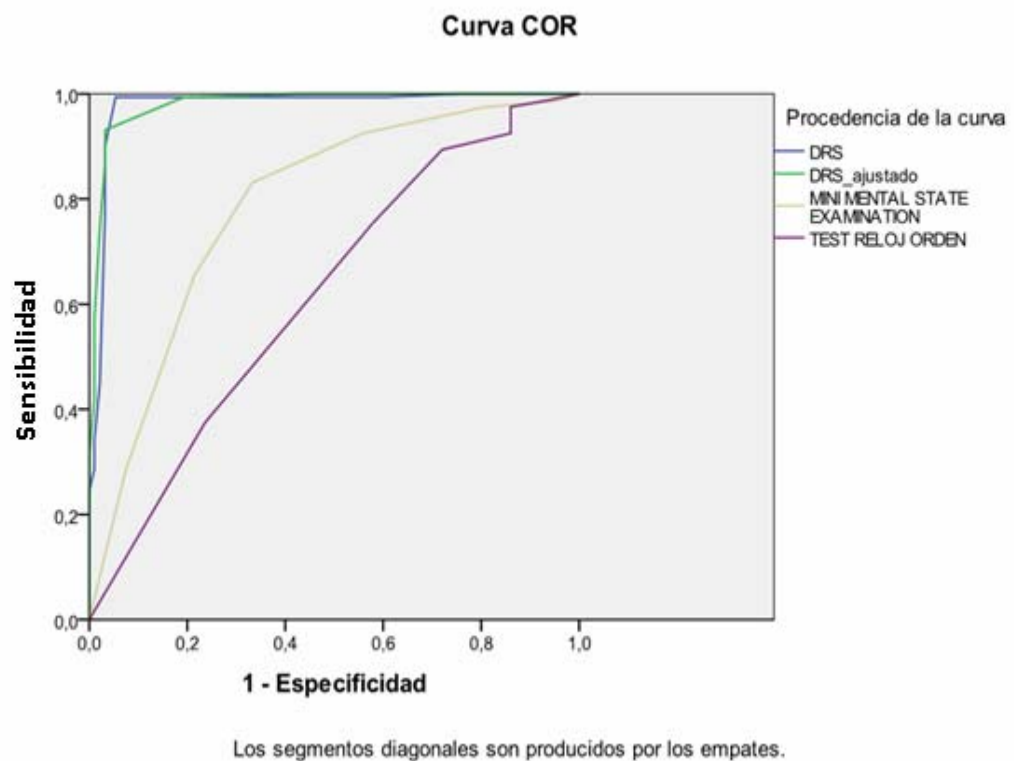
	SC vs DCL			SC vs EA		
	ABC ± ES	Pc (S/SP)	z†	ABC ± ES	Pc (S/SP)	z †
DRS-2	.976 ± 0.012	132 (91%/95%)	.26	.996 ± .004	125 (90% / 94%)	.14
DRS2a	.981 ± 0.009	129 (93%/96%)		.998 ± .002	121 (92% / 91%)	
MMSE	.788 ± 0.031	27/28 (83% / 67%)		.941 ± .014	23 (98% / 74%)	—
TR	.619 ± 0.037	8,5 (75% / 77%)		.876± .020	7 (89% / 92%)	—

**Nota :** SC = Sujetos Control; DCL = Deterioro Cognitivo Leve; EA = Enfermedad de Alzheimer; DRS-2 = Escala de Valoración de la Demencia, versión 2; DRS2a = Escala de valoración de la demencia 2 ajustada por edad y educación por medio de la diferencia mínima significativa; MMSE = Mini Examen Cognoscitivo del Estado Mental; TR = Test del Reloj; ABC = Área bajo la curva ROC; S= Sensibilidad; SP = Especificidad; ES = Error Estándar; †= Prueba z de Hanley y McNeil.

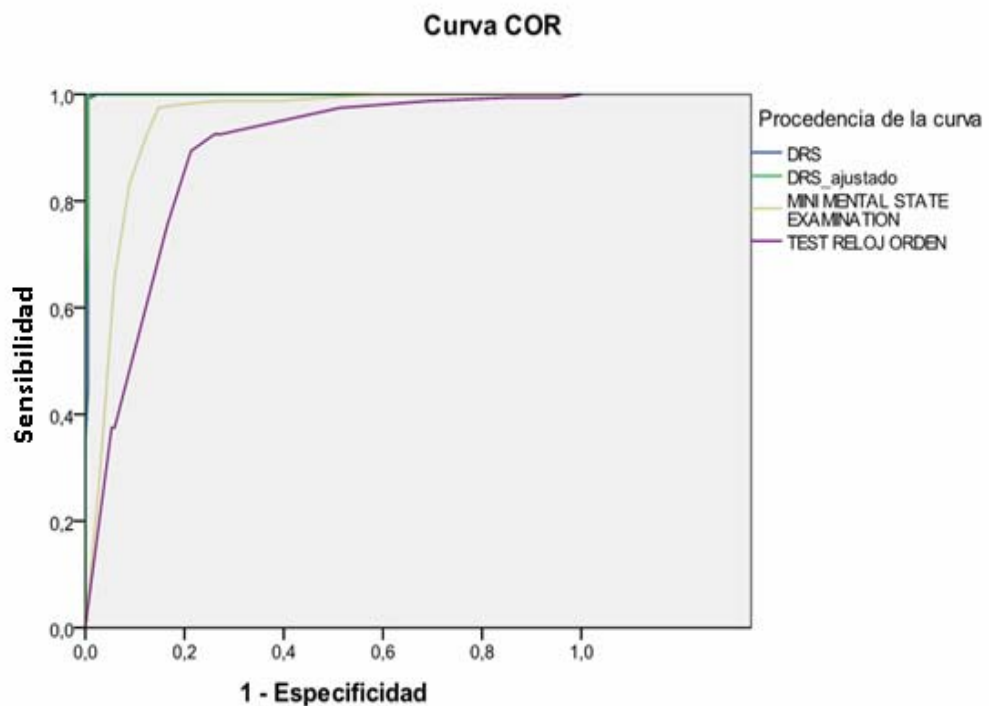
Ambas puntuaciones de la DRS-2 (ajustadas y no ajustadas) fueron analizadas por separado con el objetivo de encontrar el punto de corte más eficaz (mejor relación Sensibilidad vs Especificidad) para clasificar correctamente a los pacientes con DCL y EA. La medida corregida de la puntuación total de la DRS-2 fue la que mejor discriminó a los participantes con DCL del grupo SC con una ABC de .981 (Punto de corte = 129, S = 93%, SP = 96%), y a los participantes con EA del grupo SC con una



ABC de .998 (Punto de corte = 121, S = 92%, SP =91%). En las figuras 2 y 3 se muestran las curvas ROC de la puntuación total de la DRS-2 corregida por edad y años de escolaridad realizadas para ambas comparaciones. Sin embargo, la prueba z de Hanley y McNeil's (Hanley y McNeil, 1983) demuestra que el ajuste por edad y escolaridad no incrementa significativamente el poder de discriminación de la puntuación total de la DRS-2.



**Figura 2:** Curva ROC: SC-DCL



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

**Figura 3:** Curva ROC: SC-EA

En la Figura 2 (cuando comparamos los grupos: SC y DCL observamos que hay una fuerte sensibilidad en las pruebas DRS-2 y DRS-2 ajustada, así como las pruebas MMSE y el Test del reloj, que además de buena sensibilidad, presentan muy buena especificidad. Sin embargo, se puede observar que la DRS-2 ajustada fue la que mejor sensibilidad y especificidad ha presentado.

Podemos observar en la Figura 3 (cuando comparamos los grupos: SC y EA), que hay una fuerte sensibilidad en todas las pruebas, sobre todo en la DRS-2 y en la DRS-2 ajustada, aunque el Test del Reloj tiene una mejor especificidad, seguido del MMSE. Se puede observar, como en la Figura anterior, que la DRS-2 ajustada es la que mejor sensibilidad y especificidad presenta.

En las puntuaciones de la DRS-2 (ajustadas y no ajustadas) se ha verificado que la puntuación que mejor discriminó a los participantes con DCL del grupo SC con una ABC de .981 fue el punto de corte 129 y para discriminar los participantes con EA del grupo SC con una ABC de .998 fue el punto de corte 121.

### **1.5. Validez y Fiabilidad**

Tras los análisis de datos que se han realizado, se concluye que la DRS-2 es una prueba con fiabilidad y validez discriminativa adecuadas, por lo que su utilización puede resultar muy útil en el diagnóstico del DCL y de la EA. No obstante se necesitan más estudios con muestras clínicas más amplias.



## ***7. DISCUSIÓN***



En nuestro contexto cultural y en lengua castellana y portuguesa proliferan las baterías y pruebas neuropsicológicas que intentan diferenciar entre sujetos con DCL, EA y sujetos normales (Cuetos-Vega, Menéndez-González, Calatayud-Noguera, 2007). El presente estudio se ha realizado persiguiendo dos grandes objetivos. Por una parte se pretendían obtener datos clínicos de la DRS-2 en la población española, teniendo en cuenta el impacto de la edad, del género y del nivel de escolaridad en las diferentes subescalas de esta prueba y en la puntuación total. Por otra parte, queríamos analizar la validez discriminativa de esta prueba para diferenciar entre el DCL, la EA y lo que llamamos de envejecimiento normal.

La selección de la muestra del estudio estuvo condicionada por diferentes criterios de inclusión y de exclusión descritos anteriormente, de forma a obtener una muestra que pudiera ayudarnos a comprender el potencial de discriminación de la DRS-2 en la población española.

Muchas teorías se han propuesto para explicar el efecto de la edad en la capacidad cognitiva, aunque no tengamos una sola teoría que pueda definitivamente responder a esta cuestión de forma conclusiva.

Así, el envejecimiento biológico es visto como una disminución progresiva de la capacidad para responder a las presiones de un entorno dinámico. La disminución de la capacidad para mantener la homeostasis conduce a un deterioro funcional y, en última instancia, a la muerte. Aunque es difícil distinguir entre el envejecimiento normal (senescencia) y el patológico (senilidad), el envejecimiento por sí solo se distingue normalmente por cuatro criterios: en primer lugar el proceso de envejecimiento debe ser perjudicial para el organismo, la reducción de la función; en segundo lugar debe de ser progresivo, ocurriendo gradualmente con el tiempo; en tercer lugar, el envejecimiento es intrínseco y, por tanto, sin relación con factores ambientales modificables; en tercero

lugar es universal, ocurre en todos los miembros de la especie. Sin embargo, la diferenciación entre el envejecimiento normal y la enfermedad es vital para entender el proceso de envejecimiento (Kart, Metress y Metress, 1992).

Por otra parte, es imprescindible utilizar buenos instrumentos que nos ayuden a valorar el funcionamiento cognitivo de los pacientes mayores, para poder comprender el nivel de afectación o el buen funcionamiento que presentan. Según, Salthouse (2010), las pruebas neuropsicológicas son a menudo el instrumento esencial que permite reflejar el funcionamiento de determinadas regiones del cerebro en particular y con frecuencia determinan el daño cerebral de un modo localizado.

La DRS-2 es uno de los instrumentos utilizados en la valoración de los pacientes con demencia o sospecha de demencia. Se ha demostrado, en diversos estudios, que la edad y el nivel educativo interfieren en la puntuación global y en las subescalas que componen la DRS-2 (Lucas et al., 1998).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio, indican que hay correlaciones significativas entre la edad y todas las subescalas de la DRS-2, siendo estas correlaciones negativas, excepto la subescala de Construcción. Además, la edad también se correlaciona significativamente, de manera negativa, con la puntuación global de la DRS-2.

De acuerdo con los resultados obtenidos, podemos confirmar que así como en el grupo de sujetos control, en el grupo de pacientes con EA, la edad se correlaciona negativamente con todas las subescalas de la DRS-2, siendo estas significativas en las subescalas de I/P, Construcción y Memoria. Verificamos también que, la variable nivel de educación presenta correlaciones con todas las subescalas. La variable sexo no se relaciona de manera significativa con ninguna de las variables.



En el grupo de pacientes con DCL, podemos ver una vez más que la edad se correlaciona negativamente con todas las subescalas de la DRS-2, siendo que ninguna de estas correlaciones es significativa. Sin embargo, para la variable años de escolaridad, tenemos correlaciones positivas en todas las subescalas, excepto en la de Atención, y solamente es significativa la de la subescala de Iniciación-Perseveración. La variable sexo no se correlaciona significativamente con ninguna de las subescalas de la DRS-2.

El diagnóstico de DCL suele aplicarse a personas ancianas con ligeras alteraciones cognitivas dentro de los límites normales para su edad, no atribuibles a otra enfermedad. Diferentes criterios han sido propuestos por los distintos autores, sin embargo este diagnóstico implica que la persona tenga: 50 años o más, quejas subjetivas de memoria que no afectan a las actividades de la vida diaria (AVD) y bajo rendimiento en la ejecución de los tests de memoria, sin cualquier trastorno neurológico, psiquiátrico u otra enfermedad que pudiera afectar la memoria (Spar y Rue, 2006). De esta forma, se puede decir que el DCL hace referencia a un decremento intelectual de apariencia clínica, aunque no conlleva a una aparente incapacidad funcional; así, en el caso de que asociada al deterioro cognitivo, esta incapacidad funcional esté presente, se le denominaría demencia (Bermejo, 2001).

De este modo, la DRS-2 nos permite distinguir entre pacientes con DCL y pacientes con EA, como pudimos ver en el Capítulo anterior, lo que confirma la hipótesis 1: *“Los resultados obtenidos en esta prueba diferirán, de forma estadísticamente significativa, entre los grupos diagnósticos estudiados (DCL y EA) y los sujetos cognitivamente sanos”*.

La DRS-2 es una prueba eficaz utilizada en la medición del funcionamiento cognitivo a lo largo del tiempo y permite diferenciar las habilidades cognitivas entre las personas con diferentes grados de demencia (Jurica Leitten y Mattis, 2004).

En cuanto a la variable años de escolaridad, hemos obtenido correlaciones con todas las subescalas de la DRS-2, siendo estas correlaciones positivas, lo que confirma la hipótesis 2: “*Existe una correlación positiva entre las puntuaciones obtenidas en las subescalas de las DRS-2 (ATT, I/P, CONST, CONCEPT, MEM) y el nivel educacional de la muestra*”. Además, la puntuación global de la DRS-2 también se correlaciona significativamente con esta variable.

Las puntuaciones que hemos obtenido están de acuerdo con las de otros estudios. En un estudio realizado con 62 ancianos normales, divididos en 5 grupos según la escolaridad se ha observado que hay diferencias significativas en los resultados obtenidos en las diferentes subescalas y en la puntuación total de la DRS-2, lo que puede generar errores en el diagnóstico (Foss, do Vale y Speciali, 2005).

Se ha verificado que hay una relación directa entre la disminución del funcionamiento intelectual de los ancianos debido a diferentes problemas de salud, al aislamiento social, a la situación económica, al bajo nivel de educación, a la falta de motivación y a otras variables que no estén intrínsecamente relacionadas con el proceso de envejecimiento (Salthouse, 2010).

Álvarez y Rodríguez (2004) resaltan la importancia de la reserva cognitiva sugiriendo el efecto que esta mantiene al vincularse con niveles educativos bajos, aumentando el riesgo de padecer un proceso neurodegenerativo. La reserva cognitiva es la habilidad que el cerebro tiene para tolerar mejor los efectos de la patología asociada a la demencia.

Además, el papel de la cultura y de la educación en las pruebas neuropsicológicas es difícil y no se distingue claramente; ya que la cultura parece contribuir a la selección de los estímulos, de modo a poder aprenderlos y recordarlos, teniendo también un papel importante en el desarrollo de habilidades de adaptación y de supervivencia. Por otra parte, la educación, representada por el total de años de escolaridad, es una variable que genera diferencias significativas en las estrategias cognitivas empleadas por cada sujeto. Así, la educación, es una herramienta básica empleada en la interacción y la necesidad de obtener conocimiento sobre el mundo que les rodea (Foss, Vale y Speciali, 2005).

Así, en un estudio comparativo entre sujetos analfabetos y sujetos con un nivel superior de educación, se ha verificado que en la puntuación de la DRS, el 100% de los sujetos con bajo nivel educativo y analfabetos obtuvieron bajos resultados en las subescalas de Memoria, Conceptualización (66,7%), Iniciación-Perseveración (16,7%) y Atención (12,5%), además se encontraron diferencias muy significativas ( $p < 0,05$ ) entre los grupos con diferente nivel de escolaridad.

En relación a la variable sexo, no hay acuerdo en cuanto a si esta puede ser considerada un factor de riesgo de desarrollo de demencia (Ferreira, Campagna, Colmenares y Suárez, 2008). En nuestro estudio, hemos verificado que no presenta correlación significativa con ninguna de las subescalas de la DRS-2, ni con la puntuación global de la misma, lo que confirma la hipótesis 3: *“No existe asociación entre las puntuaciones de las subescalas de la DRS-2 y el sexo de los sujetos que componen la muestra”*.

Lyness et al (2006) en un estudio realizado en Estados Unidos con población latina, no han encontrado ninguna correlación entre el género y los resultados de la

DRS, aunque en la población anglosajona, la puntuación total de la DRS obtuvo una correlación significativamente positiva con la edad y con el sexo femenino.

Según Foss, Vale y Speciali, 2005, las mujeres y los sujetos con bajos niveles de educación se asocian significativamente con el diagnóstico de demencia.

La DRS-2 se compone de cinco subescalas diferentes, siendo que cada una presenta diferentes objetivos. Staff y Mattis (2002) consideran que cada una de las cinco subescalas de la DRS-2 evalúa características específicas del funcionamiento cognitivo del sujeto. La subescala de Atención utiliza tareas de memoria de trabajo, con dígitos, y evalúa la capacidad para atender y ejecutar los comandos verbales y visuales de diferente complejidad. La subescala de Iniciación/ Perseveración consta de ítems que evalúan la fluidez verbal generativa, la articulación auditiva de vocales y los patrones de consonantes, alternando los movimientos motores y las grafo-habilidades. Las medidas de la subescala de Construcción evalúan la capacidad de copia simple de diseños visuales y la capacidad de firmar su propio nombre. La subescala Conceptualización evalúa las competencias en la formación del concepto abstracto y la capacidad de identificar similitudes y diferencias entre los conjuntos de objetos presentados visualmente y verbalmente. La subescala de memoria presenta medidas de orientación (hora, día, fecha y situación) y evalúa el recuerdo de informaciones verbales después de un breve retraso, así como el reconocimiento verbal y visual.

Como indican Kart et al (1992), se puede verificar en la mayoría de los estudios sobre la salud realizados en adultos y en ancianos, que el aumento de la edad es un factor determinante para el aumento de las alteraciones cognitivas y para encontrar sujetos con una disminución en diferentes capacidades cognitivas.

En el estudio que hemos realizado los datos obtenidos confirman que la DRS-2 está negativamente correlacionada con la edad en todas sus subescalas. Además, estas correlaciones se han verificado en los tres grupos del estudio: SC, DCL y EA.

De este modo, los resultados confirman la hipótesis 4: “*Existe una correlación negativa entre las puntuaciones obtenidas en las subescalas de la DRS-2: Atención (ATT), Iniciación/Perseveración (I/P), Construcción (CONST), Conceptualización (CONCEPT), Memoria (MEM) y la edad de la muestra*”. La hipótesis 4 se confirma parcialmente, teniendo en cuenta que hay correlaciones negativas entre la edad y las subescalas de la DRS-2, aunque estas no son significativas.

Por otra parte, la medida corregida de la puntuación total de la DRS-2 fue la que mejor discriminó a los participantes. El área bajo la curva ROC para el diagnóstico del DCL fue de 0,98 y el mejor punto de corte estaba en el valor 129, con el que se obtiene una sensibilidad de 0,93 y una especificidad de 0,96. En cuanto al diagnóstico de la EA, el área bajo la curva ROC fue de 0,99 y el mejor punto de corte estaba en el valor 121, con el que se obtiene una sensibilidad de 0,92 y una especificidad de 0,91.

Hernández et al (2001) han realizado el único estudio con población española y han verificado que una puntuación de 124-125 puntos es el punto de corte más sensible para pacientes con EA leve y SC (MMSE > 24) y obtuvo una sensibilidad de 0.93 (IC: 0.82-0.99) y una especificidad de 0.93 (IC: 0.87-0.99). Estos datos coinciden en la línea de los publicados en otros estudios, tanto de habla castellana como inglesa. Sin embargo, este estudio no ajustó las puntuaciones por edad y nivel educativo; de este modo, según este estudio, una persona con una puntuación de 124 supondría sospecha de demencia; mientras que según nuestro estudio, una persona con una puntuación de 124 sería considerada como normal.

El autor de la prueba, Mattis, propone un total de 123 en la DRS como punto de corte de esta prueba; con una sensibilidad de 0,83 y una especificidad de 0,90 (Fernandez y Scheffel, 2003).

En otro estudio, Monsch et al (1995), han considerado que la puntuación de 129 sería el punto de corte utilizado para diferenciar pacientes con EA de los sujetos sanos de edad avanzada, teniendo en cuenta la edad y la escolaridad, con una sensibilidad del 98% y una especificidad del 97%.

Estos resultados fueron similares a los encontrados en otro estudio realizado por Collins (1998), en el cual han encontrado también diferencias en cuanto al nivel educativo en la DRS, aunque la varianza solamente es del 5%; por otra parte, el género y la raza no han mostrado efecto en los resultados.

El estudio que hemos realizado presenta algunas limitaciones, como el número de sujetos valorados, que podría ser superior para ser más eficiente y podríamos haber aplicado más pruebas para poder descartar la interferencia de otros posibles trastornos en el perfil neuropsicológico del paciente, como una depresión o los efectos de la medicación. La verdadera utilidad de la DRS-2 podría beneficiarse de los diseños longitudinales, evaluando a los mismos pacientes durante varios años. Se podría entonces perfilar la evolución de los sujetos en el eje Normalidad - Deterioro Cognitivo Leve - Demencia. Ahora bien, la DRS-2 debería tener en cuenta no sólo los datos cuantitativos, sino también los cualitativos, ya que lo importante no es sólo qué puntuación consigue el sujeto (lo cuantitativo) sino cómo la consigue (lo cualitativo). Además, si queremos realizar diagnósticos precisos es necesario insistir en la conveniencia de utilizar la DRS-2 en combinación con otras pruebas neurológicas, neuropsicológicas y con técnicas de neuroimagen. Es muy importante evitar los falsos positivos y los falsos negativos, lo que no siempre resulta fácil.

Finalmente consideramos que la DRS-2 es útil también para poder valorar el progreso del deterioro y orientar la intervención farmacológica y no farmacológica. Es importante la realización de una buena valoración de forma temprana, para diseñar una posible intervención y retrasar de este modo la progresión del deterioro.





## **CONCLUSIONES**



El envejecimiento de la población es una realidad actual y en el futuro serán cada vez más los ancianos que van a necesitar ayuda sanitaria. En este sentido, el número de ancianos que padecen de demencia también aumentará, por lo que hay la necesidad de estudiar los cambios que sufren estos pacientes, de modo a poder ayudar en la investigación de nuevos fármacos que puedan retrasar los daños del deterioro cognitivo, ayudando así al paciente y a su familia.

En la valoración de la demencia, y de la EA en concreto, se pueden utilizar múltiples baterías de tests, pruebas o escalas, siendo la DRS-2 una de las más utilizadas en la actualidad.

Nuestro estudio ha permitido conocer la capacidad de la DRS-2 para valorar de forma válida y fiable a sujetos normales y sujetos con alteración/deterioro cognitivo. Así, pretendíamos saber si la DRS-2 nos permitía distinguir sujetos con deterioro cognitivo de sujetos sin deterioro cognitivo. Además, pretendíamos saber si la DRS-2 permitía distinguir pacientes con DCL de pacientes con EA.

Han sido dos los objetivos planteados: por una parte, queríamos obtener datos clínicos para la DRS-2 en la población española para personas mayores de 60 años, analizando la influencia de la edad, género y escolaridad en las distintas subescalas del test; por otra parte, se pretendía analizar la validez discriminativa de dicha prueba para diferenciar entre el DCL, la EA y el envejecimiento normal.

Los resultados de nuestra investigación nos permiten formular las siguientes conclusiones:

1. Se pudo confirmar que los resultados obtenidos en la DRS-2 difieren, de forma estadísticamente significativa, entre los grupos clínicos estudiados (DCL y EA) y los sujetos cognitivamente sanos.

- 2.Existe una correlación positiva entre las puntuaciones obtenidas en las subescalas de las DRS-2 y el nivel educacional de los sujetos.
- 3.No existe asociación entre las puntuaciones de las subescalas de la DRS-2 y el sexo de los sujetos que componen la muestra.
- 4.Existe una correlación negativa entre las puntuaciones obtenidas en todas las subescalas de la DRS-2 y la edad de la muestra.

De este modo, podemos decir que la DRS-2 es una prueba muy útil en la valoración neuropsicológica de las personas mayores y nos permite valorar a pacientes con demencia, o con sospecha de demencia. Además, permite valorar el grado de afectación neuropsicológica que provoca la patología en el paciente, teniendo en cuenta su edad y su nivel educativo.

Como dice Damasio (2010), para que exista la mente consciente es necesario el correcto funcionamiento de diferentes áreas del cerebro. Damasio compara nuestra consciencia con una orquesta musical, siendo que cada parte del cerebro tiene su función.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



- Adrover-Roig, D. (2009). *Análisis neurocognitivo de la dinámica de las redes de memoria en el envejecimiento*. Tesis Doctoral. Universidad de Baleares, Palma (Mallorca), España.
- Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer y Demencia Senil de Álava. (A.F.A.D.E.S, 1999). *Enfermedad de Alzheimer y Demencias Afines: Necesidades detectadas*. Vitoria: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco.
- Aggarwal, N.T., Wilson, R.S., Beck, T.L., Bienias, J.L., y Bennett, D.A. (2005). Mild cognitive impairment in different functional domains and incident Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76, 1479-1484.
- Albert, M.S., y Heaton, R.K. (1988). Intelligence testing. En M. S. Albert, y M. B. Moss (Eds.), *Geriatric neuropsychology* (pp. 10-32). New York: The Guilford Press.
- Álvarez, M.R., y Rodríguez, J.L. (2004). Reserva cognitiva y demencia. *Anales de Psicología*, 20 (2), 175-186.
- American Psychiatric Association (2005). *Directrices para o Tratamiento de Transtornos Psiquiátricos, compêndio 2004*. Porto Alegre: Artmed Editora.
- Amore, M, Tagariello, P., Laterza, C., y Savoia, E. (2007). Subtypes of depression in dementia. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 1, 23-33.
- Anastasi, A. (1988). *Psychological Testing*, 6ª ed. New York: Macmillan.
- Antunes, C., Boada, M., Bosh, A., Colominas, L., Gude, F., Molinuevo, J. L., y Robles, A. (2005). *Análisis y Reflexiones sobre la capacidad para tomar decisiones durante la evolución de una demencia: «Documento Sitges»*. Barcelona: Editorial Glosa.
- Apostolova, L.G., Dinov, I.D., Dutton, R.A., Hayashi, K.M., Toga, A.W., Cummings, J.L., y Thompson, P.M. (2006). 3D comparison of hippocampal atrophy in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, 129 (11), 2867-2873.

- Ardila, A. (1995). Directions of research in cross-cultural neuropsychology. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17 (1), 143-150.
- Ardila, A., y Ostrosky-Solís, F. (2008). Desarrollo Histórico de las Funciones Ejecutivas. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8 (1), 1-21.
- Ardila, A., y Rosselli, M. (2007). Illiterates and cognition: The impact of education. En B. Uzzell, M. Pontón y A. Ardila (Eds.), *International Handbook of Cross-Cultural Neuropsychology* (pp. 181-198). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Arnold, B., y Cuellar I. (1998). Statistical and Clinical Evaluation of the Mattis Dementia Rating Scale-spanish adaptation: an initial investigation. *Journals of Gerontology*, 53 (6), 364-369.
- Attix, D. y Welsh-Bohmer, K. (2006). *Geriatric Neuropsychology: Assessment and Intervention*. New York: The Guilford Press.
- Auer, S.R., Sclan, S.G., Yaffee, R.A., y Reisberg, B. (1994). The neglected half of Alzheimer's disease: cognitive and functional components of severe dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 42, 1266-1272.
- Baddeley, A. (1999a). *Essentials of Human Memory Cognitive Psychology*. UK: Psychology Press.
- Baddeley, A. (1999b). *Memoria Humana – Teoría y práctica*. Madrid: McGraw-Hill.
- Badía, X., Salamero, M. y Alonso, J. (1999). *La medida de la salud - Guía de escalas de medición en español, 2ª ed.* Barcelona: Edimac.
- Bank, A.L., MacNeill, S.E., y Lichtenberg, P.A. (2000). Cross validation of the MacNeill-Lichtenberg Decision Tree: triaging mental health problems in geriatric rehabilitation patients. *Rehabilitation Psychology*, 45 (2), 193-204.



- Bank, A.L., Yochim, B.P., MacNeill, S.E., y Lichtenberg, P.A. (2000). Expanded Normative Data for the Mattis Dementia Rating Scale for Use with Urban, Elderly Medical Patients. *The Clinical Neuropsychologist*, 14 (2), 149-156.
- Bennett, A., Nadler, J., Spigler, M., Rafalson, L., Abraham, S., y Relkin, N. (1997). The Mattis Dementia Rating Scale in nursing home octogenarians and nonagenarians: effects of age and education. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 10 (3), 114-118.
- Berg, C., Smith, T., Henry, N., y Pearce, G. (2007). A Developmental Approach to psychosocial Risk Factors and Successful Aging. En C. Aldwin, C. Park, y A. Spiro (Eds.), *Handbook of health psychology and aging* (pp. 30-53). New York: The Guilford Press.
- Bermejo, F. (1991). Organization of neurological care in Spain. *Neurología*, 6 (8), 273-275.
- Bermejo, F. (2001). Desafíos en la investigación sobre alteraciones cognitivas en mayores. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 36 (S3), 30.
- Berrios, G.E. (1990). Alzheimer's disease: a conceptual history. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 5, 355-365.
- Berthier, M.L. (2002). Tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales de la enfermedad de Alzheimer. En J. Martínez-Lage, y M. Torres (Eds.), *Alzheimer 2002: teoría y práctica* (pp. 237-247). Madrid: Aula Médica Ediciones.
- Bizon, J., y Woods, A. (2009). *Animal Models of Human Cognitive Aging*. New York: Humana Press.
- Blesa, R., Pujol, M., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran-Serra, I., Hernández, G., Sol, J. y Peña-Casanova, J. (2001). Clinical validity of the "mini-mental state" for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*, 39, 1150-1157.

- Brambati, S.M., Belleville, S., Kergoat, M.J., Chayer, C., Gauthier, S. y Joubert, S. (2009). Single- and Multiple-Domain Amnesic Mild Cognitive Impairment: Two Sides of the Same Coin?. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 28 (6), 541-549.
- Brown, G.G., Rahill, A.A., Gorell, J.M., McDonald, C., Brown, S.J., Sillanpaa, M., y Shults, C. (1999). Validity of the Dementia Rating Scale in assessing cognitive function in Parkinson's disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 12 (4), 180-188.
- Bungener, C., Jouvent, R., y Derouesne, C. (1996). Affective disturbances in Alzheimer's disease. *Journal of American Geriatrics Society*, 44, 1066-1072.
- Burgueñoa, M.J., García-Bastosb, J.L., y González-Buitragob, J.M. (1995). Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Medicina Clínica*, 104 (17), 661-670.
- Busse, A., Bischkopf, J., Riedel-Heller, S.G., y Angermeyer, M.C. (2003). Mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity according to current approaches. *Acta Neurologica Scandinavica*, 108 (2), 71-81.
- Butters, M.A., Becker, J.T., Nebes, R.D., Zmuda, M.D., Mulsant, B.H., Pollock, B.G., y Reynolds, C.F. (2000). Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression. *The American Journal of Psychiatry*, 157, 1949-1954.
- Cabeza, R., Nyberg, L., y Park, D. (2005). *Cognitive Neuroscience of Aging - Linking Cognitive and Cerebral Aging*. New York: Oxford University Press.
- Cacho, J., García, R., Arcaya, J., Vicente, J., y Lantada, N. (1999). Una propuesta de aplicación y puntuación del Test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 24, 1525-1528. Does the combination of the MMSE and clock drawing test (mini-clock) improve the detection of mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment?. *Journal of Alzheimer's Disease*, 22 (3), 889-896.

- Cacho, J., Benito-León, J., García-García, R., Fernández-Calvo, B., Vicente-Villardón, J.L., y Mitchell, A.J. (2010). Does the combination of the MMSE and clock drawing test (mini-clock) improve the detection of mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment? *Journal of Alzheimer's Disease*, 22(3), 889-896.
- Cairns, N.J. (2009). Alzheimer's Disease: Neurodegeneration. En: L. Squire (Ed.), *Encyclopedia of Neuroscience* (pp. 275-281). San Diego: Departments of Psychiatry, Neurosciences, and Psychology: University of California and VA Medical Center.
- Caramelli, P., y Bottino, C. (2007). Tratando os sintomas comportamentais e psicológicos da demência (SCPD). *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 56 (2), 83-87.
- Carnero, C. (2005). *El Eurotest – Test Europeo de detección de deterioro cognitivo*. Tesis doctoral no publicada. Universidad de Granada, Granada, España.
- Chan, A.S., Choi, A., Chiu, H., y Lam, L. (2003). Clinical validity of the Chinese version of Mattis Dementia Rating Scale in differentiating dementia of Alzheimer's type in Hong Kong. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9 (1), 45-55.
- Christensen, H., y Kumar, R. (2003). Cognitive Changes and the Ageing Brain. En: P. Sachdev (Ed.), *The Ageing Brain – The neurobiology and neuropsychiatry of ageing* (pp. 75-95). Lisse: Swets & Zeitlinger Publishers.
- Coleman, P., y O'Hanlon, A. (2008). Ageing and adaptation. En B. Woods, y L. Clare (Eds.), *Handbook of the Clinical Psychology of Ageing*, 2ª ed (pp. 17-32). Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
- Collins, B. (1998). *Frontal lobe dysfunction in Alzheimer Disease: Assessment and prognostic significance*. Ottawa: University of Ottawa.

- Contador-Castillo, I., Fernández-Calvo, B., Ramos, F., Cacho, L.J., y Rodríguez R. (2009). Deterioro de la memoria no verbal en la demencia tipo Alzheimer: ¿olvido o adquisición?. *Psicothema*, 21 (1), 15-20.
- Crook, T.H., Bartus, R.T., Ferris, S.H., Whitehouse, P., Cohen, G.D., y Gershon, S. (1986). Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a National Institute of mental Health work group. *Developmental Neuropsychology*, 2, 261-276.
- Cuetos-Vega, F., Menéndez-González, M., y Calatayud-Noguera, T. (2007). Descripción de un nuevo test para la detección precoz de la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 44, 469-74
- Cummings, J., y Trimble, M. (2002). *Concise Guide to Neuropsychiatry and Behavioral Neurology*, 2ª ed. Washington: American Psychiatric Publishing.
- Cummings, J., Frank, J., Cherry, D., Kohatsu, N., Kemp, B., Hewett, L., y Mittman, B. (2002). Guidelines for Managing Alzheimer's Disease: Part I. Assessment. *American Academy of Family Physicians*, 65, 2263-2272.
- Damasio, A. (2010). *O livro da consciência*. Maia: Circulo de Leitores.
- Daselaar, S., y Cabeza, R. (2005). Age-Related Changes in Hemispheric Organization. En R. Cabeza, L. Nyberg, y D. Park (Eds.), *Cognitive Neuroscience of Aging - Linking Cognitive and Cerebral Aging* (pp. 325-353). New York: Oxford University Press.
- DeCarli, C. (2003). Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Neurology*, 2, 15-21.
- Depp, C., y Jeste, D. (2010). *Sucessful cognitive and emotional aging*. Washington: American Psychiatric Publishing, Inc.

- Dere, E., Easton, A., Nadel, L., y Huston, J. (2008). *Handbook of Episodic Memory*. Amsterdam: Elsevier.
- Derouesné, C. (1999). Émoussement affectif et maladie d'Alzheimer. En B. Michel, J. Touchon, M. Pancrazi, y J. Verdier (Eds.), *Affect Amygdale Alzheimer: manifestations non cognitives et diagnostic précoce des démences* (pp. 89-100). Marseille: Solal Éditeurs.
- Diniz, B.S., Nunes, P.V., Yassuda, M.S., y Forlenza, O.V. (2009). Diagnosis of Mild Cognitive Impairment Revisited after One Year. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27, 224-231.
- Dixon, R. (1999). The Concept of Gains in Cognitive Aging. En N. Schwarz, D. Park, B. Knäuper, y S. Sudman (Eds.), *Aging and self-reports* (pp. 71-94). Philadelphia: Psychology Press.
- Dixon, R., Bäckman, L., y Nilsson, L.G. (2004). *New frontiers in cognitive aging*. New York: Oxford University Press.
- Doron, R., y Parot, F. (2001). *Dicionário de psicologia*. Lisboa: Climepsi Editores.
- Dudai, Y. (2004). *Memory from A to Z – Keywords, concepts and beyond*. New York: Oxford University Press.
- Dux, M.C., Woodard, J.L., Calamari, J.E., Messina, M., Arora, S., Chik, H., y Ponteralli, N. (2008). The moderating role of negative affect on objective verbal memory performance and subjective memory complaints in healthy older adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14, 327–336.
- Faria, L., y Marinho, C. (2003). Perspectivas sobre o envelhecimento: actividade e promoção física e promoção do bem-estar físico e psicossocial de idosos. *Revista de Medicina da Faculdade de Medicina do Porto*, XXIV (3-4), 51-70.

- Feldman, H. (2007). *Atlas of Alzheimer's Disease*. London: Informa Healthcare.
- Fernandes, M. (2009). Papéis sociais de gênero na velhice: o olhar de si e do outro. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 62 (5), 705-710.
- Fernández, N. (2002). *Aspectos neuropsicológicos del envejecimiento cerebral normal y patológico*. León: ANATER, S.L.
- Fernández, A.L., y Scheffel, D.L. (2003). A study of criterion validity of the Mattis Dementia Rating Scale. *International Journal of Testing*, 3 (1), 49-58.
- Ferreira, A., Campagna, I., Colmenares, M.F., y Suárez, J. (2008). Indicadores neuropsicológicos de evolución a Demencia Tipo Alzheimer en pacientes diagnosticados con Deterioro Cognitivo Leve. *Psicología*, XXVII (2), 7-31.
- Ferro, J., y Pimentel, J. (2006). *Neurologia: Princípios, diagnóstico e tratamento*. Lisboa: Lidel - Edições Técnicas.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., y McHugh, P.R. (1975). Mini-Mental State: A practical method for grading the state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Foss, M., do Vale, F., y Speciali, J. (2005). Influence of education on the neuropsychological assessment of the elderly: application and analysis of the results from the Mattis Dementia Rating Scale (MDRS). *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 63 (1), 119-126.
- Freedman, M., Leach, L., Kaplan, E., y Winocur, G. (1994). *Clock drawing: A neuropsychological analysis*. New York: Oxford University Press.
- Freidl, W., R. Schmidt, R., Stronegger, W.J., y Reinhart, B. (1997). The impact of sociodemographic, environmental, and behavioral factors, and cerebrovascular risk

- factors as potential predictors of the Mattis Dementia Rating Scale. *Journal of Gerontology: Biological Sciences*, 52 (2), M111-116.
- Freidl, W., Stronegger, W.J., Berghold, A., Reinhart, B., Petrovic, K., y Schmidt, R. (2002). The agreement of the Mattis Dementia Rating Scale with the Mini-Mental State Examination. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17, 685-686.
- Gauthier, S., Scheltens, P., y Cummings, J. (2006). *Alzheimer's Disease and related disorders annual*. New York: Taylor & Francis.
- Gazzaniga, M.S. (1999). *The New Cognitive Neuroscience*, 2<sup>a</sup> ed. Cambridge: MIT Press.
- Gil, I., y Martínez, V. (2008). El funcionamiento cognitivo en la vejez: atención y percepción en el adulto mayor. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 24 (2).
- Golomb, J., Kluger, A., Garrard, P., y Ferris, S. (2001). *Clinician's Manual on Mild Cognitive Impairment*. London: Science Press.
- Golub, S., y Langer, H. (2007). Challenging Assumptions about Adult Development Implications for the Health of Older Adults. En C. Aldwin, C. Park, y A. Spiro (Eds.), *Handbook of health psychology and aging* (pp. 9-29). New York: The Guilford Press.
- Green, J. (2000). *Neuropsychological Evaluation of the Older Adult – A Clinician's Guidebook*. San Diego: Academic Press.
- Green, R.C., Woodard, J.L. y Green, J. (1995). Validity of the Mattis Dementia Rating Scale for detection of cognitive impairment in the elderly. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 7 (3), 357-360.
- Greenwood, R.J., Barnes, M.P., McMillan, T.M., y Ward, C.D. (2003). *Handbook of Neurological Rehabilitation*, 2<sup>a</sup> ed. New York: Psychology Press.
- Habib, M. (2000). *Bases neurológicas dos comportamentos*. Lisboa: Climepsi Editores.

- Hachinski, V., Iliff, L., Zihla, E., DuBoulay, G., McAllister, V., y Marshall, L. (1975). Cerebral Blood flow dementia. *Archives of Neurology*, 32, 632-637.
- Hanley J.A., y McNeil B.J. (1983). A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*, 148, 839-843.
- Hanseeuw, B., Seron, X., y Ivanoiu, A. (2010). Increased sensitivity to proactive interference in amnesic mild cognitive impairment is independent of associative and semantic impairment. *Brain and Cognition*, 72, 325–331.
- Heaton, R.K., Grant, I., y Matthews, C.G. (1986). Differences in neuropsychological test performance associated with age, education, and sex. En I. Grant, y K. Adams (Eds.), *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric disorders* (pp. 100-120). New York: Oxford.
- Hernández-Expósito, S. (1994). *Lateralización cerebral del lenguaje, preferencia manual y rendimiento lector*. Tesis Doctoral. Universidad de la Laguna, La Laguna, España.
- Hernández, M., Lozano, M., Badenes, D., López-Pousa, S., Aguilar, M., Vilalta, J., Puig, O., Morante, V., Cerulla, N., Chico, G., Izquierdo, E., y Ramos, S. (2001). Mattis Dementia Rating Scale: Validación en Demencia Tipo Enfermedad de Alzheimer en Población Española. *Neurología*, 16 (10), 523-527.
- Heun, R., Papassotiropoulos, A., y Jennsen, F. (1998). The validity of psychometric instruments for detection of dementia in the elderly general population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 132, 368-380.
- Hofer, S.M., y Piccinin, A.M. (1996). Analysis of the structure and discriminative power of the Mattis Dementia Rating Scale. *Journal of Clinical Psychology*, 52 (4), 395-409.
- Hohl, U., Grundman, M., Salmon, D.P., Thomas, R.G., y Thal, L.J. (1999). Mini-Mental State Examination and Mattis Dementia Rating Scale performance differs in Hispanic and



non-Hispanic Alzheimer's disease patients. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5, 301-307.

Huang, C., Wahlund, L.O., Dierksb, T., Julin, P., Winblad, B., y Jelic, V. (2000). Discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment by equivalent EEG sources: a cross-sectional and longitudinal study. *Clinical Neurophysiology*, 111 (11), 1961-1967.

Hughes, C., Berg, W., Danziger, L., Cohen, R., y Martin, R. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry*, 140, 566-572.

Ishikawa, T., y Ikeda, M. (2007). Mild cognitive impairment in a population-based epidemiological study. *Psychogeriatrics*, 7 (3), 93-146.

Jervis, L.L., Beals, J., Fickenscher, A., y Arciniegas, D. (2007). Performance on the Mini-Mental State Examination and Mattis Dementia Rating Scale Among Older American Indians. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 19, 173–178.

Jones, S. (2005). *Cognitive Functioning in the Preclinical Stages of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia*. Estocolmo: Karolinska Institutet.

Jurica, P., Christopher, L., Leitten, L., y Mattis, S. (2001). *Dementia Rating Scale: Professional Manual, 3ª ed.* Florida: Psychological Assessment Resource.

Jurica P., Leitten, C., y Mattis S. (2004). Dementia Rating Scale-2 (DRS-2) -Test review: Psychological Assessment Resources. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 145–147.

Kaplan, H., y Sadock, B. (1999). *Sinopsis de psiquiatría – Ciencias de la conducta, psiquiatría clínica*. Madrid: Editorial Medica Panamericana.

- Kart, C., Metress, E., y Metress, S. (1992). *Human Aging and Chronic Disease*. Boston: Jones and Bartlett Publishers.
- Kaufman, A.S., McLean, J.E., y Reynolds, C.R. (1988). Sex, race, residence, region, and education differences on the 11 WAIS-R subtests. *Journal of Clinical Psychology*, 44, 231-248
- Ki, P.P. (2003). Cognitive profile of the Chinese version of The Dementia Rating Scale for Chinese elderly with dementia. *HKJOT Journal of Occupational Therapy*, 13, 11–18.
- Knox, M. R., Lacritz, L. H., Chandler, M. J. y Cullum, C. (2003). Association between Dementia Rating Scale performance and neurocognitive domains in Alzheimer's disease. *Clinical Neuropsychological*, 17 (2), 216-219.
- Kral, V.A. (1962). Senescent forgetfulness: benign and malignant. *The Canadian Medical Association Journal*, 86, 257-260.
- Kulisevsky, J., y Botles, A. (2002). Signos extrapiramidales en la enfermedad de Alzheimer. En J. Martinez-Lage y M. Torres (Eds.), *Alzheimer 2002: teoría y práctica* (pp. 217-226). Madrid: Aula Médica Ediciones.
- Kulisevsky, J. y Pagonabarraga, J. (2009). Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Tools for Diagnosis and Assessment. *Movement Disorders*, 24 (8), 1103–1110.
- Kurz, A.F., y Lautenschlager, N.T. (2010). The concept of dementia: retain, reframe, rename or replace?. *International Psychogeriatric Association*, 22 (1), 37-42.
- Lejeune, A., y Maury-Rouan, C. (2007). *Résilience, vieillissement et maladie d'Alzheimer*. Marseille: Solal Editeur.
- Levy, R. (1994). Aging-associated cognitive decline. *International Psychogeriatrics*, 6 (2), 63-68.

- Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological Assessment, 3<sup>a</sup> ed.* Oxford: Oxford University Press.
- Lezak, MD, Howieson, D.B., y Loring, D.W. (2004). *Neuropsychological Assessment, 4<sup>a</sup> ed.* New York: Oxford University Press.
- Lim, W.S., Chong, M.S., y Sahadevan, S. (2007). Utility of the Clinical Dementia Rating in Asian Populations. *Clinical Medicine & Research*, 5 (1), 61-70.
- Llebaria, G., Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., Gironell, A. y Martínez-Corral, M. (2008). Cut-Off Score of the Mattis Dementia Rating Scale for Screening Dementia in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 23 (11), 1546–1550.
- Loewenstein, D.A., Acevedo, A., Small, B.J., Agron, J., Crocco, E., y Duara, R. (2009). Stability of different subtypes of mild cognitive impairment among the elderly over a 2- to 3-year follow-up period. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27 (5), 418-423.
- Lokvig, J. (2002). *Alzheimer's A to Z: Secrets to successful caregiving.* Santa Fe: Endless Circle Press.
- Lucas, J.A., Ivnik, R.J., Smith, G.E., Bohac, D.L., Tangalos, E.G., Kokmen, E., Graff-Radford, N.R., y Petersen, R.C. (1998). Normative Data for the Mattis Dementia Rating Scale. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20 (4), 536-547.
- Luis, C.A., Loewenstein, D. A., Acevedo, A., Barker, W.W., y Duara, R. (2003). Mild cognitive impairment. Directions for future research. *Neurology*, 61, 438-444.
- Lukatela, K., Cohen, R.A., Kessler, H., Jenkins, M.A., Stone, W.F., Gordon, N. y Kaplan, R.F. (2000). Dementia rating scale performance: a comparison of vascular and Alzheimer's dementia. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, 22 (4), 445-454.

- Lyness, S., Hernandez, I., Chui, H., y Teng, E. (2006). Performance of Spanish speakers on the Mattis Dementia Rating Scale (MDRS). *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21, 827-836.
- Mackin, R.S., y Arean, P.A. (2009). Incidence and documentation of cognitive impairment among older adults with severe mental illness in a community mental health setting. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17 (1), 75-82.
- Marson, D.C., Dymek, M.P., Duke, L.W., y Harrell, L.E. (1997). Subscale Validity of the Mattis Rating Scale Dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 12 (3), 269-275.
- Martinez-Lage, J., y Robles, B. (2001). *Alzheimer 2001: teoría y práctica*. Madrid: Aula Médica Ediciones.
- Martinez-Lage, J., y Torres, M. (2002). *Alzheimer 2002: teoría y práctica*. Madrid: Aula Médica Ediciones.
- Mattis, S. (1988). *Dementia Rating Scale: Professional Manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., y Stadlan, E. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services task force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 34, 939-944.
- Mehrotra, C., y Wagner, L. (2009). *Aging and Diversity - An Active Learning Experience*, 2<sup>a</sup> ed. New York: Routledge.
- Mezzich, J. (2004). The Complexity of Health and the Validity of Diagnosis. *7th International Conference on Philosophy, Psychiatry and Psychology: Time, Memory and History*. Heidelberg University. Alemania. Exposición sin editar.

- Miller, J.M. y Pliskin, N.H. (2006). The clinical utility of the Mattis Dementia Rating Scale in assessing cognitive decline in Alzheimer's disease. *International Journal of Neuroscience*, 116 (5), 613-27.
- Monsch, A., Bondi, M.W., Salmon, D.P., Butters, N., Thal, L.J., Hansen, L.A., Wiederholt, W.C., Cahn, D.A. y Klauber, M.R. (1995). Clinical Validity of the Mattis Dementia Rating Scale in Detecting Dementia of the Alzheimer Type: A Double Cross-Validation and Application to a Community-Dwelling Sample. *American Medical Association*, 52 (9), 899-904.
- Morris, R., y Ward, G. (2005). *The Cognitive of Planning*. New York: Psychology Press.
- Mulligan, M., Van der Linden, M., y Juillerat, A. (2003). *The Clinical Management of Early Alzheimer's Disease - A Handbook*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, Inc., Publishers.
- Muñoz, M. (2003). *Pac Psiquiatría 4*. México: Intersistemas, S.A.
- Nadler, J.D., Richardson, E.D., Malloy, P.F., Marran, M.E., y Hostetler, M.E. (1993). The ability of the Dementia Rating Scale to predict everyday functioning. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 8 (5), 449-460.
- Oscanoa, T. (2004). Evaluación de la prueba del reloj en el tamizaje de enfermedad de Alzheimer. *Anales de la Facultad de Medicina*, 65 (1), 42-48.
- Panza, F, D'Introno, A., Colacicco, A.M., Capurso, C., Del Parigi, A. Caselli, R.J., Pilotto, A. Argentieri, G., Scapicchio, P.L., Scafato, E., Capurso, A., y Solfrizzi, V. (2005). Current epidemiology of mild cognitive impairment and other predementia syndromes. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 633-644.
- Paul, R.H., Cohen, R.A., Moser, D., Ott, B.R., Zawacki, T., Gordon, N., Bell, S., y Stone, W. (2001). Performance on the Mattis Dementia Rating Scale in patients with vascular

dementia: relationships to neuroimaging findings. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 14 (1), 33-36.

Peña-Casanova, J. (1991). *Programa integrado de exploración neuropsicológica, "Test Barcelona" - Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas*. Barcelona: Masson.

Peña-Casanova, J. (1998). La exploración neurocognitiva formal. Técnicas e interpretación. En L. F. Pascual Millán, M. S. Barquero Jiménez y C. Carnero Pardo (Eds.), *I Curso de Neurología de la Conducta y Demencias. Noviembre 1998*. Madrid: Sanidad y Ediciones.

Peña-Casanova, J. (1999). *Las alteraciones psicológicas y del comportamiento en la Enfermedad de Alzheimer: Definición, descripción, guías de intervención y consejos*. Barcelona: Fundación "La Caixa".

Peña-Casanova, J. (2001). Las alteraciones psicológicas y del comportamiento en la demencia: Taller. En J. Lage, y A. Bayón (Eds.), *Alzheimer 2001: teoría y práctica* (pp. 199-222). Madrid: Aula Médica Ediciones.

Peña-Casanova, J. (2003). *Demencias: Protocolo de estudio y criterios diagnósticos para una medicina basada en la evidencia*. Barcelona: Temis Network.

Peña-Casanova, J., Monllau, A., y Gramunt-Fombuena, N. (2007). La psicometría de las demencias a debate. *Neurología*, 22, 301-311.

Perea, M. y Ardila, A. (2005). *Síndromes neuropsicológicos*. Salamanca: Amarú Ediciones.

Persad, C., Jones, J., Ashton-Miller, J., Alexander, N., y Giordani, B. (2008). Executive Function and Gait in Older Adults With Cognitive Impairment. *Journal of Gerontology: Medical Sciences*, 63A (12), 1350-1355.

- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., y Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303-308.
- Petersen, R.C. (2003). Mild cognitive impairment clinical trials. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2 (8), 646-653.
- Petersen, R.J. (2004). MCI as a useful clinical concept. *Geriatric Times*, 5 (1), 30-36.
- Petersen, R.C., y O'Brien, J. (2006). Mild cognitive impairment should be considered for DSM-IV. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 19, 147-154.
- Pinto, J.A. (2007). La enfermedad de Alzheimer y otras demencias: *Detección y cuidados en las personas mayores*. Madrid: Dirección General de Salud Pública y Alimentación.
- Porto, C.S., Fichman, H.C., Caramelli, P., Bahia, V.S., y Nitrini, R. (2003). Brazilian version of the Mattis dementia rating scale: diagnosis of mild dementia in Alzheimer's disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 61 (2B), 339-345.
- Proust-Lima, C., Amieva, H., Letenneur, L., Orgogozo, J. M., y Dartigues, J. F. (2008). Gender and Education Impact on Brain Aging: A General Cognitive Factor Approach. *Psychology and Aging*, 23 (3), 608-620.
- Ramos, F., y Fernández-Calvo, B. (2004). Las demencias seniles: Estrategias de intervención. En: S. Ballesteros (Ed.), *Gerontología y atención a la tercera edad* (pp. 133-163). Madrid: Editorial Universitas.
- Ramos, F., Fernández-Calvo, B., y Pérez, M. (2009). Las Demencias. En A. Belloch, B. Sandín y F. Ramos (Eds.), *Manual de Psicopatología, Edición Revisada* (pp. 619-643). Madrid: McGraw-Hill.

- Raz, N. (2005). *The Aging Brain Observed in Vivo - Differential Changes and Their Modifiers*. En R. Cabeza, L. Nyberg, y D. Park (Eds.), *Cognitive Neuroscience of Aging - Linking Cognitive and Cerebral Aging* (pp. 19-57). New York: Oxford University Press.
- Real Academia Española (1988). *Diccionario de la Lengua Española*. (pp.451). Madrid: Editorial Espasa-Calpe, S.A.
- Rilling, L.M., Lucas, J.A., Ivnik, R.J., Smith, G.E., Willis, F.B., Ferman, T.J., Petersen, R.C., y Graff-Radford, N.R. (2005). Mayo's older African American Normative Studies: Norms for the Mattis Dementia Rating Scale. *The Clinical Neuropsychologist*, 19, 229–242.
- Robles, A., del Ser, T., Alom, J., Peña-Casanova, J., y Grupo Asesor del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología (2002). Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*, 17 (1), 17-32.
- Russo, G. (2006). Utilidad del ACE en el Diagnóstico de los Síndromes Demenciales. *Archivos de Neurología, Neurociencia y Neuropsiquiatría*, 11 (2), 10-14.
- Salazar, G.C., y Villa, R.C. (2008) *Evaluación Neuropsicológica e intervención en demencias: la enfermedad de Alzheimer*. España: CAAP-Formación.
- Salthouse, T. (1996). Where in an ordered sequence of variables do independent age-related effects occur?. *Journals of Gerontology series B-Psychological Sciences and Social Sciences*, 51, 166-178.
- Salthouse, T. (2010). *Major Issues in Cognitive Aging*. New York: Oxford University Press.
- Samanta, M., Wilson, B.M., Santhi, K., Sampath, K. y Suresh, B. (2006). Alzheimer Disease and Its Management: A Review. *American Journal of Therapeutics*, 13 (6), 516-526.



- Schaie, K., y Willis, S. (2003). *Psicología de la edad adulta y la vejez, 5ª ed.* Madrid: Prentice Hall.
- Schmidt, K.S., Lieto, J.M., Kiryankova, E., y Salvucci, A. (2006). Construct and Concurrent Validity of the Dementia Rating Scale-2 Alternate Form. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28 (5), 646-654.
- Shand, B., y González, J. (2003). Deterioro cognitivo leve ¿Primer paso a la demencia?. *Cuadernos de Neurología*, XXVI, 64-70.
- Sheikh, J.I., y Yesavage, J. A. (1986). Geriatric depression scale (GDS). Recent evidence and development of a shorter version. En: T. L. Brink (Ed.), *Clinical gerontology: A guide to assessment and intervention* (pp. 165-173). New York: Haworth Press.
- Shulman, K. (2000). Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test?. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15, 548-561.
- Sliwinski, M., Lipton, R., Buschke, H., y Waslyshyn, C. (2003). Optimizing cognitive tests norms for detection. En: R.C. Petersen (Ed.), *Mild Cognitive Impairment. Aging to Alzheimer's Disease* (pp. 89-104). New York: Oxford University Press.
- Smith, G.E., Ivnik, R.J., Malec, J.F., Kokmen, E., Tangalos, E., Petersen, R.C., Clinic, M., y Minnesota, R. (1994). Psychometric properties of the Mattis Dementia Rating Scale. *Psychological Assessment*, 1 (2), 123-131.
- Smith, G.E., y Rush, B. (2006). Normal aging and mild cognitive impairment (pp. 27-55). En D. Attix, , y K.Welsh-Bohmer, (Eds.), *Geriatric Neuropsychology: Assessment and Intervention* (pp. 123-145). New York: The Guilford Press.
- Sossin, W., Lacaille, J.C., Castellucci, V., y Belleville, S. (2008). *Progress in Brain Research, Vol. 169, Essence of Memory*. Oxford: Elsevier.

- Spar, J., y Rue, A. (2006). *Clinical Manual of Geriatric Psychiatry*. Arlington: American Psychiatric Publishing.
- Springer, S., y Deutsch, G. (2001). *Cerebro Derecho/ Cerebro Izquierdo*. Barcelona: Ariel Neurociencia.
- Spreeen, O. y Satruss, E. (1998). *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary*. New York: Oxford University Press.
- Staff, P., y Mattis, S. (2002). *Dementia Rating Scale - 2™ DRS-2™ - Interpretive Report (DRS-2: IR™)*. Florida: Psychological Assessment Resources.
- Strutt, A.M., Ayanegui, I.G., y York, M.K. (2009). Spanish translation and normative data for the Dementia Rating Scale, second edition. *Alzheimer's and Dementia*, 5 (4), 451.
- Swets, J.A. (1979). ROC analysis applied to the evaluation of medical imaging techniques. *Investigate Radiology*, 14, 109-121.
- Swets, J.A. (1986). Form of empirical ROCs in discrimination and diagnostic tasks: implications for theory and measurement of performance. *Psych Bull*, 99, 181-198.
- Teipel, S.J., Bokde, A.L.W., Born, C., Meindl, T., Reiser, M., Möller, H.-J., y Hampel, H. (2007). Morphological substrate of face matching in healthy ageing and mild cognitive impairment: a combined MRI-fMRI study. *Brain*, 130 (7), 1745-1758.
- Teixeira, A., y Caramelli, P. (2006). Apatia na doença de Alzheimer, *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28, 238-41.
- Torres, A., Gómez-Gil, E., Vidal, A., Puig, O., Boget. T., y Salamero, M. (2006). Diferencias de género en las funciones cognitivas e influencia de las hormonas sexuales. *Actas Españolas de Psiquiatria*, 34 (6), 408-415.

- Trojano, L., y Conson, M. (2008). Visuospatial and visuoconstructive déficits. *Handbook of Clinical Neurology*, 88, 373-391
- Tschanz, T., Welsh-Bohmer, K., Lyketsos, C., Corcoran, C., y Green, C. (2006). Conversion to dementia from mild cognitive disorder: The Cache County Study. *Neurology*, 67, 229-234.
- Villareal, D. T., y Morris, J. C. (1998). The diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer Disease Review*, 3, 142-152.
- Vitaliano, P.P., Breen, A., Russo, J., Albert, M., Vitiello, M.V., y Prinz, P.N. (1984). The clinical utility of the Dementia Rating Scale for assessing Alzheimer patients. *Journal of Chronic Diseases*, 37, 743-753.
- von Bernhardt R. (2005). Mecanismos Neurobiológicos de la Enfermedad de Alzheimer. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 43 (2), 123-132.
- Wahlund, L-O, Erkinjuntti, T., y Gauthier, S. (2009). *Vascular Cognitive Impairment in Clinical Practice*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Welsh-Bohmer, K., y Warren, L. (2006). Neurodegenerative Dementias. En: D. Attix y K. Welsh-Bohmer (Eds.), *Geriatric Neuropsychology: Assessment and Intervention* (pp. 56-88). New York: The Guilford Press.
- Whitehouse, P.J., y Moody, H.R. (2006). Mild cognitive impairment: A 'hardening of the categories'? *Dementia*, 5 (1), 11-25.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund. L.O., Nordberg, A., Ckman, L.B., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., De Leon, M., Decarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., Jack, C., Jorm, A., Ritchie, K., Van Dui, C., Visser, P. y Petersen, R.C. (2004). Mild cognitive impairment-

beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256 (3), 240-246.

Wittig, F. (2004). Estructura narrativa en el discurso oral de adultos mayores. *Signos*, 37 (56), 91-101.

Woodard, J.L., Salthouse, T.A., Godsall, R.E. y Green, R.C. (1996). Confirmatory Factor Analysis of the Mattis Dementia Rating Scale in Patients With Alzheimer's Disease. *Psychological Assessment*, 8 (1), 85-91.

Yaffe, K., Petersen, R.C., Lindquist, K., Kramer, J., y Miller, B. (2006). Subtype of mild cognitive impairment and progression to dementia and death. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22 (4), 312-319.

Zamorano, A.P. (2009). *Memorias Implícita y Explícita: Disociaciones Conductuales y Electrofisiológicas en Jóvenes y Mayores con Alto Nivel Educativo*. Tesis Doctoral. Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), Madrid, España.

Zunzunegui, M., Alvarado, B., Béland, F., y Vissandjee, B. (2009). Explaining health differences between men and women in later life: A cross-city comparison in Latin America and the Caribbean. *Social Science & Medicine*, 68 (2), 235-242.