

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA  
FACULTAD DE PSICOLOGÍA**



**DPTO. DE PSICOLOGÍA BÁSICA, PSICOBIOLOGÍA Y METODOLOGÍA DE  
LAS CIENCIAS DEL COMPORTAMIENTO**

**TESIS DOCTORAL**

**ADAPTACIÓN DEL HOPKINS VERBAL LEARNING TEST  
REVISED CON CLAVES SEMÁNTICAS EN  
POBLACIÓN ESPAÑOLA**

**YINET ELIZABETH CUEVAS PÉREZ**

**Salamanca, 2023**

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA  
FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**DPTO. DE PSICOLOGÍA BÁSICA, PSICOBIOLOGÍA Y METODOLOGÍA DE  
LAS CIENCIAS DEL COMPORTAMIENTO**

**TESIS DOCTORAL**

**ADAPTACIÓN DEL HOPKINS VERBAL LEARNING TEST  
REVISED CON CLAVES SEMÁNTICAS EN  
POBLACIÓN ESPAÑOLA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**YINET ELIZABETH CUEVAS PÉREZ**

**Directores**

**Dr. Jesús Cacho Gutiérrez**

**Dra. M<sup>a</sup> Victoria Perea Bartolomé**

**Dra. Rosalía García García**

**Salamanca, 2023**



**D. JESÚS CACHO GUTIÉRREZ.** Dr. en Medicina y Cirugía. Especialista en Neurología. Ex Jefe de Servicio del Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Neurólogo Jefe de la Unidad de Demencias del Hospital de la Santísima Trinidad. Director Médico de la Clínica de Neurología y Memoria de Salamanca.

**D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> VICTORIA PEREA BARTOLOMÉ.** Dra. en Medicina. Especialista en Neurología. Catedrática de Neuropsicología. Directora del Máster Universitario en Neuropsicología. Área de Psicobiología. Dpto. de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca.

**D<sup>a</sup>. ROSALÍA GARCÍA GARCÍA.** Dra. en Psicología. Profesora Asociada. Área de Psicobiología. Dpto. de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca. Neuropsicóloga de la Unidad de Demencias del Hospital de la Santísima Trinidad. Neuropsicóloga de la Clínica de Neurología y Memoria de Salamanca.

**CERTIFICAN que:**

El presente trabajo titulado: “Adaptación del Hopkins Verbal Learning Test Revised con Claves Semánticas en población española”, realizado por D<sup>a</sup>. YINET ELIZABETH CUEVAS PÉREZ, se ha desarrollado bajo nuestra dirección y reúne los requisitos necesarios para optar al GRADO DE DOCTOR por la Universidad de Salamanca.

Salamanca, 12 de julio de 2023.

Fdo.: Jesús Cacho Gutiérrez



Fdo.: M<sup>a</sup> Victoria Perea Bartolomé

PEREA  
BARTOLOME  
MARIA VICTORIA  
- 05224753G

Firmado digitalmente por PEREA  
BARTOLOME MARIA VICTORIA -  
05224753G  
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES,  
serialNumber=IDCES-05224753G,  
givenName=MARIA VICTORIA,  
sn=PEREA BARTOLOME, cn=PEREA  
BARTOLOME MARIA VICTORIA -  
05224753G  
Fecha: 2023.07.12 14:41:28 +02'00'

Fdo.: Rosalía García García



## **AGRADECIMIENTOS**

Primeramente, le agradezco a Dios por estar presente cada día, y por situar en mi camino a las personas que forman parte de mi vida personal y profesional.

Agradezco profundamente a mis tres directores de Tesis. Al Dr. Jesús Cacho por su profesionalidad y dedicación en la enseñanza de clínica en el mundo de la Neurología, sobre todo en el ámbito de las Demencias. Por los datos de esta investigación, por su confianza y su apoyo.

A la Dra. M<sup>a</sup> Victoria Perea, por su profesionalidad, amabilidad y por estar pendiente de esta Tesis durante estos años.

A la Dra. Rosalía García, no existen suficientes palabras para expresar mi agradecimiento por todo lo que me ha aportado y enseñado. Por su empatía, entrega, apoyo y disponibilidad dentro y fuera del contexto profesional.

Agradezco a César, mi compañero en el trayecto de esta Tesis. Por el apoyo y por los años que hemos compartido persiguiendo el mismo objetivo.

Por otra parte, agradezco a mi querida familia. A mi padre Domingo, por todo lo que ha hecho por mí. A mis hijos Dylan y Larimar, mi motor de cada día. A mi marido y a mis hermanas por el apoyo emocional. Y a mis suegros por el cariño.

Gracias a Jorge, Andrea, Mamen, Mari, Cristina, Dolores y a Keila, por el aprecio y por estar presentes de una u otra manera en mi vida. Agradezco profundamente todo lo que me habéis aportado y lo que me seguís aportando para mi crecimiento personal y profesional.

¡Muchas gracias!

## Índice

Índice de Figuras .....	1
Índice de Tablas.....	3
Índice de Anexos .....	6
Abreviaturas.....	7
RESUMEN .....	9
ABSTRACT .....	10
JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.....	11
INTRODUCCIÓN.....	19
<b>PARTE I: MARCO TEÓRICO</b>	
<b>CAPÍTULO 1. ENVEJECIMIENTO NORMAL Y COGNICIÓN</b>	
1.1. Envejecimiento normal .....	29
1.2. Cognición en el envejecimiento normal.....	33
<b>CAPÍTULO 2. DETERIORO COGNITIVO LEVE Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</b>	
2.1. Concepto de Deterioro Cognitivo Leve.....	46
2.1.a. Criterios diagnósticos del Deterioro Cognitivo Leve.....	50
2.1.b. Neuropsicología del Deterioro Cognitivo Leve.....	57
2.2. Concepto de Enfermedad de Alzheimer.....	60
2.2.a. Criterios diagnósticos de la Enfermedad de Alzheimer.....	65
2.2.b. Neuropsicología de la Enfermedad de Alzheimer.....	76
<b>CAPÍTULO 3. MEMORIA</b>	
3.1. Concepto de Memoria.....	80
3.2. Clasificación de los tipos de memoria.....	82
3.2.1. Memoria a Corto Plazo.....	83
3.2.2. Memoria a Largo Plazo.....	84

3.2.a. Memoria Episódica.....	84
3.2.b. Memoria Semántica.....	85
3.3. Bases Neuroanatómicas de la Memoria Explícita Episódica.....	86

## **CAPÍTULO 4. TEST NEUROPSICOLÓGICOS PARA EVALUAR MEMORIA EXPLÍCITA Y EL HOPKINS VERBAL LEARNING TEST REVISED**

4.1. Pruebas neuropsicológicas para evaluar memoria explícita.....	89
4.1.a. Brief Visuospatial Memory Test-Revised.....	90
4.1.b. Figura compleja de Rey-Osterrieth.....	91
4.1.c. Escala de memoria de Wechsler-IV.....	92
4.1.d. Test de Aprendizaje Verbal España-Comlutense.....	93
4.2. El Hopkins Verbal Learning Test Revised.....	94
4.2.a. Antecedentes y descripción del HVLT-R .....	94

## **PARTE II: ESTUDIO EMPÍRICO**

### **CAPÍTULO 5. OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

5.1. Planteamiento del problema.....	99
5.2. Objetivos Generales.....	103
5.3. Objetivo Específicos e Hipótesis.....	103

### **CAPÍTULO 6. MÉTODOLÓGÍA**

6.1. Diseño.....	106
6.2. Descripción de variables.....	106
6.3. Participantes.....	107
6.3.1. Grupo de participantes sin trastorno neurocognitivo.....	108
6.3.2. Grupo de participantes con Deterioro Cognitivo Leve.....	109
6.3.3. Grupo de participantes con Enfermedad de Alzheimer Incipiente.....	110
6.4. Instrumentos de evaluación.....	112

6.4.1. Valoración y exploración neurológica.....	112
6.4.2. Evaluación neuropsicológica con test breves.....	112
6.4.2.a. Mini Mental State Examination (MMSE).....	112
6.4.2.b. Clock Drawing Test (CDT).....	113
6.4.2.c. Mini-Clock.....	114
6.4.3. Evaluación de las actividades de la vida diaria.....	114
6.4.3.a. Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia (IDDD).....	114
6.4.4. Evaluación de los aspectos emocionales.....	115
6.4.4.a. Neuropsychiatric Inventory (NPI).....	115
6.4.4.b Geriatric Depression Scale of 15 items.....	116
6.4.5. Evaluación de la memoria explícita.....	116
6.4.5.a. Versión adaptación del Hopkins Verbal Learning Test-Revised.....	116
6.4.6. Evaluación en demencia.....	117
6.4.6.a. Dementia Rating Scale - 2 (DRS-2).....	117
6.4.6.b. Clinical Dementia Rating (CDR).....	118
6.5. Procedimiento.....	118
6.6. Análisis estadístico.....	119

## **CAPÍTULO 7. RESULTADOS**

7.1. Búsqueda de Diferencias entre grupos.....	122
7.1.1. Datos descriptivos de los grupos.....	133
7.2. Cálculo de valores normativos.....	138
7.2.1. Cálculo de valores normativos en sujetos STN vs DCL.....	138
7.2.2. Cálculo de valores normativos en sujetos STN vs EAI.....	140
7.2.3. Cálculo de valores normativos en sujetos con DCL vs EAI.....	141

7.3. Fiabilidad de la versión adaptada del HVLTR.....	143
7.4. Efecto de la Edad, Nivel de Estudios y Género.....	145
<b>CAPÍTULO 8. DISCUSIÓN.....</b>	<b>156</b>
<b>CAPÍTULO 9. CONCLUSIONES.....</b>	<b>167</b>
9.1. Limitaciones del estudio.....	168
9.2. Líneas Futuras.....	169
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	171
ANEXOS.....	205

## Índice de Figuras

- Figura 1.** Evolución en España de la población de 65 y más años entre 1900-2068
- Figura 2.** índice de envejecimiento en España hasta el 2022
- Figura 3.** Comparación de la activación cerebral entre un adulto mayor y un adulto joven
- Figura 4.** Subtipos de DCL
- Figura 5.** Progresión del DCL
- Figura 6.** Imagen de Resonancia Magnética indicando la progresión a Demencia
- Figura 7.** Continuum del rendimiento cognitivo
- Figura 8.** Microfotografía de la corteza temporal de un paciente con EA
- Figura 9.** Criterios del DSM-V para diagnosticar demencia
- Figura 10.** Propuestas conceptuales del DSM-5
- Figura 11.** Clasificación de la memoria
- Figura 12.** Box Plot de la Puntuación del Recuerdo Libre Inmediato ensayo 1 de los grupos STN, DCL y EAI
- Figura 13.** Box Plot de la Puntuación del Recuerdo Libre Inmediato ensayo 2 de los grupos STN, DCL y EAI
- Figura 14.** Box Plot de la puntuación del Recuerdo Libre Inmediato ensayo 3 de los grupos STN, DCL y EAI
- Figura 15.** Box Plot de la puntuación Total del Recuerdo Libre Inmediato de los grupos STN, DCL y EAI
- Figura 16.** Box Plot de la puntuación del Recuerdo Libre Diferido de los grupos STN, DCL y EAI
- Figura 17.** Box Plot de la puntuación del Recuerdo con Claves Semánticas Inmediato de los grupos STN, DCL y EAI

**Figura 18.** Box Plot de la puntuación del Recuerdo con Claves Semánticas Diferido de los grupos STN, DCL y EAI

**Figura 19.** Box Plot de la puntuación del Reconocimiento de los grupos STN, DCL y EAI

**Figura 20.** Curva Roc de la adaptación del HVLT-R en participantes STN vs DCL

**Figura 21.** Curva Roc de la adaptación del HVLT-R en participantes STN vs EA

**Figura 22.** Curva Roc de la adaptación del HVLT-R en participantes DCL vs EA

## Índice de Tablas

- Tabla 1.** Paradigmas de la dinámica de la actividad neurocognitiva en los adultos mayores
- Tabla 2.** Clasificación de la atención
- Tabla 3.** Global Deterioration Scale
- Tabla 4.** Criterios diagnósticos de Deterioro Cognitivo Leve
- Tabla 5.** Características neuropsicológicas en el DCL
- Tabla 6.** Definiciones de EA propuestas por Dubois y cols. 2010
- Tabla 7.** Criterios diagnósticos NINCDS-ADRDA de enfermedad de Alzheimer
- Tabla 8.** Criterios NIA-AA para el diagnóstico de demencia por cualquier causa
- Tabla 9.** Criterios de la CIE-10 para el diagnóstico de demencia
- Tabla 10.** Criterios del DSM-IV y DSM-IV-TR para diagnosticar demencia
- Tabla 11.** Criterios Diagnóstico propuestos por Dubois y cols. 2007 para EA
- Tabla 12.** Criterios Diagnóstico propuestos por Dubois y cols. 2014 para EA
- Tabla 13.** Características neuropsicológicas de la EA
- Tabla13.** Base neuroanatómica según el tipo de memoria
- Tabla 14.** Datos sociodemográficos de los participantes
- Tabla 15.** Datos clínicos de los participantes
- Tabla 16.** Significación de las pruebas de Normalidad Kolmogorov-Smirnov, Kruskal-Wallis y la U de Mann Whitney
- Tabla 17.** Diferencias de medias y significación entre los grupos STN, DCL y EAI
- Tabla 18.** Puntuación Media y Desviación Típica de los grupos STN, DCL y EAI
- Tabla 19.** Análisis de las variables Rangos de edad, Sexo y Nivel de Estudios en los grupos STN, DCL y EAI

**Tabla 20.** Análisis de las puntuaciones de la adaptación del HVLT-R en relación con los Rangos de Edad

**Tabla 21.** Análisis de las puntuaciones de la adaptación del HVLT-R en relación con el Sexo

**Tabla 22.** Análisis de las puntuaciones de la adaptación del HVLT-R según el Nivel de Estudios

**Tabla 23.** Puntos de corte por índice de validez en la adaptación del HVLT-R para STN vs DCL

**Tabla 24.** Puntos de corte por índice de validez en la adaptación del HVLT-R para STN vs EAI

**Tabla 25.** Puntos de corte por índice de validez en la adaptación del HVLT-R para DCL vs EAI

**Tabla 26.** Puntos de corte y eficacia de la versión adaptada del HVLT-R en los grupos de participantes

**Tabla 27.** Correlaciones y fiabilidad de la adaptación del HVLT-R

**Tabla 28.** Efecto de la Edad, Sexo y Nivel de Estudios en el Recuerdo Libre Inmediato ensayo 1

**Tabla 29.** Efecto de la Edad, Sexo y Nivel de Estudios en el Recuerdo Libre Inmediato ensayo 2

**Tabla 30.** Efecto de la Edad, Sexo y Nivel de Estudios en el Recuerdo Libre Inmediato ensayo 3

**Tabla 31.** Efecto de la Edad, Sexo y Nivel de Estudios en la puntuación Total del Recuerdo Libre Inmediato

**Tabla 32.** Efecto de la Edad, Sexo y Nivel de Estudios en la puntuación del Recuerdo Libre Diferido

**Tabla 33.** Efecto de la Edad, Sexo y Nivel de Estudios en la puntuación del Recuerdo con Claves Semánticas Inmediato

**Tabla 34.** Efecto de la Edad, Sexo y Nivel de Estudios en la puntuación del Recuerdo con Claves Semánticas Diferido

**Tabla 35.** Efecto de la Edad, Sexo y Nivel de Estudios en la puntuación del Reconocimiento

**Tabla 36.** Efecto de la Edad, Sexo y Nivel de Estudios en los grupos de participantes

**Tabla 37.** Efecto de las puntuaciones del Total del Recuerdo Libre Inmediato en los grupos de participantes

**Tabla 38.** Efecto de las puntuaciones del Recuerdo Libre Diferido en los grupos de participantes

**Tabla 39.** Efecto de las puntuaciones del Recuerdo con Claves Semánticas Inmediato en los grupos de participantes

**Tabla 40.** Efecto de las puntuaciones del Recuerdo con Claves Semánticas Diferido en los grupos de participantes

**Tabla 41.** Efecto de las puntuaciones del Reconocimiento en los grupos de participantes

## **Índice de Anexos**

**Anexo 1.** Estudios que han utilizado el HVL<sub>T</sub> y el HVL<sub>T-R</sub>

**Anexo 2.** Plantilla de la versión adaptada del HVL<sub>T-R</sub>

## Abreviaturas

ABC	Área Bajo la Curva
ACVD	Actividades Complejas de la Vida Diaria
AVD	Actividades Vida Diaria
BVMT-R	Brief Visuospatial Memory Test -Resides
DCLa	Deterioro Cognitivo Leve amnésico
DCLam	Deterioro Cognitivo Leve amnésico multidominio
DCLna	Deterioro Cognitivo Leve no amnésico
DCL	Deterioro Cognitivo Leve
DSM-V	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5º edición
EA	Enfermedad de Alzheimer
EAI	Enfermedad de Alzheimer Incipiente
GDS	Escala Global de Demencia
HVLT-R	Hopkins Verbal Learning Test Revised
INE	Instituto Nacional de Estadística
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MCP	Memoria a corto plazo
MLP	Memoria a Largo Plazo
N. E.	Nivel de Estudios
NEDISA	Neurological Disorders in Salamanca
NIA	National Institute on Aging
NINCDS-	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke
ADRDA	and the Alzheimer's Disease and Related Disorder Association
OMS	Organización Mundial de la Salud
RLI1	Recuerdo Libre Inmediato ensayo 1

RLI2	Recuerdo Libre Inmediato ensayo 2
RLI3	Recuerdo Libre Inmediato ensayo 3
RLD	Recuerdo Inmediato Diferido
RCI	Recuerdo con Claves Inmediato
RCD	Recuerdo con Claves Diferido
Recon.	Reconocimiento
STN	Sujetos sin Trastorno Neurocognitivo
TRLI	Total del Recuerdo Libre Inmediato
TAVEC	Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense

## Resumen

**Introducción:** Actualmente existe la necesidad de disponer de test neuropsicológicos estandarizados para discriminar afectaciones cognitivas en el continuum del Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en la Enfermedad de Alzheimer Incipiente (EAI). **Objetivo:** La presente investigación de Tesis Doctoral tiene por objetivo analizar y proporcionar datos clínicos de una versión adaptación del Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R), que incorpora el recuerdo pautas semánticas inmediatas y diferidas, para evaluar un grupo de participantes sin trastorno neurocognitivo (STN), con DCL y en EAI, pertenecientes al estudio poblacional NEDISA. **Material y método:** La muestra está formada por 684 participantes, divididos en 333 STN ( $73.10 \pm 5.79$ ), 141 DCL ( $76.81 \pm 5.87$ ) y 210 EAI ( $77.71 \pm 6.19$ ). A los participantes se les aplicó el protocolo neuropsicológico del estudio NEDISA que incluye la evaluación de la memoria explícita episódica a través de la adaptación del HVLT-R. **Resultados:** Se obtuvieron diferencias altamente significativas con un tamaño del efecto elevado al analizar y comparar los grupos de participantes STN, DCL y EAI. Los índices de recuerdo con claves semánticas diferido y el recuerdo libre diferido mostraron los mayores tamaños del efecto (0.69), aunque, el recuerdo con claves semánticas diferido mostró las mejores ABC, con alta sensibilidad y especificidad y altos % de eficacia al comparar los grupos. El test reflejó alta fiabilidad (0.95). La edad mostró una influencia significativa en el rendimiento de todos los índices, el sexo mostró influencia significativa solo en reconocimiento y el nivel de estudios no presentó efecto significativo sobre los índices del test.

**Conclusiones:** Los índices de la versión adaptada del HVLT-R discriminan el rendimiento de los grupos STN, DCL y EAI, específicamente los índices con pautas semánticas y el recuerdo libre diferido.

**Palabras claves:** Hopkins Verbal Learning Test-Revised, memoria explícita episódica, claves semánticas, DCL, EAI.

## Abstract

**Introduction:** Currently, there is a need for standardized neuropsychological tests to discriminate cognitive affectations in the continuum of Mild Cognitive Impairment (MCI) and in Incipient Alzheimer's Disease (IAD). **Objective:** The objective of this Doctoral Thesis investigation is to analyze and provide clinical data from an adapted version of the Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLTR), which incorporates the recall of immediate and delayed semantic patterns, to evaluate a group of participants without neurocognitive disorder (STN), with MCI and in IAD, belonging to the NEDISA population study. **Material and method:** The sample is made up of 684 participants, divided into 333 STN ( $73.10 \pm 5.79$ ), 141 DCL ( $76.81 \pm 5.87$ ) and 210 IAD ( $77.71 \pm 6.19$ ). The neuropsychological protocol of the NEDISA study was applied to the participants, which includes the evaluation of explicit episodic memory through the adaptation of the HVLTR. **Results:** Highly significant differences with a large effect size were obtained when analyzing and comparing the groups of STN, DCL and IAD participants. Delayed semantic cued recall indices and delayed free recall showed the largest effect sizes (0.69), although delayed semantic cued recall showed the best AUC, with high sensitivity and specificity and high % efficacy when comparing groups. The test reflected high reliability (0.95). The recall indices with deferred semantic cues and delayed free recall showed the largest effect sizes (0.69). Age showed a significant influence on the performance of all the indices, gender showed a significant influence only in recognition, and educational level did not present a significant effect on the test indices. **Conclusions:** The indices of the adapted version of the HVLTR discriminate the performance of the STN, DCL and IAD groups, specifically the indices with semantic patterns and delayed free recall.

**Keywords:** Hopkins Verbal Learning Test-Revised, episodic explicit memory, semantic cues, MCI, IAD.

## **JUSTIFICACIÓN DEL TEMA**

## **JUSTIFICACIÓN DEL TEMA**

La población mundial envejece a un ritmo acelerado. En Europa, se estima que para el 2050 los ciudadanos mayores de 60 años representarán el 34% de la población mundial (OMS, 2019).

En España, el aumento de la esperanza de vida constituye un cambio importante en el envejecimiento de la población, sobre todo en mayores de 80 años. Actualmente, en nuestra población el 17% de la población tiene más de 64 años, y se prevé que aumente al 32% en 2050 (Ferrer y cols., 2014).

Debemos señalar que, el aumento del envejecimiento plantea numerosos problemas de naturaleza sanitaria y sociosanitaria a nivel mundial, lo que ha provocado el desarrollo de intervenciones para promover el bienestar de las personas que están en proceso de envejecimiento (Petretto y cols., 2016).

El envejecimiento se define como un proceso biológico normal que se caracteriza por una pérdida de tejido cerebral, por lo que ciertas capacidades cognitivas disminuyen y, en mayor o menor medida, su funcionalidad (Grandi y Tirapu, 2017; Ball y cols., 2021). Además, el envejecimiento integra cambios neurobiológicos a nivel físico y cognitivo (Moreno y cols., 2013; Zurique y cols., 2018; Juan y Adlard, 2019). Los cambios cognitivos asociados al envejecimiento normal son importantes para comprender el proceso de envejecimiento y diferenciarlo de las alteraciones patológicas asociadas al deterioro cognitivo y la demencia (Hadara y col., 2013).

Cabe destacar que, en el envejecimiento, existe una sucesión continuada de cambios biológicos ininterrumpidos. Desde el punto de vista de la cognición, existe un *continuum* ininterrumpido entre la vejez normal, el Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y la demencia (García-García-Patino, 2017).

Debemos tener en cuenta que, la demencia es un síndrome que involucra el declive de las funciones cognitivas como la memoria, el lenguaje, el pensamiento, la atención, el cálculo, entre otros, con alteración en la esfera psicoafectiva o emocional, cambios en la personalidad y en la habilidad de llevar a cabo actividades cotidianas (Zurique y cols., 2019).

En este sentido, es importante destacar que el número de personas con demencia está aumentando en todo el mundo, aunque, la incidencia en algunos países como el Reino Unido, Suecia, Holanda y Canadá ha disminuido, debido al control de los factores de riesgo modificables (Livington y cols., 2017).

En esta línea, los resultados del estudio realizado por Aguirre-Milachay y Alva-Díaz, (2018) en EE. UU., mostraron una reducción en la incidencia de demencia asociada a un mejor nivel de estudios y mayor control de factores de riesgo cardiovasculares como la diabetes.

Además, la prevalencia de la demencia ha aumentado el foco de la investigación hacia la identificación temprana, favoreciendo el desarrollo de medidas para prevenir el riesgo de desarrollarla (González-Martínez y cols., 2021). Asimismo, estas investigaciones están encaminadas a mejorar la atención a los adultos mayores y su calidad de vida (Carrascal y Solera, 2014).

Debemos señalar que, el tipo de demencia más común es la enfermedad de Alzheimer (EA), la cual suele ir precedida de un Deterioro Cognitivo Leve (DCL) (Livington y cols., 2017; Altuna-Azkargorta y Mendioroz-Iriarte, 2021). El diagnóstico del DCL y de la EA es de carácter clínico. Asimismo, y para ello, se utilizan pruebas complementarias tales como, una rigurosa y sistematizada valoración neuropsicológica junto a otros estudios complementarios, una bioquímica y pruebas de neuroimagen. En lo que a la valoración neuropsicológica refiere, el estudio de la memoria y del

aprendizaje verbal, son parte imprescindible en la evaluación neuropsicológica. La memoria es el principal dominio que se encuentra afectado en la EA incipiente (Verny y Duyckaerts, 2020). Además, la disminución de la memoria explícita episódica es reconocida como el síntoma central de la EA. Incluso, algunos estudios, como el de Custodio y cols. (2022), concluyeron que la mayoría de los pacientes con EA se desempeñan peor en las tareas de memoria explícita episódica verbal y visual, en comparación con otras demencias. Asimismo, se considera el deterioro de este tipo de memoria como el predictor más preciso en la conversión de DCL a EA temprana (Gainotti y cols., 2014; El-Haj y Antoine, 2018). En ese sentido, debemos destacar que la memoria semántica también se ve afectada (Buschke y cols., 1996).

Por otra parte, teniendo en cuenta la importancia de la categorización semánticamente en la EA, es preciso reseñar el trabajo de Buschke y cols. 1996. Estos autores concluyeron que el procesamiento semántico es un componente importante en la evaluación, ya que los pacientes con EA tienen dificultad con la memoria semántica en comparación con los pacientes que padecen otro tipo de demencia.

Siguiendo esa misma línea, Vogel y cols. (2007), replicaron el estudio anterior de Buschke y colaboradores, y obtuvieron como resultado una alta sensibilidad y especificidad de la prueba utilizada incorporando las claves semánticas para discriminar sujetos sanos de sujetos con EA.

Asimismo, otros autores concluyeron que en la EA existe un aprendizaje verbal en las tareas de memoria episódica, cuando la prueba se codifica de manera profunda utilizando las claves semánticas (Duque y cols., 2012).

En este sentido, queremos destacar la importancia de incorporar ítems con claves semánticas, ya que algunos estudios avalan la necesidad de una codificación más profunda para lograr mejores resultados de memoria ( Craik y Tulving, 1975). Además,

actualmente conocemos que agrupamiento semántico es una estrategia importante para codificar la información en las pruebas de memoria explícita episódica (Gaines y cols., 2006), y que la memoria semántica se muestra significativamente afectada en pacientes con DCL que presentan alto riesgo de desarrollar EA (Gainotti y cols., 2014).

En esta línea, García-García-Patino y cols. (2020) resaltaron la importancia de evaluar el recuerdo libre diferido y recuerdo con claves semánticas, por vía audioverbal, en las tareas de memoria explícita episódica, como una variable mnésica predictora de las Actividades Complejas de la Vida Diaria (ACVD) en pacientes con DCL amnésico multidominio (DCLam) y EA incipiente (EAI).

A diferencia de los estudios anteriores, en nuestro trabajo utilizaremos una adaptación del HVLТ-R, para evaluar la memoria explícita episódica y las claves semánticas por vía audioverbal. Resaltamos la importancia realizar una evaluación integral de la memoria teniendo en cuenta las claves semánticas, ya sea con pruebas visuales o audioverbales para conseguir una adecuada codificación y recuperación.

El trabajo original del HVLТ-R, no incorpora tareas para evaluar la evocación del recuerdo con pauta semántica. Estrictamente evalúa ítems de memoria explícita episódica de evocación libre a corto plazo, de forma diferida y, finalmente, una tarea de reconocimiento (Brandt, 1991; Benedict y cols., 1998; Brandt y Benedict, 2001; Xu y cols., 2014; Arango-Lasprilla y cols., 2015; Duff, 2016; Sawyer y col., 2016; Rivera y cols., 2019; Ryan y cols., 2020; Rodríguez-Lorenzana y col., 2020; Hammers y cols., 2021; Díaz-Santos y cols., 2021; Sáez-Atxukarro y col., 2021).

Entre las pruebas consideradas para evaluar la memoria explícita episódica audioverbal, destaca el California Verbal Learning Test (CVLT-II) (Delis y cols., 1987). En España, disponemos del Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) (Benedet y Alejandre, 2014), la versión adaptada y validada en español del CVLT-II.

El TAVEC incorpora además de un recuerdo libre a corto y a largo plazo, la evaluación del recuerdo facilitado con claves semánticas a corto y a largo plazo. Asimismo, es preciso reseñar que la prueba se compone de dos listas del supermercado, cada una compuesta por 16 palabras de cuatro categorías diferentes (herramientas, prendas de vestir, frutas y especias), compartidas en la lista A, y una lista B de interferencias. Sin embargo, la amplitud de la prueba limita su uso en muchas ocasiones tanto en la práctica clínica como en investigación.

Por este motivo, consideramos importante aportar una versión adaptada de la prueba HVLTR como una herramienta de utilidad clínica, fiable, breve y de fácil administración. Nuestra adaptación estará compuesta por ítems que evalúan la memoria explícita episódica audioverbal de evocación categorial (recuerdo con claves semánticas inmediatas y diferidas).

Atendiendo a la literatura científica consideramos que, para nuestra versión adaptada del HVLTR, es necesario evaluar las claves semánticas a corto plazo, inmediatamente después de los tres primeros ensayos de recuerdo libre a corto plazo, así como la facilitación en la forma diferida de la prueba.

Por tanto, la evaluar de la memoria con pruebas adaptadas a la población y en fases preclínicas de la EA, puede favorecer la detección temprana y el diagnóstico diferencial de la demencia (Montenegro-Peña y cols., 2012). Luego de nuestra adaptación, a continuación, aportaremos datos clínicos de la muestra de participantes sin trastorno neurocognitivo STN, con DCL y con EAI.

Debemos especificar que, para realizar nuestra versión adaptación, utilizaremos el HVLTR y no la versión original porque esta carece de un recuerdo diferido, siendo éste esencial para la evaluación del olvido anormal (Benedict y cols., 1998).

En resumen, esta investigación surge de la necesidad de utilizar escalas breves, de rápida aplicación y que puedan ser predictores y de utilidad clínica en el *continuum* entre sujetos STN, con DCL y con EAI.

En España, no contamos con datos clínicos de esta versión adaptada del HVLTR. Por este motivo, el objetivo de este estudio es aportar una versión adaptada del HVLTR para un grupo de participantes (STN, DCL y EAI), teniendo en cuenta las características sociodemográficas de la población española adulta del estudio poblacional Neurological Disorders in Salamanca (NEDISA) (Cacho y cols., 2011).

Para ello, en primer lugar, se expondrá el **Marco Teórico**, en donde se desarrollarán los aspectos más relevantes, constituido por los siguientes capítulos:

En el Capítulo 1: Envejecimiento normal y cognición. Llevamos a cabo una revisión del envejecimiento y el rendimiento cognitivo en la vejez normal.

En el Capítulo 2: Deterioro Cognitivo Leve y Enfermedad de Alzheimer. Definición del concepto de DCL, criterios diagnósticos del DCL, neuropsicología del DCL.

Definición de la EA, criterios diagnósticos, neuropsicología de la EA.

En el Capítulo 3: Memoria. Definición de memoria, abordaremos los distintos tipos de memoria, la memoria a corto y largo plazo, memoria episódica y semántica. Base neuroanatómica de la memoria explícita episódica.

En el capítulo 4: Test Neuropsicológicos para evaluar la memoria explícita. Prueba Hopkins Verbal Learning Test Revised. Llevamos a cabo una revisión de las pruebas neuropsicológicas que evalúan la memoria explícita episódica. Antecedentes y descripción del HVLTR, Fiabilidad, validez y aportaciones recientes.

En segundo lugar, se presentará la parte 2 del trabajo, el **Estudio Empírico** en el que se desarrollarán los objetivos, la metodología, los resultados, discusión y las

conclusiones del trabajo. El estudio empírico está constituido por los siguientes capítulos:

En el Capítulo 5: Objetivos e Hipótesis. Planteamos el problema, se presentan los objetivos e hipótesis del trabajo.

En el Capítulo 6: Metodología, se describen los pasos llevados a cabo para la realización de esta investigación, diseño, definición de variables, descripción de la muestra, instrumentos de evaluación y procedimiento utilizado así mismo la descripción del análisis estadístico que se va a utilizar.

En el Capítulo 7: Resultados, una vez analizados los datos, se exponen los resultados obtenidos en el trabajo.

En el Capítulo 8: Discusión, se expone la discusión de los resultados obtenidos en el presente trabajo, y lo comparamos con los hallazgos de otros autores en estudios previos.

En el Capítulo 9: Conclusiones. En este apartado se resumen las principales conclusiones, aportaciones, limitaciones del estudio, así como aspectos para tener en cuenta en investigaciones futuras.

# **INTRODUCCIÓN**

## INTRODUCCIÓN

El Envejecimiento, es un proceso en el que se producen una serie de cambios cognitivos que son fundamentales para la detección del DCL y la demencia (Clare, 2011). En general, durante el envejecimiento se puede apreciar un continuum de cambios biológicos ininterrumpidos (García-García-Patino, 2017). Por una parte, puede existir una involución senil que no conduce a demencia y, por otra, puede existir una modificación que conduce a demencia y donde predomina una neurodegeneración continuada (Toledano y cols., 2014).

En ese aspecto, debemos señalar que, tanto en el envejecimiento normal como patológico, es frecuente que aparezcan alteraciones cognitivas como pérdida de memoria, dificultad en la atención y en algunas funciones ejecutivas que pueden afectar la calidad de vida (Díaz y Pereiro, 2018).

Siguiendo la línea anterior, debemos reflejar que no todas las alteraciones de la memoria son patológicas. En ese sentido, Kral (1958), fue el primero en definir el concepto de *olvidos benignos de la senescencia*, caracterizado por la dificultad para recordar un episodio, que normalmente era recordado más tarde. Posteriormente, Kral (1962) propuso distinguir lo anterior de *olvidos malignos*, haciendo referencia a la incapacidad de la persona para recordar hechos recientes en el que aumentaba la desorientación.

Mas tarde, Crook y cols. (1986), incluyeron el término *deterioro de la memoria asociado a la edad*, caracterizado por un declive de la memoria en personas con 50 años o más, con una sensación subjetiva de pérdida de memoria, y que obtienen una puntuación de  $\pm 1$  DE por debajo de la media para adultos jóvenes en las pruebas que miden memoria (Dawe y Procter, 1992).

A continuación, Blackford y LaRue (1989), propusieron el término *alteración de la memoria consistente con la edad y olvido de la edad avanzada*, pero no como quejas subjetivas de pérdida de memoria, sino como criterio con evidencia de pruebas neuropsicológicas estandarizadas que registran la disminución del rendimiento de la memoria (Montenegro, 2015).

Asimismo, Levy (1994), introdujo el concepto de *declive cognitivo asociado a la edad*, caracterizado por la disminución de las funciones cognitivas expresada por la persona o un informante fiable.

Reisberg y cols. (1982) fueron los primeros en introducir el término *Deterioro Cognitivo Leve*, en la Global Deterioration Scale (GDS), con el objetivo de describir a los pacientes que se encontraban en la etapa intermedia entre el envejecimiento normal y demencia.

Posteriormente, el concepto de DCL planteado por Petersen y cols. (1997) ha sido el más aceptado en el ámbito científico. Dicho concepto surgió bajo la hipótesis de que un sujeto, en su declinar cognitivo hacia la demencia, pasa por un proceso en el que ya se observan cambios cognitivos claramente identificables, mediante una adecuada evaluación clínica y neuropsicológica (Vallejo y Palma, 2010).

En ese sentido, Petersen y cols. (1999), describieron los siguientes criterios para diagnosticar el DCL a) quejas de pérdida de memoria; b) un desempeño normal en las actividades de la vida diaria (AVD); c) una función cognitiva general normal; d) puntuación  $\leq 1.5$  DE por debajo de los criterios establecidos para su edad y educación, y e) no cumplir los criterios para la demencia.

El diagnóstico de DCL, muestra tasas significativamente mayores de conversión a EA y a otras demencias en comparación con personas cognitivamente sanas (Tremont y cols., 2010). Los criterios más utilizados para diagnosticar demencia son los del Manual

Diagnostico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5). En esta última edición el término de demencia ha sido sustituido por *Trastorno Neurocognitivo Mayor*, que incluye: a) la presencia de déficit cognitivo en al menos un dominio cognitivo; b) que esta alteración provoque un deterioro significativo en la independencia de las actividades de la vida diaria (American Psychiatric Association, 2014) (APA).

Debemos destacar que, en España, la prevalencia de demencia se sitúa entre el 0,05% en las personas entre 40 y 65 años y, el 39,2% en las personas de 90 años. Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), en el 2050, las cifras de prevalencia de demencia se acercarán a los dos millones (González-Martínez y col., 2021).

La EA, es la causa más conocida de demencia a nivel mundial (Livingston y col., 2017; Zurique y col., 2019). Los síntomas clínicos de la EA se caracterizan por alteración de la memoria episódica, en la atención, afeción de funciones del lenguaje y visuoespaciales, así como dificultades en la praxia, indicando la expansión del daño cortical desde las regiones perihipocampales hacia áreas asociativas posteriores (Custodio y col., 2022).

Existen dos etapas que anteceden a la EA: *etapa preclínica* (estadio asintomático), caracterizada por un proceso patológico que empieza años antes de la manifestación clínica de la enfermedad (Valls-Pedret, 2010; El-Haj y Antoine, 2018); y la *etapa prodrómica* (estadio sintomático), caracterizada por la aparición temprana de signos clínicos que afectan la memoria explícita episódica (Kirova y cols., 2015) (déficit en recuerdo libre inmediato y diferido que no mejora con claves semánticas), pero que no afectan las ACVD, y son insuficientes para el diagnóstico de demencia tipo EA (Allegri y col., 2011).

En esa línea, Dubois y cols. (2007), propusieron los nuevos criterios para el diagnóstico de EA prodrómica, centrándose en el deterioro temprano de la memoria

explícita episódica. Incluyeron la presencia de biomarcadores distintivos y fiables para predecir la conversión del DCL a la EA, a través de resonancia magnética funcional (RMf), neuroimagen molecular con tomografía por emisión de positrones (PET) y, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) de las proteínas  $\beta$  amiloide y tau.

Los criterios diagnósticos para la EA, según National Institute of Neurological and Communicative Disorders y la Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA), incluyen: a) demencia establecida por examen clínico y documentada mediante la prueba Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein, 1975), la escala de demencia de Blessed (Blessed y col., 1968), o alguna prueba similar; b) déficit en dos o más áreas de la cognición; c) deterioro progresivo de funciones cognitivas específicas como el lenguaje (afasia), las habilidades motoras (apraxia) y la percepción (agnosia); d) alteración de las actividades de la vida diaria y patrones de conducta alterados (Allegri y col., 2011).

McKahann y cols. (2011), plantearon una actualización de los criterios NINCDS-ADRDA a través del National Institute of Aging (NIA) y la Alzheimer's Association (AA) en Estados Unidos. Estos nuevos criterios NIA-AA, se encargan del diagnóstico de la EA y de otras demencias, asimismo, añadieron el diagnóstico del DCL (López-Álvarez y Agüera-Ortiz, 2015).

Por otra parte, es preciso reseñar que un adecuado diagnóstico neurológico se sustenta en una correcta evaluación neuropsicológica de múltiples dominios cognitivos.

En ese sentido, uno de los dominios más evaluado tanto en el envejecimiento normal como patológico es la memoria episódica. En ese sentido, Tulving (2002), la define como la capacidad de recordar eventos personales pasados, situados en el tiempo y en el espacio y, caracterizada por un proceso que incluye la codificación, almacenamiento y recuperación de información.

Relacionado con lo anterior, debemos señalar que la evaluación del aprendizaje verbal y de la memoria, se consideran un componente esencial en una batería neuropsicológica. Una adecuada evaluación se basa en utilizar los instrumentos apropiados que nos permiten detectar de forma eficaz y precoz los trastornos de memoria como signos iniciales y frecuentes en los síndromes demenciales.

El HVLTL-R (Benedict y cols., 1998), es una prueba que evalúa el aprendizaje y la memoria explícita por vía audioverbal. El HVLTL-R es un instrumento atractivo que proporciona una evaluación detallada, breve y de fácil administración. Es una herramienta clínica fiable y válida utilizada para detectar demencia y la disminución del rendimiento cognitivo en personas mayores (Ryan y cols., 2021).

La prueba HVLTL-R es la versión revisada del test HVLTL (Brands, 1991), siendo la versión revisada más completa porque proporciona un recuerdo libre diferido después de 20-25 minutos de haberse realizado los tres ensayos de recuerdo libre inmediato y, para finalizar, incorpora un ejercicio de reconocimiento. Sin embargo, el trabajo original del HVLTL, no incorpora tareas de recuerdo libre diferido.

Como se puede observar en lo expuesto anteriormente, las primeras versiones del HVLTL-R no incluyen la evaluación del recuerdo con claves semánticas inmediatas y diferidas (Cacho y cols., 2011; García-García-Patino y cols., 2020), por lo tanto, nuestro propósito en esta investigación es aportar una versión adaptada del HVLTL-R que contenga la pauta semántica y así evaluar de forma profunda la memoria explícita.

Por otro lado, debemos destacar que, el HVLTL-R ha sido utilizado y normalizado en varios países, ya que se considera un test adecuado para evaluar el aprendizaje verbal y la memoria explícita (Arango-Lasprilla y cols., 2015; Rivera y cols., 2019; Rodríguez-Lorenzana y cols., 2020; Sáez-Atxukarro y cols., 2021). Pero cabe destacar que, la

mayoría de estos estudios publicados con datos normativos son en muestras clínicas y no poblacionales.

Es preciso señalar que, en España contamos con el test TAVEC (Benedet y Alejandre, 2014), para evaluar la memoria explícita episódica, pero su aplicación es muy extensa, por lo que consideramos que su administración puede interferir con el factor fatiga del evaluado y del evaluador. Sin embargo, la adaptación de la prueba HVLTR sigue la misma línea del test TAVEC que incluye el recuerdo con claves semánticas inmediato y diferido, pero, proporciona una rápida y fácil aplicación y favoreciendo la prevención y detección del DCL y la EAI. Asimismo, el HVLTR pretende ser una herramienta práctica de utilidad clínica para el profesional de la Neuropsicología.

Debemos señalar que, no tenemos conocimiento de que exista una versión adaptada del HVLTR que incorpore el recuerdo con pauta semántica en población española, excepto dos estudios que han incorporado recuerdo con claves semánticas (Cacho y cols., 2011; García-García-Patino-2020). Por esta razón, nuestro objetivo principal es analizar y proporcionar datos clínicos de la versión adaptada del HVLTR que incorpora claves semánticas en población española, en tres grupos de participantes STN, DCL y EAI, utilizando los datos del estudio poblacional NEDISA (Cacho y cols., 2011).



# ***PARTE I. MARCO TEÓRICO***

---

**CAPITULO 1. ENVEJECIMIENTO NORMAL Y COGNITICIÓN**

**CAPÍTULO 2. DETERIORO COGNITIVO LEVE Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

**CAPÍTULO 3. MEMORIA EXPLÍCITA EPISÓDICA**

**CAPÍTULO 4. TEST NEUROPSICOLÓGICOS PARA EVALUAR MEMORIA EXPLÍCITA**

# **CAPÍTULO 1. ENVEJECIMIENTO NORMAL Y COGNICIÓN**

1.1. Envejecimiento normal

1.2. Cognición en el envejecimiento normal

### 1.1. Envejecimiento normal

El aumento de la esperanza de vida, y la tasa de envejecimiento a nivel mundial ha ido creciendo. Las personas en todo el mundo viven más (Ardila, 2012; Ferrer y cols., 2014; Petretto y cols., 2016; Juan y Adlard, 2019), y por primera vez en la historia, la mayoría de las personas pueden llegar a vivir sesenta años o más (OMS, 2019).

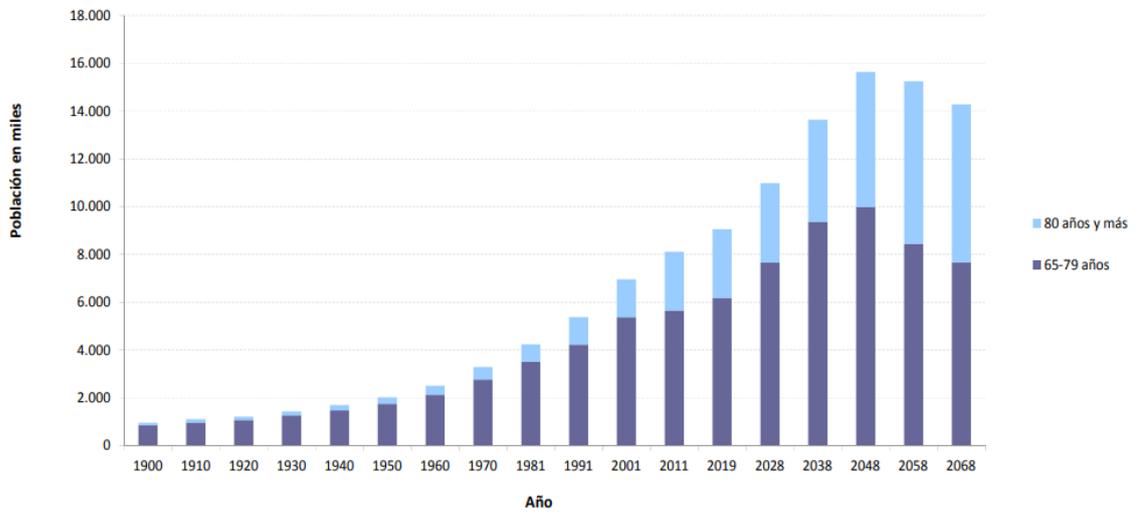
En esta línea, la OMS (2019) señaló que entre 2015 y 2050, la proporción de la población mundial mayor de 60 años se duplicará del 12% al 22%. En el año 2050, se espera que la población mundial de 60 años o más, incremente aproximadamente a 2 mil millones, frente a los 900 millones que se cesaron en el 2015. En el 2018 existían aproximadamente 125 millones de personas de la población mundial con 80 años o más.

En España, a finales del año 2019, los datos del INE han revelado la existencia de 9,057,193 personas mayores, un 19,3% sobre el total de la población (47,026,208). La edad media de la población se sitúa en 43,3 años, en comparación con 32,7 años en 1970. Según la proyección del INE, para el año 2068, podría haber más de 14 millones de personas mayores, un 29,4% más del total de la población. Como puede verse en la **Figura 1**, se prevé que, durante las décadas de los años 30 y 40 de este siglo, se registrarán los mayores incrementos de la población española (Pérez y cols., 2020).

En ese sentido, podemos destacar que, en España, entre 1999 y 2019, la esperanza de vida de los hombres ha aumentado de 75,4 a 80,9 años, y la de las mujeres de 82,3 a 86,2 años. Se proyecta que para el año 2035, la esperanza de vida podría ser de 83.2 años para los hombres y de 87.7 años para las mujeres (INE, 2020).

**Figura 1**

*Evolución en España de la población de 65 y más años entre 1900-2068.*



Nota. Los datos de 1900-2018 son reales y de 2028 a 2068 son proyecciones (Tomado de Pérez y cols., 2018).

Según el último reporte del INE del año 2022, en España, la esperanza de vida y el descenso de la mortalidad caracterizan un importante cambio en el envejecimiento de la población, con un crecimiento continuo del grupo de 65 años y más. Por este motivo, en la actualidad, la curva de envejecimiento continúa aumentando (**Figura 2**).

**Figura 2**

*índice de envejecimiento en España hasta el 2022*



En las últimas dos décadas, se han aportado distintas definiciones para establecer un concepto del envejecimiento. Entre ellas cabe destacar la definición de la OMS (2018), que considera al envejecimiento como la consecuencia de la acumulación de una gran variedad de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo, produciéndose un descenso gradual de las capacidades físicas y mentales, a la vez que un aumento del riesgo de enfermedades y finalmente la muerte.

Otros autores como Ballesteros (2009), define el envejecimiento como un proceso complejo que afecta a todos los individuos e influye en el procesamiento cognitivo y en la actividad cerebral.

Ardila (2012), describe el envejecimiento como una serie de cambios físicos, psicológicos y sociales asociados con cambios en todos los órganos.

En esta línea, Moreno y cols. (2013), consideran el envejecimiento como un proceso normal en el desarrollo del organismo, asociado a una serie de cambios neurobiológicos que producen alteraciones cognitivas con algunas funciones preservadas, deterioradas y facilitadas.

Asimismo, Grandi y Tirapu (2017), describen el envejecimiento normal, como una pérdida de tejido cerebral, tanto en peso como en volumen, donde ciertas capacidades cognitivas se verán mermadas y, en mayor o menor medida, su funcionalidad.

Juan y Adlard (2019), caracterizan al envejecimiento como una disminución constante en diversas funciones fisiológicas que resultan en deterioro físico y cognitivo.

De manera más específica, Díaz y Pereiro (2018), señalan que existen evidencias que respaldan la afectación cognitiva asociada a la edad como: 1) la reducción de volumen y adelgazamiento del córtex en diversas estructuras cerebrales, particularmente en los lóbulos frontales; 2) las alteraciones en la sustancia blanca de los haces que interconectan áreas del neocórtex; 3) los déficit funcionales, tanto en los patrones de

activación como en la conectividad funcional de las distintas redes cerebrales que sustentan una reducción de la diferenciación funcional, así como en la especificidad en distintas redes cerebrales en relación con las demandas de la tarea; o 4) las reducciones en la densidad sináptica y en la eficiencia de algunos neurotransmisores, particularmente dopamina y serotonina, con repercusión en los procesos cognitivos.

En ese sentido, Wisdom y cols. (2012) añaden que el envejecimiento normal está asociado con una serie de cambios fisiológicos y declinaciones neurológicas. Los hallazgos más comunes incluyen el agrandamiento de los ventrículos, surcos corticales y espacios subaracnoideo; atrofia macroscópica de los lóbulos corticales hipocampal y temporal; hiperintensidad en la sustancia blanca y en los ganglios basales, y arterioesclerosis.

Debemos señalar que, en el envejecimiento, a medida que las discapacidades se vuelven más notables, las alteraciones pueden seguir una dirección patológica, en lugar de características inevitables del proceso de envejecimiento fisiológico normal (Petersen et al., 2001; Petersen y cols., 2016).

En ese sentido, Harada y cols. (2013), plantearon que la afectación que existe en varias regiones neuroanatómicas en el envejecimiento normal produce cambios estructurales que no son idénticos en todas las regiones del cerebro. Por este motivo, en los adultos mayores, el volumen de la materia gris, más específicamente la corteza prefrontal, disminuye de tamaño, aunque, los cambios en la materia blanca son más prominentes que aquellos que acontecen en la materia gris.

Relacionado con lo anterior, es importante destacar que, el sistema nervioso central posee la habilidad de adaptarse a las modificaciones que surgen en la estructura y funcionamiento cerebral a la largo de la vida, dando respuesta a los cambios internos y externos (Moreno y cols., 2013).

Es preciso señalar que no todas las capacidades cognitivas disminuyen o se ven afectadas negativamente en el envejecimiento (Veríssimo y cols., 2021), ya que la adaptación cerebral favorece a las actividades de la vida diaria, que, a la vez, contribuye en una adecuada calidad de vida lograr así un envejecimiento saludable (Petretto y cols., 2016 y Carrasco-Peña y cols., 2018).

## **1.2. Cognición en el envejecimiento normal**

La expectativa de vida ha aumentado sustancialmente y, con ella se ha incrementado la importancia de comprender los cambios cognitivos relacionados con la edad.

Según Veríssimo y cols. (2021), en el envejecimiento, los adultos mayores muestran un peor desempeño en una variedad de tareas cognitivas, en comparación con los adultos más jóvenes. Durante el proceso de envejecimiento normal, se disminuyen ciertas capacidades cognitivas, como el razonamiento, la memoria, la velocidad de procesamiento (Ballesteros y cols., 2009), el lenguaje, las habilidades visuoespaciales y algunas capacidades de la función ejecutiva (Harada y cols., 2013).

Hartwigsen (2018), señala que, dentro del proceso cognitivo del envejecimiento, existen redes cognitivas que se caracterizan por una flexibilidad compensatoria y, que pueden incluir el reclutamiento de vías alternativas o el reclutamiento de regiones de dominio general. En su estudio, este autor concluye que, las funciones cognitivas específicas como la atención, la memoria de trabajo, el lenguaje, la cognición social y la resolución de problemas, están integradas en redes cerebrales que interactúan fuertemente y, a menudo se superponen parcialmente. Estas redes pueden ser compensadas por las funciones generales del dominio como el mantenimiento, la dirección de la atención, el control cognitivo, la supervisión de errores, así como los procesos de la memoria de trabajo a corto plazo, pero no al revés.

Por otra parte, en un meta-análisis realizado por Hoffman y Morcom (2018), utilizaron 47 estudios de neuroimagen funcional. Analizaron la activación cerebral en adultos jóvenes y adultos mayores en tareas de memoria semántica. El resultado del estudio mostró que las personas mayores obtuvieron menos activación en la red semántica típica del hemisferio izquierdo, sin embargo, se observó más activación en la región frontal derecha y parietal. Estos autores concluyen que, la activación cerebral en adultos mayores se desplaza a áreas posteriores lejos de las regiones neuralmente especializadas y, hacia áreas de tareas de dominios más generales. Asimismo, indican que las personas mayores utilizan recursos que le permite la flexibilidad cerebral para procesar los estímulos del dominio y, para compensar la subactivación de la red semántica central.

En esa misma línea, Grandi y Tirapu (2017), ponen de relieve cuatro modelos explicativos, sobre la dinámica de la actividad neurocognitiva en los adultos mayores:

- 1) El modelo de reducción de la asimetría hemisférica (Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults) (HAROLD) que plantea que durante la realización de tareas cognitivas, la actividad del córtex prefrontal en adultos mayores, presenta un patrón bilateral, mientras que, en el caso de los adultos jóvenes es asimétrica;
- 2) El modelo posterior-anterior (Posterior-Anterior Shift in Aging) (PASA), explica que el proceso de envejecimiento lleva consigo cambios en la actividad cerebral de las regiones anteriores y posteriores, donde el cerebro del anciano disminuye su actividad posterior desplazándola hacia regiones cerebrales anteriores;
- 3) Modelo de compensación basado en circuitos neurales (Compensation Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis) (CRUNCH), que establece una relación entre la sobreactivación cerebral y los niveles de complejidad de las tareas cognitivas, es decir, a mayor complejidad de las tareas, mayor cantidad de recursos cognitivos han de ser reclutados para el correcto desempeño

de un individuo; 4) Modelo de transición neural (Early to Late Shift in Aging) (ELSA), se relaciona con los procesos de codificación, almacenamiento y recuperación de la información. En este modelo los adultos mayores suelen mostrar cambios, tanto en la distribución espacial de las activaciones cerebrales como en la dinámica temporal de las mismas (Grandi y Tirapu, 2017; Díaz y Pereiro, 2018). Puede verse en la **Tabla 1**.

**Tabla 1**

*Paradigmas de la dinámica de la actividad neurocognitiva en los adultos mayores*

Modelos	Descripción
HAROLD	Activación bilateral cerebral.
PASA	Polarización neuronal anterior-posterior.
CRUNCH	Actividad cerebral según nivel de complejidad de la tarea.
ELSA	Cambios en la distribución espacial de las activaciones cerebrales.

*Nota.* Tomado de Grandi y Tirapu, 2017.

Por otra parte, en un estudio longitudinal realizado por Andersen y cols. (2021), analizaron 5,086 participantes de 592 familias longevas, en un período comprendido entre los años 2006-2017 con una media de 88.4 años. Obtuvieron como resultado que, las familias longevas presentaron un mejor rendimiento cognitivo en dominios como en el procesamiento psicomotor y en la memoria episódica. Además, señalan que la función cognitiva puede ser hereditaria, y los familiares pueden mostrar un mejor rendimiento, un deterioro más lento, menor riesgo de demencia y, menos cambios en el tamaño de los ventrículos.

Debemos descartar que, en el envejecimiento normal, algunas habilidades cognitivas, como el vocabulario, son resistentes e incluso pueden mejorar con la edad. Por otra parte, Harada y cols. (2013) señalan que existe una heterogeneidad significativa entre los adultos mayores en la tasa de disminución de algunas habilidades cognitivas como en el razonamiento conceptual, la memoria y la velocidad de procesamiento que disminuyen gradualmente con el tiempo.

No obstante, es preciso resaltar que, durante el proceso de envejecimiento normal, las funciones cognitivas presentan distintas manifestaciones que se explican a continuación:

*a) Atender o prestar atención*, se trata de focalizar selectivamente nuestra conciencia, filtrando o desechando información no deseada. No es una función uniforme, se trata de un proceso complejo en el cual pueden distinguirse diferentes variedades atencionales. La información entrante, puede exceder la capacidad del sistema nervioso para procesar en paralelo, por lo que es necesario un mecanismo neuronal, que regule y focalice seleccionando y organizando la información (Brusco, 2018).

En los adultos mayores, la atención sostenida disminuye. Con los cambios de la edad, la atención manifiesta un declive a la hora de detectar con exactitud señales que podrían interpretarse como una disminución progresiva en el grado de vigilancia, manifestada en tareas que requieran atención sostenida (Sánchez y Pérez, 2008). Puede verse en la **Tabla 2**.

**Tabla 2***Clasificación de la atención*

Tipos de atención	Descripción
Alerta	Es la capacidad de vigilancia que tiene el organismo para poder adaptarse y sobrevivir en un ambiente cambiante. Existen dos tipos: - <i>Alerta tónica</i> : es la capacidad de sobresalto, que se encarga del encendido cortical de manera involuntaria cuando existe un estímulo potencialmente agresor. - <i>Alerta fásica</i> : es la capacidad de activación que se encarga de prepararnos psicológicamente para la acción.
Atención selectiva	Es la capacidad que nos permite seleccionar voluntariamente e integrar estímulos específicos o imágenes mentales concretas.
Atención sostenida	Es la capacidad de concentración que nos permite mantener el foco de la atención, resistiendo el incremento de fatiga a pesar del esfuerzo y de las condiciones de interferencia y distractibilidad.
Atención dividida	Es la capacidad que nos permite alternar entre dos o más funciones.

Harada y cols. (2013), describen la atención como la capacidad de concentración y el enfoque en estímulos específicos. Además, señalan que, en el envejecimiento, la atención se ve afectada en las tareas más complejas tales como la atención selectiva y la dividida.

Pereiro y Juncos (2000), realizaron un estudio transversal con 80 adultos mayores sanos con el objetivo de evaluar el deterioro de la atención en el proceso normal de envejecimiento. Incluyeron participantes que no consumieron sustancias que afectasen a priori al normal funcionamiento cognitivo y lo dividieron por grupos de edad. Compararon el rendimiento de los adultos mayores con el de los adultos de mediana edad en distintas tareas atencionales. El resultado del estudio mostró que sujetos de mayor edad presentaron, de forma general, un peor rendimiento atencional, que los

adultos más jóvenes en todas las tareas y, concluyeron, que a partir de los 50 años se observa el inicio del deterioro en algunos procesos atencionales.

En esa línea, es importante señalar el modelo tripartido de Posner, el cual considera a la atención como un sistema orgánico complejo, compuesto de tres redes separadas anatómica y funcionalmente: la red ejecutiva o anterior, la red de orientación o posterior, y la red de vigilancia (Wikee y Martella, 2018). En ese sentido, Veríssimo y cols. (2021), realizaron un estudio utilizando la teoría de las redes atencionales de Posner con el objetivo de examinar los efectos del envejecimiento utilizando tareas de redes de alerta, orientación y atención ejecutiva. Utilizaron una muestra de 702 participantes entre 58 y 98 años. Los resultados revelaron que, mientras que la eficiencia de la red de alerta disminuye con la edad, la eficiencia inhibitoria de orientación y atención ejecutiva aumentó, al menos hasta mediados o finales de los 70 años. Estos autores concluyeron que, en el envejecimiento normal existen secciones de la red atencional que funcionan con eficiencia.

Asimismo, la Neurociencia Cognitiva, considera la atención como un componente central en el control del procesamiento cerebral (Wikee y Martella, 2018).

Por otra parte, en el envejecimiento normal, las quejas de pérdida de *memoria* son comunes. Los adultos mayores tienen peor rendimiento en pruebas de aprendizaje y memoria, en relación con los adultos más jóvenes. Además, los cambios en la memoria durante el envejecimiento se pueden relacionar con una disminución de la velocidad de procesamiento. Asimismo, en el envejecimiento normal, la memoria semántica y episódica muestra un declive en distintas etapas, la memoria episódica muestra un descenso durante toda la vida, mientras, que la memoria semántica muestra un declive al final de la vida (Harada y cols., 2013).

En un estudio poblacional realizado por Nyberg y cols. (2012), documentaron el buen funcionamiento y la conservación de la memoria en algunas personas mayores. Estos autores sostienen que la reserva cognitiva influye en las diferencias individuales, en las características cerebrales o en la forma en que las personas procesan las tareas, resultando favorable a que algunas personas se enfrenten mejor que otras patologías cerebrales y, por lo tanto, muestran un rendimiento de la memoria conservado.

Por otra parte, en el estudio transversal realizado por Flores y cols. (2020), analizaron 186 adultos mayores sanos, con una edad promedio de 61,14 años. El objetivo fue evaluar el declive cognitivo de las funciones de memoria y atención en el proceso de envejecimiento normal en diferentes edades. Obtuvieron como resultado que, el grupo de mayor edad presentó menor rendimiento en la realización de las tareas, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de edad, demostrando la existencia de una disminución de la memoria y de la atención conforme avanza la edad.

En el envejecimiento normal, el *lenguaje* no suele estar alterado. La capacidad de denominar objetos se muestra preservada, aunque, podría observarse confusión si existe un bajo nivel de estudios. Asimismo, el envejecimiento no afecta el lenguaje de forma global, sino generando asimetría en la comprensión, aumento del vocabulario (Martín-Aragoneses y Fernández-Blázquez, 2012). Además, no parece haber un impacto sobre la habilidad para definir palabras, reconocer la definición correcta entre alternativas planteadas, o reconocer y corregir frases aberrantes sintácticamente (Custodio y cols., 2012).

Adicionalmente, Harada y cols. (2013), señalan que la capacidad del lenguaje en general se mantiene intacta con el envejecimiento. La confrontación visual, o la

capacidad de ver un objeto común y denominarlo, sigue siendo casi el mismo hasta los 70 años, aunque, la fluidez verbal disminuye con el envejecimiento.

Asimismo, la comprensión del habla permanece en gran medida preservada en los adultos mayores, a pesar de los cambios neurofisiológicos significativos relacionados con la edad. Sin embargo, el rendimiento del lenguaje de los adultos mayores disminuye más rápidamente que el de los adultos jóvenes, sobre todo cuando las condiciones de escucha son desafiantes (Peelle y cols., 2010).

En ese sentido, Moscoso (2017), señala que el desempeño lingüístico está influenciado por los procesos de envejecimiento, y que esto se ven afectados y disminuyen con la edad, ya que las personas mayores son más lentas y menos precisas que las personas más jóvenes en el reconocimiento y en la producción de palabras.

En la investigación de Singh-Manoux y cols. (2012), realizaron un estudio de cohorte prospectivo, con una muestra de 10,308 participantes de 45 a 70 años, con el objetivo de estimar el declive cognitivo en el envejecimiento durante un periodo de 10 años. Los resultados mostraron que el rendimiento cognitivo disminuyó en las cinco categorías de edad, excepto el vocabulario. Esta disminución se reflejó de forma más rápida en las personas mayores.

Por otra parte, en el envejecimiento normal se ven afectados algunos dominios de la *función ejecutiva* (FE). Las FE, son habilidades de alto nivel que acontecen en el lóbulo frontal. Se desglosan en diferentes subcomponentes: inicio de la acción, inhibición, división de la atención, deducción y mantenimiento de una regla correcta, flexibilidad conceptual, generación de información, planificación y resolución de problemas, procesos estratégicos en la memoria episódica (Allain y cols., 2007).

Buckner y Fridland (2017) señalan la función ejecutiva como el procesamiento de información compleja, la planificación y el razonamiento.

En ese sentido, según la hipótesis del ejecutivo/frontal de Stuss (2008), en el envejecimiento normal, los lóbulos frontales experimentan varios cambios en comparación con otras regiones del cerebro. En este planteamiento, este autor describe cuatro categorías de habilidades frontales: control ejecutivo, autorregulación y toma de decisiones, energización y funciones metacognitivas.

En esta misma línea, Calso y col. (2016), señalan que durante el envejecimiento normal existe una disminución cognitiva en un conjunto de habilidades de la función ejecutiva como la flexibilidad, inhibición, planificación, fluidez verbal y toma de decisiones.

Otras investigaciones, demuestran que la formación de conceptos, la abstracción y la flexibilidad mental presentan un declive con la edad, especialmente después de los 70 años (Harada y cols., 2013).

Por otra parte, algunos estudios con RMf realizadas en el envejecimiento, señalan una disminución del volumen cerebral en las regiones prefrontales y alteración frontal de la sustancia gris y blanca cuando las personas mayores realizan actividades cognitivas complejas (Calso y cols., 2016).

Las evidencias de neuroimagen sugieren que, las FE dependen de regiones cerebrales que no están estrechamente vinculadas a demandas cognitivas específicas, sino, a una amplia gama de comportamientos, a través de un sistema de demanda múltiple, que consiste en regiones que muestran activación conjunta a través de múltiples solicitudes cognitivas (Camilleri y cols., 2018).

En el envejecimiento normal, la *velocidad de procesamiento* disminuye a medida que avanza la edad. Esta función cognitiva hace referencia al tiempo que tarda una persona para llevar a cabo una determinada tarea cognitiva (Fernández-Duque y Black, 2006; Suárez y cols., 2015).

Lord y cols. (2018) definen la velocidad de procesamiento como el intervalo de tiempo de reacción entre la presentación de un estímulo y el inicio de la respuesta muscular a ese estímulo. Esta respuesta se ralentiza a partir de la tercera década con una desaceleración marcada después de los 60 años. Además, a partir de esta edad, el tiempo de reacción es mayor cuando se presentan tareas más complejas. Asimismo, comienza una disminución paulatina de la atención selectiva y, esta disminución puede explicarse en gran parte por una disminución en la velocidad de procesamiento y el control inhibitorio (Introzzi y cols., 2020).

Andersen y cols. (2021) añaden que, en el envejecimiento normal, algunas funciones cognitivas que requieren velocidad, manipulación y procesamiento de información, muestran una disminución dentro del rango de la normalidad.

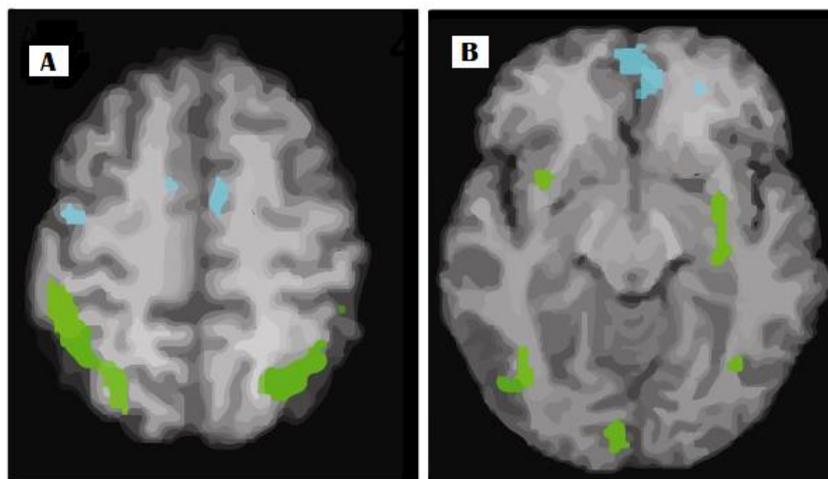
Por otra parte, las *habilidades visuoespaciales* hacen referencia a la capacidad de percibir y reconocer los objetos, es decir, implica la capacidad de entender el espacio en dos y tres dimensiones. Según Harada y cols. (2013), esta función cognitiva permanece intacta en el envejecimiento normal, sin embargo, este planteamiento contradice lo expuesto por Bondi y cols. (2008), donde señalan que, el adulto mayor presenta un descenso en la cognición espacial, no pudiendo visualizar un patrón complejo después de ver sus partes. Además, se evidencia un decremento en el ordenamiento de figuras, símbolos-dígitos y en la construcción con cubos en la prueba de Wechsler (Custodio y cols., 2012).

Asimismo, Drag y cols. (2016) realizaron un estudio transversal con 32 participantes que se dividieron en dos grupos, uno de 69 a 82 años y otro grupo de 20 a 35 años. El objetivo fue analizar el rendimiento de las habilidades visuoespaciales a través de una batería de pruebas neuropsicológicas, y registrar la activación cerebral a través de la RMf. Los resultados mostraron una reducción del rendimiento de las habilidades

visuoespaciales en el grupo de mayor edad, además, se reflejó una mayor activación en la corteza parietal supramarginal y en las regiones frontal y temporal, en comparación con el grupo de jóvenes que presentó una activación fronto-parietal. Estos autores señalan que, existe un modelo de compensación anterior-posterior en el envejecimiento normal. A pesar de que este trabajo es interesante, debemos destacar que utilizaron una muestra pequeña. Puede verse en la **Figura 3**.

### Figura 3

*Comparación de la activación cerebral entre un adulto mayor (B) y un adulto joven (A).*



*Nota.* El verde representa una mayor activación en los jóvenes y, el azul representa una mayor activación en los adultos mayores. Se muestra una activación fronto-parietal alterada en adultos mayores (Tomado de Drag y cols., 2016).

Por otra parte, el deterioro ocasionado por los procesos patológicos a lo largo de la vida, y con mayor susceptibilidad a diversas patologías propias de la edad avanzada, hacen difícil disociar los cambios enlazados al envejecimiento normal de aquellos relacionados con procesos patológicos (Moreno y cols., 2013). Debemos señalar que, la degeneración del correcto funcionamiento de los dominios cognitivos puede ser

provocada por enfermedades crónicas degenerativas, y no por un incremento de las patologías médicas que pueden aumentar con el envejecimiento (Castro-Suárez, 2018).

En ese sentido, los adultos mayores que presentan un envejecimiento patológico muestran una alta probabilidad de que progresen a una demencia, como la EA, a un ritmo considerablemente acelerado, en comparación con los ancianos sanos de la misma edad (Petersen y cols., 2001).

Asimismo, Harada y col. (2013) señalan una variabilidad significativa de cambios cognitivos relacionados con la edad de un adulto mayor a otro. Además, estos autores añaden que la variabilidad puede atribuirse a diferencias genéticas, a enfermedades médicas, a factores psicológicos y a déficits sensoriales como la visión y a la discapacidad auditiva, que pueden acelerar el deterioro cognitivo relacionado con la edad.

Finalmente, es preciso reseñar que autores como Juan y Adlard, 2019 consideran el envejecimiento como el mayor factor de riesgo para el desarrollo del DCL, enfermedades neurodegenerativas como la EA y otras demencias.

## **CAPÍTULO 2. DETERIORO COGNITIVO LEVE Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

### 2.1. Concepto de Deterioro Cognitivo Leve

2.1.a. Criterios diagnósticos del Deterioro Cognitivo Leve

2.1.b. Neuropsicología del Deterioro Cognitivo Leve

### 2.2. Concepto de Enfermedad de Alzheimer

2.2.a. Criterios diagnósticos de la Enfermedad de Alzheimer

2.2.b. Neuropsicología de la Enfermedad de Alzheimer

## 2.1. Concepto de Deterioro Cognitivo Leve

Al envejecer, algunos adultos mayores sufren una serie de pérdidas y declives en múltiples funciones cognitivas tales como dificultad para el recuerdo, en el aprendizaje, la concentración, en la toma de decisiones (Lebra y Menor, 2014; Wöbbeking-Sánchez, 2020).

En ese sentido, el deterioro cognitivo es considerado una entidad clínica en la que las funciones intelectuales están parcial o totalmente alteradas, pero la funcionalidad se encuentra preservada (Vega y cols., 2018).

En España, el deterioro cognitivo es un motivo de consulta frecuente en atención primaria. Vega y cols. (2018), realizaron un estudio transversal para analizar la prevalencia de deterioro cognitivo en 4, 624 participantes de 65 años o más, pertenecientes a cinco comunidades autónomas de España. Los resultados mostraron una alta prevalencia de deterioro cognitivo en la población, sobre todo en mujeres. Asimismo, observaron que el deterioro cognitivo incrementaba con la edad. En ese mismo sentido, en un estudio de revisión realizado por Xue y cols. (2018), analizaron 48 estudios sobre la prevalencia del DCL en personas envejecientes a partir de 60 años, pertenecientes a 22 provincias de China. En este análisis, los resultados mostraron una mayor prevalencia de DCL en las personas de mayor edad, de sexo femenino y que vivían en áreas rurales o en el oeste de China.

El DCL es un estado cognitivo que se sitúa entre el envejecimiento normal y la demencia. Las personas con DCL presentan tasas significativamente mayores de conversión a EA y a otras demencias en comparación con la población normal (Tremont y cols., 2010).

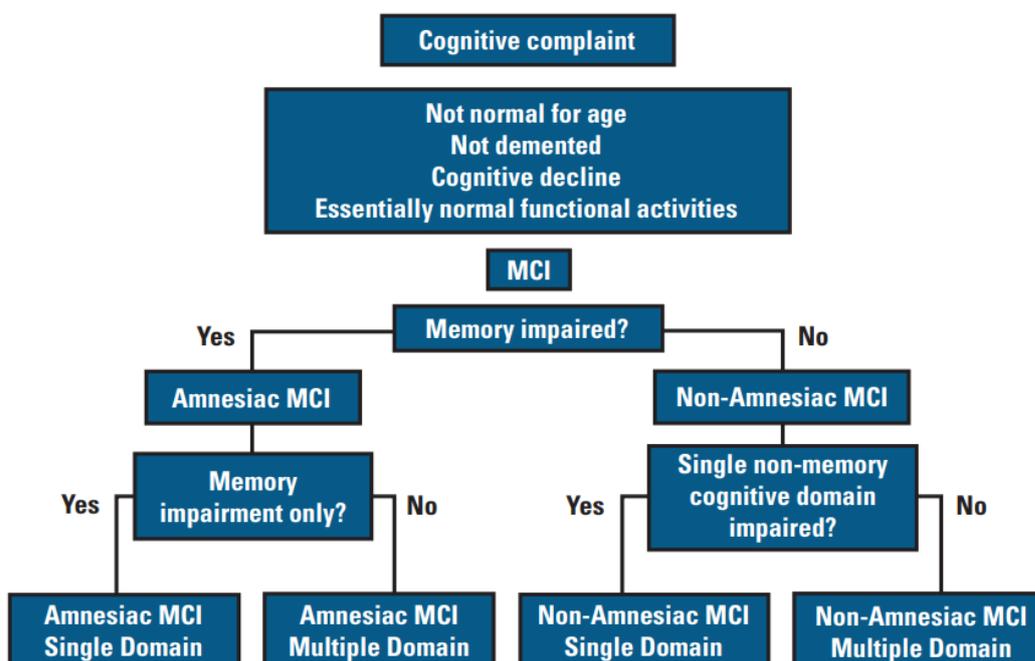
Por otra parte, el término DCL fue introducido por primera vez por Reisberg y cols. 1982, en la escala *Global Deterioration Scale* (GDS), con la finalidad de describir a los

pacientes que se encontraban en la etapa intermedia entre el envejecimiento normal y demencia. En ese sentido, aunque la definición del DCL ha evolucionado considerablemente con el tiempo, se ha conceptualizado como una etapa de transición entre el envejecimiento normal y la demencia (Bondi y cols., 2008; Petersen, 2016).

Una de las primeras definiciones del DCL, la realizaron Flicker y cols. 1991. Estos autores intentaron describir y delimitar de forma específica, un rango intermedio en la GDS para diagnosticar a individuos con riesgo de desarrollar demencia (Rosselli y Ardila, 2012).

Petersen y cols. (1997), describieron y caracterizaron el DCL como una condición clínica entre el envejecimiento normal y la EA. Los pacientes con DCL experimentan una pérdida de memoria superior a lo esperado para la edad, mostrando un rendimiento < a 1.5 DE respecto al grupo de la misma edad y nivel de estudios, sin embargo, no cumplen con los criterios para EA clínicamente probable.

Posteriormente, Petersen y cols. (1999) definieron el DCL haciendo referencia únicamente a la evaluación de la memoria episódica, asignando al DCL una clasificación de naturaleza amnésica, sin embargo, esta descripción fue modificada, cuando propusieron los subtipos de DCL. Puede verse en la **Figura 4**.

**Figura 4***Subtipos de Deterioro Cognitivo Leve*

Nota. Tomado de Petersen, 2016.

En esa línea, el DCL fue clasificado en dos subtipos: DCL amnésico (DCLa), definido como un síndrome único, en el que el individuo muestra quejas subjetivas de memoria, confirmadas por un informante fiable, déficits objetivos en las pruebas de memoria episódica, sin deterioro en las actividades de la vida diaria y, sin presencia de demencia y DCL no-amnésico (DCLna), cuando la memoria se encuentra relativamente preservada, pero, existe deterioro en otros dominios cognitivos, como el lenguaje, función ejecutiva o habilidades visoespaciales (Petersen y Negash, 2008).

En este sentido, numerosos estudios han utilizado la clasificación del DCL de Petersen y Negash, para analizar la implicación y la prevalencia del DCL a desarrollar demencia (Sanford, 2017; Oltra-Cucarella y cols., 2018; González-Martínez y col., 2021).

Por otra parte, debemos destacar que el concepto de DCL se ha ido diversificando gradualmente, surgiendo diferentes clasificaciones según sus características cognitivas, presentación clínica, y etiología probable (Díaz-Mardomingo, 2017). Por este motivo, conforme avanzan las investigaciones sobre el DCL, otros autores como Sanford (2017) señala el DCL como una disminución de la capacidad de aprender nueva información, o recordar información almacenada, donde podrían verse afectados seis dominios cognitivos (aprendizaje y memoria, funcionamiento social, lenguaje, función visuoespacial, atención compleja o funcionamiento ejecutivo). Asimismo, se considera el DCL como una etapa prodrómica de la neurodegeneración que supone un nivel de alto riesgo de cambio cognitivo (Apostolo y cols., 2015; Zhuang cols., 2019).

Otra definición la plantearon Dunne y cols. (2021), señalando el DCL como un síndrome clínico heterogéneo que refleja un cambio en la función cognitiva y déficits en las pruebas neuropsicológicas, pero actividades de la vida diaria relativamente intactas.

Debemos reseñar que, con el aumento de la incidencia y de la prevalencia de la demencia, se han incrementado las investigaciones para la identificación temprana de personas con un riesgo elevado de desarrollar demencia. Por este motivo, el DCL es el indicador más utilizado en las investigaciones desde hace años para predecir demencia (González-Martínez y cols., 2021).

En este sentido, Lombardi y cols. (2020) añaden que las personas con DCLa presentan más probabilidad de desarrollar demencia tipo Alzheimer, presentando una tasa anual de aproximadamente del 10% al 15% de los casos por año, en comparación con las tasas de incidencia de la EA que muestran del 1% al 2% por año.

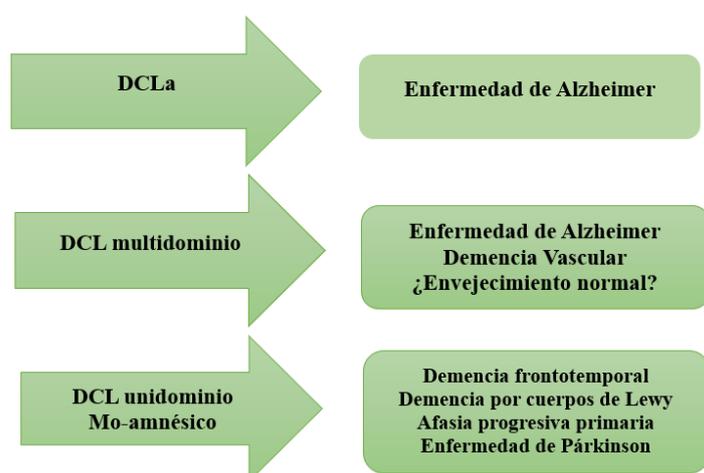
Por otra parte, Pucha y Tremont (2016), realizaron un estudio transversal donde incluyeron 71 participantes con DCLn y 99 con DCLa. Los resultados mostraron que los DCLa obtuvieron mejor desempeño en los dominios cognitivos de atención,

velocidad de procesamiento y en el funcionamiento ejecutivo, asimismo predijo una buena independencia en las AIVD, sin embargo, el DCLna mostraron peor desempeño en dichos dominios.

Es preciso señalar que, la aparición del DCL no solo se debe a alteraciones en la edad avanzada o por demencia. Existen otras posibles causas o factores de riesgos tales como la depresión, accidentes o procesos cerebro-vasculares, alcoholismo, traumatismo cerebral, cirugía cerebral, entre otras (Montenegro y cols., 2012).

### Figura 5

#### *Progresión del DCL*



Nota. Tomado de Petersen y cols., 2001.

#### **2.1.a. Criterios diagnósticos del Deterioro Cognitivo Leve**

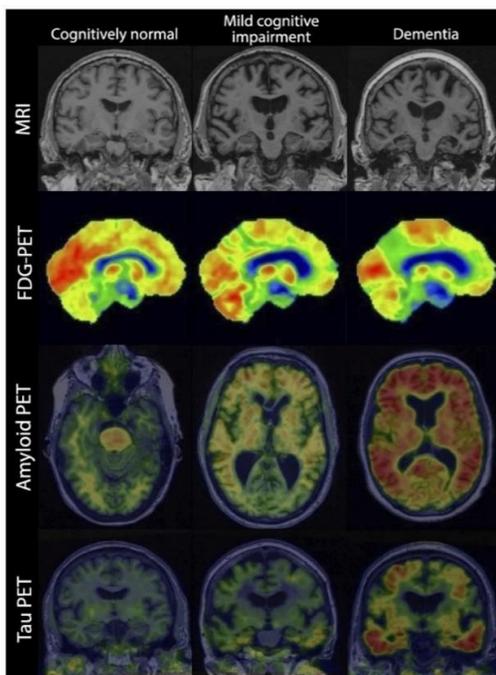
La necesidad de identificar las alteraciones cognitivas durante el envejecimiento, ha originado el desarrollo y la mejora constante de los criterios diagnósticos para identificar a las personas con un riesgo elevado de desarrollar demencia (González-Martínez y cols., 2021). Los criterios diagnósticos, permiten discriminar a las personas con un envejecimiento normal de aquellas que presentan un envejecimiento patológico.

En ese sentido, diagnosticar el DCL puede ser difícil, partiendo de una alteración cognitiva como el olvido, ya que guarda relación con el envejecimiento normal. Generalmente, se realiza después de una exploración clínica por parte del especialista en neurología (Sanford, 2017), y, adicionalmente, se efectúa una evaluación neuropsicológica integral que implica la valoración de uno o más dominios cognitivos, permitiendo caracterizar de forma sensible las alteraciones cognitivas, especialmente si existe DCL (Weinstein et al., 2021).

En relación con lo anterior, debemos resaltar que existen pruebas complementarias como las técnicas de neuroimagen cerebral que permiten al profesional conocer la estructura neuroanatómica del cerebro y contribuyen a detectar una posible demencia temprana. Asimismo, pueden corroborar un diagnóstico cuando este es incierto y existe sospecha de EA o de otra afectación neurológica (Pink y cols., 2018).

### Figura 6

*Imagen de Resonancia Magnética indicando la progresión a Demencia*



Nota. Tomado de Petersen, 2016.

Dunne y cols. (2021), consideran que el diagnóstico del DCL depende de las pruebas cognitivas que se utilicen y de la manifestación del deterioro en las AVD. Asimismo, dependerá de la sensibilidad y especificidad de los test utilizados, las normas de la población y las estimaciones del funcionamiento cognitivo premórbido.

Algunos investigadores señalan que, el DCL puede diagnosticarse a través de pruebas de cribado con alta sensibilidad y especificidad (Brown y cols., 2017; Garbóczy y cols., 2020; Barulli y cols., 2021; Jia y cols., 2021). Sin embargo, consideramos importante la aplicación de una batería neuropsicológica que evalúe de forma rigurosa múltiples dominios cognitivos para complementar el diagnóstico clínico de la exploración neurológica.

Lombardi y cols. (2020) realizaron una revisión analizando 33 estudios formados por 3,935 participantes con DCL. Utilizaron la RMF como única prueba para detectar la conversión del DCL en EA. Los resultados mostraron que un tercio de los participantes se convirtieron en EA, y, los demás, no desarrollaron ningún tipo de demencia. Estos investigadores concluyeron que, aplicar solo la RMF como única prueba de evaluación, no es rigurosamente conveniente para identificar a las personas con DCL que desarrollarán demencia tipo Alzheimer.

Referente a lo anterior, debemos señalar que, la neuroimagen no debe reemplazar una evaluación clínica y detallada. Por lo tanto, el diagnóstico del DCL no solo debe basarse en una única prueba de neuroimagen ya que esta debe ser complementaria. Aunque esta técnica puede aportar una idea de la presencia, ausencia o grado de lesión neuronal (Dunne y cols., 2021), no resulta efectiva para ser utilizada como prueba independiente para el diagnóstico temprano de la EA (Lombardi y cols., 2020).

Para el diagnóstico del DCL, se han desarrollado múltiples sistemas de clasificación, favoreciendo la variabilidad y el proceso de detección del deterioro cognitivo temprano (Weinstein y cols., 2021).

Por otra parte, debemos resaltar que Reisberg y cols. (1982), fueron los primeros en desarrollar una clasificación para detectar DCL. Estos autores desarrollaron la *Escala GDS*, con la intención de reflejar la evolución cognición, las funciones cotidianas de la persona y, los clasifica en siete grados de deterioro cognitivo. Puede verse en la **Tabla 3**.

**Tabla 3**

*Global Deterioration Scale (GDS) (Reisberg y cols., 1982).*

	<b>GDS</b>	<b>Grado clínico</b>
<b>1</b>	Sin pérdida cognitiva.	No Deterioro Cognitivo
<b>2</b>	Quejas subjetivas de pérdida de memoria. Olvidos. No se evidencia perdida objetiva en la entrevista clínica.	Deterioro Cognitivo muy Leve
<b>3</b>	Alteración sutil de la memoria (recordar palabras, nombres y retener información) u otras funciones, corroborada por terceros.	Deterioro Cognitivo Leve
<b>4</b>	Se evidencia un déficit claro en la entrevista clínica, manifestándose en varias funciones cognitivas. Olvidos en hechos cotidianos, dificultad en la planificación de viajes, finanzas o AVD complejas.	Deterioro Cognitivo Moderado
<b>5</b>	Incapaz de recordar dirección, teléfono, nombres de familiares. Desorientación en tiempo o lugar. Necesita asistencia en AVD instrumentales, no en el aseo ni en la comida, pero sí para elegir su ropa adecuada.	Deterioro Cognitivo Moderado Severo
<b>6</b>	Desorientación temporo-espacial. Incapacidad para recordar situaciones o eventos de su vida actual. Cambios de personalidad y afectividad. Ritmo del sueño alterado. Necesitan ayuda en las AVD básicas.	Deterioro Cognitivo Severo
<b>7</b>	Pérdida progresiva de la capacidad verbal (limitada a 1-6 palabras). Dependencia completa en higiene personal y alimentación. Incontinencia. Pérdida progresiva de la capacidad motora.	Deterioro Cognitivo muy Severo

Posteriormente, Petersen y cols. (1997), proporcionaron los primeros criterios para detectar DCL, formados por los siguientes indicadores: a) quejas de memoria; b) un desempeño normal de las actividades de la vida diaria; c) una función cognitiva general normal; d) una memoria anormal para la edad, y e) no cumplir los criterios para la demencia. Sin embargo, estos criterios fueron modificados y Petersen y cols. (1999), introdujeron otros rasgos como pérdida de memoria confirmada por un informador, no solo por el paciente, además, utilizaron la puntuación de desviación estándar (DE)  $\leq 1.5$ , por debajo de la media. Asimismo, aportaron aspectos más específicos para el diagnóstico del DCLa a través de la subdivisión (DCLa y DCLna) (**Tabla 4**).

**Tabla 4**

*Criterios diagnósticos de Deterioro Cognitivo Leve amnésico*

Criterios del DCLa
1. Quejas de fallos de memoria, preferiblemente corroboradas por un informador fiable.
2. Rendimiento cognitivo general normal.
3. Evidencia objetiva de defectos de memoria inferior a 1,5 desviaciones estándar en relación con la media de su edad.
4. Ausencia de defectos funcionales relevantes en actividades de la vida diaria.
5. Ausencia de criterios diagnósticos de demencia.

Nota. Tomado de Petersen y cols. 1999.

Después de la primera clasificación del DCL por Petersen y cols. 1999, se han propuesto o modificado varios criterios.

El *International Working Group on Mild Cognitive Impairment* (Petersen y cols., 2001), en su clasificación incluyen: 1) problemas de memoria, particularmente si son corroborados por un informante; 2) déficit de memoria objetivado mediante evaluación neuropsicológica (1,5 desviaciones estándar (DE) por debajo de lo esperado para edad y

escolaridad); 3) preservación de la función cognitiva general; 4) conservación de las actividades de la vida diaria; y, 5) ausencia de demencia.

Los criterios planteados por el *National Institute on Aging y la Alzheimer's Association (NIA-AA)* (2011), caracteriza al DCL como un síndrome definido por criterios clínicos, cognitivos y funcionales que incluyen: 1) evidencia de una preocupación con respecto al cambio en la cognición; 2) evidencia objetiva de deterioro leve en uno o más dominios cognitivos (de 1 a 1.5 DE) por debajo de la media; 3) preservación relativa de la independencia funcional; y 4) sin demencia (Custodio y cols., 2012)

En el 2014, el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5<sup>ta</sup>. Edición (DSM-5)*, presenta unos criterios parecidos a los criterios de NIA-AA y, denomina el DCL como Trastorno Neurocognitivo Leve. Propone los siguientes criterios: A) Evidencias de un declive cognitivo moderado comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos como atención, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social y mostrado de 1 a 2 DE por debajo de la media. Se fundamentada en: 1- preocupación del propio individuo comunicado por un informante que lo conoce, haciendo referencia a un declive significativo en una función cognitiva. 2- Un deterioro modesto del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa. B) Los déficits cognitivos no interfieren en la capacidad de independencia en la actividades básicas y complejas de la vida diaria. C) Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional. D) Los déficits cognitivos no se explican por un trastorno mental (depresión, esquizofrenia, otros).

Pérez y cols. (2017), realizaron un estudio longitudinal compuesto por 4,580 individuos sin demencia, de 55 años o más. El objetivo fue analizar la prevalencia y la tasa de conversión de DCL a demencia a través de los criterios planteados por Petersen y cols. 1999, y los criterios del DSM-5. Los resultados mostraron que, el 2,7% de los individuos no cumplió con los criterios de Petersen y cols. pero cumplió con los criterios del DSM-5, en cambio, el 6,4% cumplió con los criterios de Petersen y cols., pero no con los criterios DSM-5. En sus conclusiones, manifestaron las limitaciones en la relación diagnóstica de ambos criterios, existiendo discrepancia entre ellos. Se observó una superposición de ambos criterios de 0,6%.

El grupo de trabajo del *European Consortium on Alzheimer`s Disease (EADC)* (2006), realizaron una evaluación crítica del concepto del DCL, y propusieron tres procedimientos que se debe valorar para el diagnóstico para el diagnóstico: 1) El DCL debe cumplir con uno o más de los siguientes aspectos: a) quejas cognitivas procedentes del paciente y/o de un familiar; b) el sujeto y/o el informador refieren un declive en el funcionamiento; c) se evidencia un alteración cognitiva a través de la evaluación clínica, ya sea deterioro de la memoria y/o de otro dominio cognitivo; d) el deterioro cognitivo no tiene presenta repercusiones graves en las principales tareas de vida diaria, aunque el paciente puede referir dificultades concernientes a las ACVD; e) ausencia de demencia. 2) Debe identificarse el subtipo de DCL ya sea amnésico o no amnésico, unidominio o multidominio, por último, 3) Debe ser identificado el subtipo etiopatogénico (Frederiksen y cols., 2021).

Según la OMS (2022), entre los factores de riesgos no modificables en demencia figuran los polimorfismos genéticos, la edad, el sexo, la raza o etnicidad y los antecedentes familiares. Sin embargo, la edad se considera el principal factor de riesgo en el deterioro cognitivo.

Existen otros factores de riesgos a tener en cuenta, contiguo a los criterios de diagnósticos del DCL, como los niveles altos de síntomas depresivos, prolongación del sueño, malnutrición y disminución en la velocidad de la marcha. Estos indicadores pueden asociarse con deterioro cognitivo en personas de más de 60 años (Rendón-Torres y cols., 2021).

Es importante destacar que, los intentos por categorizar el DCL han aportado múltiples aprendizajes sobre la evolución de las funciones cognitivas en los adultos mayores, por lo tanto, existen innumerables factores o variables que pueden afectar su integridad o deterioro (Díaz-Mardomingo y cols., 2017).

### **2.1.b. Neuropsicología del Deterioro Cognitivo Leve**

En las últimas dos décadas, el DCL ha sido infradiagnosticado y, actualmente, constituye un reto diagnosticarlo en fase prodrómica, porque con frecuencia este deterioro progresa a EA (Montenegro y cols., 2012).

En relación con lo anterior, podemos añadir que la falta de un enfoque universalmente aceptado para la identificación clínica y objetiva del DCL, probablemente haya desempeñado un papel en la inconsistencia de la estabilidad diagnóstica a lo largo del tiempo.

Debemos señalar que, aunque en la actualidad los biomarcadores son uno de los nuevos criterios diagnósticos del DCL, la anamnesis y la evaluación neuropsicológica en diversas áreas cognitivas, siguen siendo las herramientas más eficaces en la práctica clínica habitual.

En este sentido, el diagnóstico del DCL en la práctica clínica requiere una historia clínica detallada, una rigurosa exploración neurológica, evaluar los cambios cognitivos y funcionales ocurridos en los últimos meses o años utilizando pruebas neuropsicológicas, recoger información de familiares o acompañantes fiables, realizar

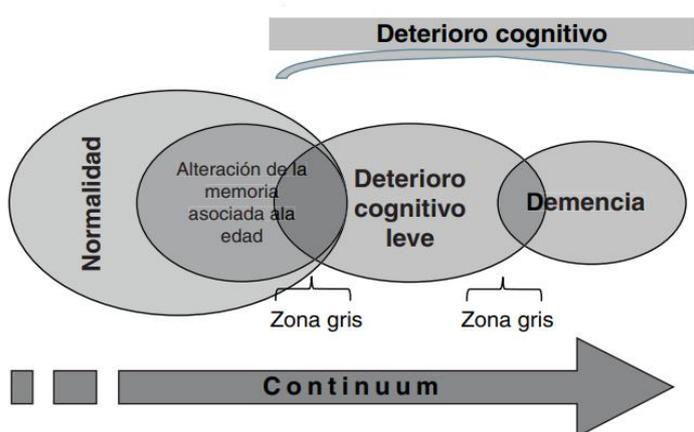
una evaluación neuropsiquiátrica y, por último, complementar con una prueba de neuroimagen y analítica (Montenegro y cols., 2012).

Es importante destacar que, la evaluación de pacientes con DCL es similar a la valoración de pacientes con sospecha de demencia. Esta evaluación incluye técnicas de neuroimagen cerebral y, análisis de sangre para evaluar la deficiencia de vitamina B12, ácido fólico, hipotiroidismo, niveles de enzimas hepáticas y función renal. Para el diagnóstico se excluye la depresión, ya que puede afectar el rendimiento cognitivo, los anticonvulsivos, los opioides, los relajantes musculares, los antihistamínicos, el biperideno, el trihexifenidilo, los antidepresivos, los antipsicóticos, los antieméticos. (Custodio y cols., 2012).

Existen estudios que demuestran la relación entre deterioro cognitivo y la alteración funcional en el *continuum* de envejecimiento normal, DCL y EA (Ruiz, 2019). Puede verse en la **Figura 7**.

**Figura 7**

*Continuum del rendimiento cognitivo*



Nota. Tomado de Montenegro y cols., 2012.

Por una parte, se puede pensar que existe un retroceso senil que no conduce a la demencia y donde existen signos de adaptación neuronal, glial y vascular que compensan muchos de las alteraciones morfofuncionales que aparecen con la edad; por otra parte, existe un proceso de degeneración cerebral continuado que puede desarrollar una demencia y donde predomina la neurodegeneración (Toledano y cols., 2014).

En un estudio longitudinal, realizado por Wilson y cols. (2011), se analizaron 1,511 controles sanos y 2,071 DCL. El objetivo fue caracterizar el deterioro cognitivo durante la fase prodrómica de la EA. Los participantes fueron sometidos a evaluaciones clínicas anuales, que incluyeron 19 pruebas neuropsicológicas. Los resultados mostraron que, 742 participantes adultos mayores con una media de edad de 78.1 años, desarrollaron DCL y, 462 se convirtieron en EA en un período de 5 a 6 años.

En la **Tabla 5** se mostrar las características neuropsicológicas que pueden manifestar los pacientes con DCL.

**Tabla 5**

*Características neuropsicológicas en el DCL*

Funciones cognitivas	Características neuropsicológicas en el DCL
Memoria	Se afecta la memoria episódica.  Estudios prospectivos y retrospectivos indican que este déficit es un predictor para la EA de 1 a 7 años después de la evaluación. Los primeros cambios patológicos se producen en el Lóbulo Temporal Medial (LTM), área que consiste en la teoría de consolidación de la memoria. Dificultad en aprender y retener la información nueva.
Lenguaje	Dificultad en la denominación, para encontrar la palabra deseada. Disminuye la fluencia verbal.
Atención	Dificultad para seguir o centrarse en una conversación o una tarea.

---

Función ejecutiva	Dificultad en tareas complejas de planificación, también de razonamiento y toma de decisiones.
Habilidades visuoespaciales	Dificultad para orientarse. Mayor segmentación y perseverancia, dificultad para realizar dibujos de figuras tridimensionales.
Praxias	Es poco frecuente la alteración de este dominio.

---

*Nota.* Tomado de Custodio y cols. 2012.

Es importante señalar que, luego de una estricta exploración neurológica, la evaluación neuropsicológica a cargo de un profesional con experiencia y cualificado, es el aspecto complementario idóneo permite corroborar o descartar el diagnóstico de DCL (Custodio y cols., 2012), asimismo, para una mejor certeza, se pueden solicitar pruebas de neuroimagen cerebral.

## **2.2. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

### **2.2.a. Concepto de Enfermedad de Alzheimer**

La décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), considera la demencia como un síndrome que hace referencia a una enfermedad cerebral y progresiva de naturaleza que presenta alteraciones en diversas funciones superiores como en el aprendizaje, memoria, pensamiento, orientación temporal y espacial, comprensión, cálculo, lenguaje y juicio (López-Álvarez y Agüera-Ortiz, 2015).

Debemos señalar que, en el envejecimiento, el proceso de senilidad patológica no solo se presenta en el diagnóstico de demencia, sino, que se inicia cuando existe una alteración de los circuitos cognitivos cerebrales y/o cambios neuropatológicos, haciendo referencia a un *continuum* que conduce desde los primeros signos funcionales seniles hasta la fase final de la demencia tipo EA (Toledano y cols., 2014).

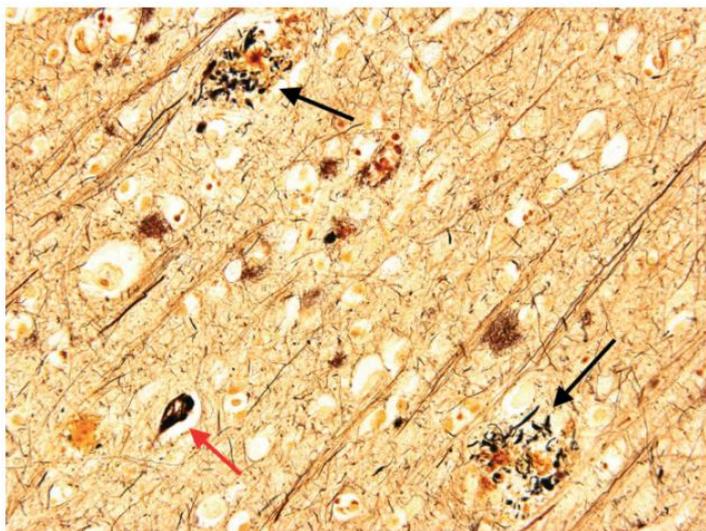
La EA fue descubierta por el científico Alois Alzheimer en 1906, fue el primero en describir el cerebro de una mujer que había padecido demencia. En su investigación,

identificó una serie de alteraciones neuropatológicas, que posteriormente fueron denominados ovillos neurofibrilares y placas seniles o neuríticas (Toledano y cols., 2014). La extensión y distribución de los ovillos neurofibrilares en los casos de EA se correlacionan tanto con el grado de demencia como con la duración de la enfermedad (Perl, 2010). Puede verse en la **Figura 8**.

La neurociencia básica y neuropatología, consideran la EA como un proceso patológico que se caracteriza por lesiones neuronales específicas que incluye placas seniles y ovillos neurofibrilares asociados a pérdida neuronal, pérdida sináptica, atrofia cerebral y, con frecuencia, con angiopatía amiloide cerebral (Dubois y cols., 2010; Paitel y cols., 2021).

### **Figura 8**

*Microfotografía de la corteza temporal de un paciente con EA.*



*Nota.* Se muestran numerosas placas seniles (neuríticas) (flechas negras) y ovillos neurofibrilares (flecha roja) (Tomada de Perl, 2010).

Los síntomas clínicos de la EA se caracterizan por la alteración de la memoria episódica inmediata, seguidos por afección en el funcionamiento del lenguaje, en la capacidad visuoespacial y dificultades en la praxia, indicando una expansión del daño

cortical desde las regiones perihipocampales hacia las áreas asociativas posteriores (Custodio y col., 2022).

La EA es considerada la causa más común de demencia a nivel mundial (Livingston y col., 2017; Zurique y col., 2019), asimismo es señalada como una enfermedad cerebral progresiva y degenerativa (Bondi y cols., 2008).

Córcoles y cols. (2018), señalan que la prevalencia de la demencia experimenta un crecimiento acelerado a partir de los 65 años. En ese sentido, en España, la prevalencia de la demencia se sitúa en el 0,05% en las personas entre 40 y 65 años y en el 39,2% en adultos mayores con 90 años. En relación con lo anterior, los datos poblacionales del INE, indica que el número de afectados superaría los 700.000 en los mayores de 40 años, y se podría acercarse a los 2 millones en 2050 (González-Martínez y cols., 2021).

Livingston y col. (2017), señala que existe una disminución en la incidencia de la demencia en algunos países como EE. UU., Reino Unido, Suecia y Países Bajos, sin embargo, añade que hubo un aumento en la incidencia y prevalencia de la demencia en otros países como China y Japón, mientras que, en Nigeria, la incidencia y la prevalencia se mantuvieron estables.

Por otra parte, debemos señalar que por la necesidad que existe de investigar y explicar la estructura de la EA, se han desarrollado otros conceptos para delimitar los síntomas antes de que se desarrolle la enfermedad.

En esta línea, el concepto de *EA preclínica* se sustenta en la evidencia de que el proceso patológico empieza años antes de la manifestación clínica de la enfermedad (Valls-Pedret y cols., 2010), manifestándose frecuentemente con deterioro de la memoria y, alteración en otros dominios cognitivos (González-Palau y cols., 2013).

Asimismo, la EA preclínica se utiliza comúnmente en investigación con individuos asintomáticos y con biomarcadores positivos que podrían o no desarrollar demencia con el tiempo (López-Álvarez y cols., 2015).

El INA-AA añade que en la EA existe un *continuo* en los niveles de biomarcadores y neuroimágenes que presentan cambios bajo una construcción biológica (Miller y Kauwe, 2021). Los biomarcadores del LCR son capaces de predecir la EA con un grado de predicción muy elevado (Altuna-Azkargorta y Mendioroz-Iriarte, 2021).

En este sentido, debemos resaltar que el descubrimiento de biomarcadores específicos de la EA, ha creado nuevas oportunidades para un reconocimiento progresivamente más temprano de la enfermedad (Dubois y cols., 2010). Estos procesos neuropatológicos se inician décadas antes de que los síntomas sean detectables, pudiendo considerarse a estos biomarcadores útiles en la detección precoz y prevención de la demencia (García-Ribas y cols., 2014), ya que la EA de inicio tardío (a partir de los 65 años), representa prácticamente el 90% de los casos de la enfermedad (Aguirre-Milachay y Alva-Díaz, 2018).

En relación con lo anterior, Dubois y cols. (2010), han aportado nuevas definiciones tratando de delimitar la complejidad de EA. Puede verse en la **Tabla 6**.

## Tabla 6

### *Definiciones de EA propuestas por Dubois y cols. 2010*

<i>Enfermedad de Alzheimer</i>	Entidad clínico-biológica que comprende varias fases sin y con síntomas de demencia hasta llegar a la situación que se corresponde con la EA clásica. Para su diagnóstico se requiere cambios cognoscitivos (memoria) y presencia de “marcadores” de EA (betamiloide, tau y fosfo-tau en LCR; retención de trazadores de amiloide en PET cerebral; atrofia temporal en RM cerebral; alteraciones metabólicas como captación de fluorodeoxiglucosa en PET; etc.). Pueden existir formas fenotípicamente típicas y atípicas de la EA. prodrómica y de la demencia EA.
--------------------------------	---

<i>EA prodrómica (estadio de predemencia EA)</i>	Fase temprana de la demencia EA que presenta: 1) síntomas de alteración cognoscitiva (hoy especialmente pérdida de memoria de origen hipocámpico), pero sin entidad suficiente para diagnosticar demencia y sin interferir en la realización de actividades de la vida diaria y 2) alteraciones de los biomarcadores EA.
<i>Fase preclínica de la EA</i>	Largo periodo asintomático de la EA, teóricamente desde que se produce la primera lesión cerebral tipo Alzheimer en un individuo normal hasta que se presentan síntomas de alteración cognoscitiva. Comprende dos estadios: estadio asintomático, EA presintomática.
<i>Demencia EA</i>	Fase de la EA en la que los trastornos cognoscitivos en el área de la memoria y otras áreas son tan graves que interfieren con la vida social y laboral y la realización de las actividades de la vida diaria (existe un diagnóstico claro de demencia).
<i>EA típica</i>	El fenotipo más común de la EA, caracterizado por pérdida progresiva de la memoria episódica, que es dominante, y a la que se asocian progresivamente pérdidas de otras áreas (ejecutivas, del lenguaje, visuales, etc).
<i>EA atípica</i>	Fenotipos clínicos poco corrientes, de un curso clínico anómalo comparado con la EA típica. Son entidades descritas en los últimos años, algunas mal definidas. Se pueden señalar: afasia primaria progresiva, afasia logopénica, EA frontal, atrofia cortical posterior. El diagnóstico de EA atípica precisa de la demostración de alteraciones en biomarcadores EA.
<i>EA mixta</i>	Co-ocurrencia de EA típica con evidencias de neuroimagen o bioquímicas de otros procesos comórbidos como Enfermedad Cerebrovascular o Enfermedad de Cuerpos de Lewy.
<i>Patología Alzheimer</i>	Individuos sin demencia con alteraciones neuropatológicas EA (depósitos de amiloide y tau).
<i>DCL</i>	Alteraciones cognoscitivas leves, que no interfieren en la vida diaria, sin causa aparente (se diagnostica también por exclusión). No presenta características clínicas para el diagnóstico de EA ni tiene alteraciones de los marcadores EA. Puede llegar a presentar EA en un plazo de 3-5 años.

*Nota.* Tomada de Toledano y cols. 2014.

### 2.2.b. Criterios diagnósticos de la Enfermedad de Alzheimer

El diagnóstico de la EA en estadio preclínico es posible mediante la descripción de biomarcadores que se pueden detectar en diferentes momentos del proceso fisiopatológico de la enfermedad, caracterizados por cambios sucesivos en su progresión. Por lo tanto, estos biomarcadores pueden presentar disfunción sináptica causados por *daño funcional*, y, otros biomarcadores de pérdida neuronal causado por *daño estructural* (López-Álvarez y cols., 2015). En ese sentido, Hammers y cols. (2021), señalan que, los biomarcadores de EA y los índices de aprendizaje guardan relación con la estructura del volumen del hipocampo.

García-Ribas y cols. (2014), plantean que los criterios diagnósticos de la EA deberían estar sustentado por el uso de técnicas de neuroimagen y el análisis del líquido cefalorraquídeo, con el propósito de aumentar la certeza de que un paciente presenta un proceso neuropatológico relacionado con la EA. Estos autores consideran importante tener en cuenta tres biomarcadores, la  $\beta$  amiloide 42, tau total y tau fosforilada, que reflejan las características patológicas centrales de la EA.

Debemos reseñar que, en las últimas décadas, los criterios diagnósticos más utilizados para diagnosticar EA, tanto en investigaciones como en el ámbito clínico, sólo permitían realizar el diagnóstico cuando la demencia ya había provocado alteración cognitiva y conductual consistente, es decir, cuando se mostraba una alteración a nivel funcional en la actividad laboral, social y doméstica.

La **Tabla 7**, muestra uno de los criterios más utilizados en los últimos años. Son los criterios *NINCDS-ADRDA*, desarrollado por McKhann y cols. 1984.

Mas tarde, McKhann y cols. (2011), actualizaron los criterios NINCDS-ARDRA, por la necesidad existente de desarrollar criterios diagnósticos más precisos, y que permitan identificar la EA en fases tempranas, antes de que se produzca el síndrome

demencial. En este sentido, y por dicha razón, han dado origen a los criterios del NIA-AA, que incluye criterios nucleares para cualquier tipo de demencia, cuando se presentan síntomas cognitivos o conductuales que interfieren con la capacidad de funcionar con normalidad en el trabajo o en las AVD (Barrera-López y cols., 2018). Se puede ver la **Tabla 8**.

**Tabla 7**

*Criterios diagnósticos NINCDS-ADRDA de enfermedad de Alzheimer (McKhann y cols., 1984)*

<p>I. Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer PROBABLE:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Demencia establecida por examen clínico y documentada por el Mini Mental State Examination (MMSE), la escala de demencia de Blessed (Blesed y cols., 1968), o alguna prueba similar y confirmada por test neuropsicológicos.</li> <li>b. Déficit en dos o más áreas de la cognición.</li> <li>c. Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas.</li> <li>d. Ausencia de alteraciones de la conciencia.</li> <li>e. Inicio entre los 40 y los 90 años, más frecuentemente después de los 65 años.</li> <li>f. Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que por ellas mismas pudieran dar cuenta de los trastornos progresivos en la memoria y la cognición.</li> </ol>
<p>II. El diagnóstico de enfermedad de Alzheimer PROBABLE está apoyado por:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Deterioro progresivo de funciones cognitivas específicas como el lenguaje (afasia), las habilidades motoras (apraxia) y la percepción (agnosia).</li> <li>2. Alteración de las actividades de la vida diaria y patrones de conducta alterados.</li> <li>3. Historia familiar de trastornos similares, particularmente cuando están confirmados neuropatológicamente.</li> <li>4. Exploraciones de laboratorio que muestran:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Punción lumbar normal evaluada mediante técnicas estándar.</li> <li>b. Patrón normal o cambios inespecíficos en el EEG tales como incremento de actividad lenta.</li> <li>c. Evidencia de atrofia cerebral en la tomografía computarizada (TC) y progresión documentada mediante observaciones seriadas.</li> </ol> </li> </ol>
<p>III. Otros rasgos clínicos consistentes con el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer PROBABLE tras la exclusión de otras causas de demencia distintas de la enfermedad de Alzheimer:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mesetas en el curso de progresión de la enfermedad.</li> <li>2. Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, delirios, ilusiones, alucinaciones, reacciones catastróficas verbales, emocionales o físicas, alteraciones sexuales y pérdida de peso.</li> <li>3. Otras alteraciones neurológicas en ciertos pacientes, especialmente en las fases más avanzadas de la enfermedad, incluyendo signos motores como incremento del tono muscular, mioclonías o trastornos de la marcha.</li> </ol>

<p>4. Convulsiones en estadios avanzados de la enfermedad. 5. TC normal para la edad.</p>
<p>IV. Rasgos que hacen incierto el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer PROBABLE:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inicio brusco, apoplético.</li> <li>2. Hallazgos neurológicos focales, como hemiparesia, trastornos sensoriales, defectos de campos visuales e incoordinación en fases tempranas del curso de la enfermedad.</li> <li>3. Crisis epilépticas o trastornos de la marcha en el inicio o muy al principio del curso de la enfermedad.</li> </ol>
<p>V. Diagnóstico de enfermedad de Alzheimer POSIBLE:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se puede realizar sobre la base del síndrome de demencia, en ausencia de otras alteraciones neurológicas, psiquiátricas o sistémicas suficientes para causar demencia, y en la presencia de variaciones en el inicio, la presentación y el curso clínico.</li> <li>2. Se puede realizar en presencia de una segunda enfermedad sistémica o enfermedad cerebral suficiente para producir demencia, que no se considera ser la causa de la demencia.</li> <li>3. Debería usarse en estudios de investigación cuando se identifica un único trastorno cognitivo grave en ausencia de otra causa identificable.</li> </ol>
<p>VI. Criterio para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer DEFINITIVA:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Criterios clínicos de “enfermedad de Alzheimer probable”.</li> <li>2. Comprobación histopatológica, obtenida a través de biopsia o autopsia.</li> </ol>

**Tabla 8**

*Criterios NIA-AA para el diagnóstico de demencia por cualquier causa*

<b>Criterios NIA-AA para el diagnóstico de demencia por cualquier causa</b>
Se diagnostica demencia cuando hay síntomas cognitivos o conductuales que:
1. Interfieren con la capacidad de funcionar normalmente en el trabajo o en las actividades habituales
2. Suponen un deterioro con respecto a los niveles de rendimiento y funcionamiento previos
3. No se explican por la presencia de un delirium o de un trastorno psiquiátrico mayor
4. Se detectan y diagnostican por la combinación de la historia clínica obtenida en la entrevista con el paciente y un informador que lo conoce, y la valoración objetiva del estado mental, bien sea una evaluación neuropsicológica formal o una evaluación cognitiva en la cabecera del paciente.
5. La alteración cognitiva o conductual involucra al menos dos de los cinco siguientes aspectos:
a) Capacidad alterada de adquirir y recordar nueva información
b) Alteración o cambios en el razonamiento, manejo de tareas complejas o capacidad de juicio
c) Alteración de las capacidades perceptivas y visuoespaciales
d) Alteración de las funciones del lenguaje

e) Cambio de personalidad o en el comportamiento
<b>Criterios nucleares de enfermedad de Alzheimer probable según la clasificación NIA-AA.</b>
<p>El paciente cumple los criterios NIA-AA de demencia y, además:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. El cuadro presenta un inicio insidioso.</li> <li>2. Hay historia clara de un empeoramiento cognitivo progresivo referido u observado.</li> <li>3. El déficit inicial y más prominente puede seguir un patrón de presentación amnésico (acompañado de afectación en al menos otro dominio cognitivo) o no amnésico (trastorno del lenguaje, trastorno visuoperceptivo o disfunción ejecutiva).</li> </ol>

Nota. Tomado de López-Álvarez y Agüera-Ortiz, 2015.

En el 2018, el grupo de trabajo de la NIA-AA publica una actualización de los últimos criterios, centrándose en los biomarcadores para el diagnóstico de EA. En esta clasificación se incluyen neuroimagen cerebral y fluidos biológicos, principalmente el LCR. Estos criterios NIA-AA-2018 denomina a esta nueva clasificación ATN, haciendo referencia a biomarcadores de amiloidosis, de tauopatía y de neurodegeneración, ya que son los tres biomarcadores se encuentran alterados en la EA (Monge-García y cols., 2021).

En la **Tabla 9**, se pueden ver los criterios propuestos por la CIE-10 para el diagnóstico de demencia.

**Tabla 9***Criterios de la CIE-10 para el diagnóstico de demencia*

<b>Criterios CIE-10 para el diagnóstico de la demencia</b>
1. Deterioro de la memoria: a. Alteración en la capacidad de registrar, almacenar y evocar información. b. Pérdida de contenidos mnésicos relativos a la familia o al pasado
1. Deterioro del pensamiento y del razonamiento a. Reducción del flujo de ideas b. Deterioro en el proceso de almacenar información como: - dificultad para prestar atención a más de un estímulo a la vez - dificultad para cambiar el foco de atención
2. Interferencia en la actividad cotidiana
3. Nivel de conciencia normal, sin excluir la posibilidad de alteraciones episódicas
4. Las deficiencias se hallan presentes durante al menos 6 meses

*Nota.* Tomado de la Sociedad Española de Neurología (SEN).

Otros criterios fueron los planteados en el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV)*, publicados por la American Psychological Association (APA) en el 1994. Posteriormente, en el año 2000, la APA publicó la versión revisada (DSM-IV-TR). Puede verse en la **Tabla 10**.

**Tabla 10***Criterios del DSM-IV y DSM-IV-TR para diagnosticar demencia (APA, 1994 y 2000)*

<b>Criterios del DSM-IV y DSM-IV-TR para diagnosticar demencia</b>
A. El desarrollo de múltiples déficits cognitivos manifestados por ambos: 1. Deterioro de la memoria. 2. Uno (o más) de los siguientes trastornos cognitivos: (a) afasia (b) apraxia (c) agnosia (d) perturbación ejecutiva
B. Los déficits cognitivos en los criterios A1 y A2 causan deterioro significativo en el funcionamiento social/ocupacional, representando una disminución significativa de un nivel anterior.
C. De inicio gradual y continuo.
D. Los déficits cognitivos en los Criterios A1 y A2 no se deben a ninguno de los siguientes: 1. Otras condiciones del sistema nervioso central. 2. Afecciones sistémicas. 3. Condiciones inducidas por sustancias.
E. No ocurre exclusivamente en delirio.
F. La alteración no se explica mejor por otro trastorno del Eje I.

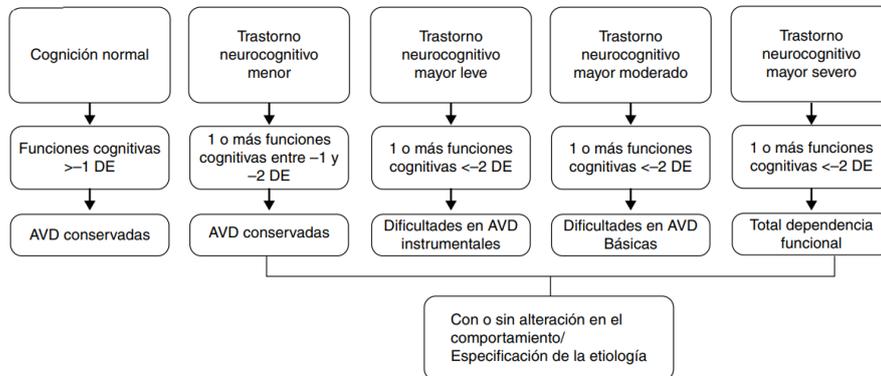
En esa misma línea, la APA (2013), modificó drásticamente sus criterios para diagnosticar demencia, y publicó el *DSM-V*, introduciendo el concepto de *Trastorno Neurocognitivo Leve y Mayor para EA*, planteando diferencias entre la intensidad de los síntomas y su repercusión en la funcionalidad del paciente (López- Álvarez y Agüera-Ortiz, 2015). Puede verse en la **Figura 9**.

**Figura 9**

*Criterios del DSM-V para diagnosticar demencia*

Trastorno neurocognitivo mayor	Trastorno neurocognitivo leve	Trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a la enfermedad de Alzheimer
<p>A. Evidencias de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basada en:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva y</li> <li>2. Un deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.</li> </ol> <p>B. Los déficits cognitivos interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas (es decir, por lo menos necesita asistencia con las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o cumplir los tratamientos).</p> <p>C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.</p> <p>D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).</p> <p>Especificar si debido a:</p> <p><b>Enfermedad de Alzheimer</b> (págs. 337, 341–342)  <b>Degeneración del lóbulo frontotemporal</b> (págs. 342–344)  <b>Enfermedad por cuerpos de Lewy</b> (págs. 344–345)  <b>Enfermedad vascular</b> (págs. 345–346)  <b>Traumatismo cerebral</b> (págs. 347–348)  <b>Consumo de sustancia o medicamento</b> (págs. 348–352)  <b>Infección por VIH</b> (págs. 352–353)  <b>Enfermedad por priones</b> (págs. 353–354)  <b>Enfermedad de Parkinson</b> (págs. 354–355)  <b>Enfermedad de Huntington</b> (págs. 355–356)  <b>Otra afección médica</b> (pág. 356)  <b>Etiologías múltiples</b> (págs. 357–358)  <b>No especificado</b> (pág. 358)</p>	<p>A. Evidencias de un declive cognitivo moderado comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basada en:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva y</li> <li>2. Un deterioro modesto del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.</li> </ol> <p>B. Los déficits cognitivos no interfieren en la capacidad de independencia en las actividades cotidianas (p. ej., conserva las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o seguir los tratamientos, pero necesita hacer un mayor esfuerzo, o recurrir a estrategias de compensación o de adaptación).</p> <p>C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.</p> <p>D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).</p> <p>Especificar si debido a:</p> <p><b>Enfermedad de Alzheimer</b> (págs. 337, 341–342)  <b>Degeneración del lóbulo frontotemporal</b> (págs. 342–344)  <b>Enfermedad por cuerpos de Lewy</b> (págs. 344–345)  <b>Enfermedad vascular</b> (págs. 345–346)  <b>Traumatismo cerebral</b> (págs. 347–348)  <b>Consumo de sustancia o medicamento</b> (págs. 348–352)  <b>Infección por VIH</b> (págs. 352–353)  <b>Enfermedad por priones</b> (págs. 353–354)  <b>Enfermedad de Parkinson</b> (págs. 354–355)  <b>Enfermedad de Huntington</b> (págs. 355–356)  <b>Otra afección médica</b> (pág. 356)  <b>Etiologías múltiples</b> (págs. 357–358)  <b>No especificado</b> (pág. 358)</p>	<p>A. Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.</p> <p>B. Presenta un inicio insidioso y una progresión gradual del trastorno en uno o más dominios cognitivos (en el trastorno neurocognitivo mayor tienen que estar afectados por lo menos dos dominios).</p> <p>C. Se cumplen los criterios de la enfermedad de Alzheimer probable o posible, como sigue:</p> <p><b>Para el trastorno neurocognitivo mayor:</b>  Se diagnostica la <b>enfermedad de Alzheimer probable</b> si aparece algo de lo siguiente; en caso contrario, debe diagnosticarse la <b>enfermedad de Alzheimer posible</b>.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evidencias de una mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer en los antecedentes familiares o en pruebas genéticas.</li> <li>2. Aparecen los tres siguientes: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Evidencias claras de un declive de la memoria y del aprendizaje, y por lo menos de otro dominio cognitivo (basada en una anamnesis detallada o en pruebas neuropsicológicas seriadas).</li> <li>b. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas.</li> <li>c. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica, mental o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo).</li> </ol> </li> </ol> <p><b>Para un trastorno neurocognitivo leve:</b>  Se diagnostica la <b>enfermedad de Alzheimer probable</b> si se detecta una evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares</p> <p>Se diagnostica la <b>enfermedad de Alzheimer posible</b> si no se detecta ninguna evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evidencias claras de declive de la memoria y el aprendizaje.</li> <li>2. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas.</li> <li>3. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo).</li> </ol> <p>D. La alteración no se explica mejor por una enfermedad cerebrovascular, otra enfermedad neurodegenerativa, los efectos de una sustancia o algún otro trastorno mental, neurológico o sistémico.</p>

*Nota.* Tomado de Barrera-López y cols., 2018.

**Figura 10***Propuestas conceptuales del DSM-V*

*Nota.* Tomado de González-Palau y cols. 2015.

Durante más de dos décadas, se han producido un cambio conceptual en el campo de la EA, considerando el proceso desde el inicio hasta el desarrollo de la enfermedad como un *continuo* de cambios.

En ese sentido, han ido evolucionando los criterios diagnósticos que suponen que la senilidad patológica de la EA comprende diferentes fases sin demencia que puede ser asintomática o prodrómica, así como otras fases con demencia de grado más avanzado (Toledano y cols., 2014).

La evolución de las investigaciones utilizando biomarcadores, ha conseguido un descubrimiento sustancial. En la actualidad, es posible identificar la EA incluso en la etapa preclínica, antes de la aparición de los primeros síntomas clínicos (Dubois y cols., 2016).

En este sentido, Dubois y cols. (2007), han aportado criterios determinantes para el diagnóstico de la EA prodrómica, centrándose en un núcleo clínico de deterioro temprano y significativo de la memoria explícita episódica, la alteración del recuerdo diferido, apoyado por la presencia de biomarcadores anormales identificados a través de

la neuroimagen estructural, molecular y el análisis del LCR de las proteínas  $\beta$  amiloide y tau. Puede verse en la **Tabla 11**.

Asimismo, estos criterios específicos de la EA deben tener como eje central el trastorno inicial de la memoria explícita episódica, que sea progresiva, gradual y demostrado por pruebas neuropsicológicas, además, estar acompañada de otras alteraciones cognitivas que influyen en las AVD (Barrera-López y cols., 2018).

**Tabla 11**

*Criterios diagnósticos propuestos por Dubois y cols. en 2007 para EA*

<b>Panel 1: Criterios diagnóstico de la EA de Dubois y cols. 2007</b>	
<i>EA PROBABLE: A más una o más características de apoyo B, C, D o E</i>	
<b>Criterio básico de diagnóstico</b>	<p>A. Presencia de un deterioro temprano y significativo de la memoria episódica que incluye las siguientes características:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cambio gradual y progresivo en la función de la memoria informado por pacientes o informantes durante más de 6 meses.</li> <li>2. Evidencia objetiva de deterioro significativo de la memoria episódica en las pruebas neuropsicológicas. Generalmente consiste en un déficit de recuerdo que no mejora significativamente con pistas o pruebas de reconocimiento y después de que se haya controlado previamente la codificación efectiva de la información.</li> <li>3. El deterioro de la memoria episódica puede estar aislado o asociado con otros cambios cognitivos al inicio de la EA o a medida que la EA avanza.</li> </ol>
<b>Característica de apoyo</b>	<p>B. Presencia de atrofia del lóbulo temporal medial</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de volumen del hipocampo, la corteza entorrinal y la amígdala evidenciada en la resonancia magnética con calificaciones cualitativas mediante puntuación visual o volumetría cuantitativa de regiones de interés.</li> </ul> <p>C. Biomarcador de líquido cefalorraquídeo anormal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de <math>\beta</math> amiloide, aumento de las concentraciones totales de tau, o aumento de las concentraciones de fosfo-tau, o combinaciones de los tres.</li> <li>• Otros marcadores bien validados por descubrir en el futuro.</li> </ul> <p>D. Patrón específico en neuroimagen funcional con PET</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción del metabolismo de la glucosa en regiones parietales temporales bilaterales.</li> <li>• Otros ligandos bien validados, incluidos los que previsiblemente surgirán como el compuesto B de Pittsburg o el FDDNP.</li> </ul> <p>E. Mutación autosómica dominante comprobada de EA dentro de la familia inmediata.</p>
<b>Criterios de exclusión de enfermedad de Alzheimer según Dubois y cols., 2007</b>	
Por datos de historia clínica	-Inicio súbito

	-Presencia temprana de alguna de la siguiente sintomatología: alteraciones de la marcha, convulsiones o alteraciones conductuales.
Por datos de exploración	-Datos de focalidad en la exploración neurológica -Signos extrapiramidales precoces
Otras enfermedades médicas que presenten intensidad suficiente como para justificar la pérdida de memoria	-Demencia no Alzheimer -Depresión mayor -Enfermedad cerebrovascular -Enfermedades tóxicas y metabólicas, todas las cuales pueden requerir investigaciones específicas. -Anomalías en la neuroimagen (T2W o FLAIR) del lóbulo temporal consistentes con enfermedad vascular o infecciosa.
<b>Criterios para EA DEFINITIVA</b>	
La EA se considera definitiva si los siguientes están presentes: • Evidencia tanto clínica como histopatológica (biopsia cerebral o autopsia) de la enfermedad, según lo requerido por los criterios NIA-Reagan para el diagnóstico post-mortem de EA; ambos criterios deben estar presentes. • Evidencia tanto clínica como genética (mutación en el cromosoma 1, 14 o 21) de EA; ambos criterios deben estar presentes.	
<b>Biomarcadores del proceso fisiopatológico de la Enfermedad de Alzheimer</b>	
1. Marcadores del depósito de proteína $\beta$ amiloide (A $\beta$ ) en el cerebro a. Disminución de proteína A $\beta_{42}$ en el líquido cefalorraquídeo (LCR). b. Imágenes positivas en los marcadores de tomografía por emisión de positrones (PET) del depósito de A $\beta$ . 2. Marcadores de neurodegeneración cerebral a. Elevación de proteína TAU en LCR. b. Disminución del metabolismo en el córtex ttemporo-parietal mediante PET con fluorodesoxiglucosa. c. Atrofia en córtex temporal (medial, basal y lateral) y en córtex parietal medial mediante resonancia magnética (RM).	

En la **Tabla 12** se muestran los criterios diagnósticos propuestos por Dubois y cols. 2014, donde caracterizan formas atípicas de EA, así como la EA mixta.

**Tabla 12**

*Criterios diagnóstico propuestos por Dubois y cols. en 2014 para EA*

<p><b>Panel 2: Criterios IWG-2 para EA atípica (A más B en cualquier etapa)</b></p> <p><b>A. Un fenotipo clínico específico (uno de los siguientes)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Variante posterior de EA (incluida)</li> <li>• Una variante occipito-temporal definida por la presencia de una forma temprana, predominante y alteración progresiva de las funciones visuoperceptivas o de la identificación visual de objetos, símbolos, palabras o caras.</li> <li>• Una variante biparietal definida por la presencia de una enfermedad temprana, predominante y progresiva, dificultad con la función visuoespacial, características del síndrome de Gerstmann, síndrome de Balint, apraxia de las extremidades o negligencia.</li> </ul>
--

- Variante Logopéica de la EA definida por la presencia de una forma temprana, predominante y deterioro progresivo de la recuperación de palabras sueltas y en la repetición de oraciones, en el contexto de habilidades semánticas, sintácticas y motoras del habla preservadas.
- Variante frontal de la EA definida por la presencia de una enfermedad temprana, predominante y progresiva, cambios de comportamiento, incluida la asociación de apatía primaria o comportamiento desinhibición o disfunción ejecutiva predominante en las pruebas cognitivas.
- Variante del síndrome de Down de la EA definida por la aparición de una demencia caracterizada por cambios tempranos de comportamiento y disfunción ejecutiva en personas con síndrome de Down.

**B. Evidencia in vivo de patología de Alzheimer. Una de las siguientes:**

- Disminución de A $\beta$ 1–42 junto con aumento de T-tau o P-tau en LCR
- Mayor retención del trazador en PET de amiloide
- Mutación autosómica dominante de la enfermedad de Alzheimer presente (en PSEN1, PSEN2 o APP).

**Criterios de exclusión para EA atípica**

*Historia*

- Comienzo repentino
  - Trastornos de la memoria episódica tempranos y prevalentes
- Otras condiciones médicas lo suficientemente graves como para explicar los síntomas relacionados
- Depresión mayor
  - Enfermedad cerebrovascular
  - Trastornos tóxicos, inflamatorios o metabólicos

**Panel 3: Criterios IWG-2 para EA mixto (A más B)**

**A. Evidencia clínica y de biomarcadores de EA (ambos son obligatorios)**

- Síndrome amnésico de tipo hipocampal o uno de los fenotipos clínicos de EA atípica.
- Disminución de A $\beta$ 1–42 junto con aumento de T-tau o P-tau en LCR, o aumento de amiloide observado en PET.

**B. Evidencia clínica y de biomarcadores de patología mixta**

Para enfermedad cerebrovascular (se requieren ambos)

- Antecedentes documentados de accidente cerebrovascular o características neurológicas focales, o ambos
- Evidencia de MRI de uno o más de los siguientes: lesiones vasculares correspondientes, pequeña enfermedad vascular, infartos lacunares estratégicos o hemorragias cerebrales.

Para la enfermedad de cuerpos de Lewy (se requieren ambos)

- Uno de los siguientes: signos extrapiramidales, alucinaciones tempranas o trastornos cognitivos fluctuaciones
- TEP anormal del transportador de dopamina

**Panel 4: Criterios IWG-2 para los estados preclínicos de la EA**  
**Criterios IWG-2 para asintomáticos en riesgo de EA (A más B)**

- A.** Ausencia de fenotipo clínico específico (se requieren ambos)
- Ausencia de síndrome amnésico del hipocampo tipo
  - Ausencia de cualquier fenotipo clínico de EA atípica
- B.** Evidencia in vivo de la patología de Alzheimer. Una de las Siguiente:
- Disminución de A $\beta$ 1–42 junto con aumento de T-tau o P-tau en LCR
  - Mayor retención en la PET de amiloide fibrilar

**Criterios IWG-2 para EA presintomática (A más B)**

- A.** Ausencia de fenotipo clínico específico (se requieren ambos)
- Ausencia de síndrome amnésico del hipocampo tipo
  - Ausencia de cualquier fenotipo clínico de EA atípica
- B.** Mutación EA autosómica dominante comprobada en PSEN1, PSEN2, o APP, u otros genes probados (incluido el de Down). síndrome trisomía 21)

**Panel 5: Definición de biomarcadores de EA**

Marcador de diagnóstico

- Marcador fisiopatológico
- Refleja la patología in vivo
- Está presente en todas las etapas de la enfermedad
- Observable incluso en el estado asintomático
- Podría no estar correlacionado con la gravedad clínica
- Indicado para inclusión en protocolos de ensayos clínicos

Marcador de progresión

- Marcador topográfico o aguas abajo
- Mala especificidad de la enfermedad
- Indica gravedad clínica (marcador de estadificación)
- Podría no estar presente en las primeras etapas
- Cuantifica el tiempo hasta los hitos de la enfermedad
- Indicado para la progresión de la enfermedad

*Nota.* Tomado de Dubois y cols. 2014

Dubois y cols. (2016), señala que los cambios en la proteína tau del LCR, ocurren 15 años antes del inicio de la EA clínica, y la disminución de la Ab42 en el LCR se extrapola dentro del análisis longitudinal de la persona hasta 20 años antes del inicio de los síntomas. Estos hallazgos se han validado en aquellos asintomáticos en riesgo de desarrollar EA clínica. Los biomarcadores de amiloidopatía cerebral que se muestran

alterados en el LCR, pueden preceder varios años antes la aparición de la EA antes de la etapa prodrómica o demencia.

### **2.2.c. Neuropsicología de la Enfermedad de Alzheimer**

La alteración cognitiva en la EA presenta un proceso insidioso y progresivo. Se caracteriza por un perfil neuropsicológico marcado por el deterioro cognitivo de la capacidad funcional de distintas áreas como la planificación, la resolución de problemas, la memoria, el lenguaje y la orientación, así como un déficit en la realización de las AIVD (Paitel y cols., 2021). En ese sentido, la EA muestra un patrón psicopatológico que afecta las zonas temporo-parietal y límbicas (Bonner-Jackson y cols., 2015).

En relación con lo anterior, Dubois y cols. (2016), añaden que los cambios cognitivos en la EA consisten inicialmente en la disminución sutil en la memoria explícita episódica, la velocidad psicomotora, la fluidez verbal y la formación de conceptos.

En esa línea, Dubois y cols. (2007), señalaron que los déficits en los procesos de codificación y almacenamiento son característicos de la EA, asimismo, deben distinguirse de las alteraciones que no son propias de la EA y, que pueden afectar el recuerdo libre diferido, como dificultades de atención que pueden estar presentes en la depresión, o estrategias de recuperación ineficientes asociadas con el envejecimiento normal, demencia frontotemporal o demencias subcortical-frontales.

Por otra parte, debemos señalar que, el diagnóstico de EA requiere una evaluación objetiva de la memoria, específicamente en el recuerdo diferido. Este dominio cognitivo es considerado un discriminante significativo en múltiples investigaciones destacan este índice por su eficacia en proceso de diagnóstico EA (Shapiro y cols., 1999; Gaines y cols., 2006; MacLaughlin y cols., 2012; Shi y cols., 2012; González-Palau y cols., 2013;

Gómez-Gallego y Gómez-García, 2019; Hammers y cols., 2021). Asimismo, el recuerdo libre diferido es considerado un predictor fiable de EA en personas con DCL (Xu y cols., 2014). Debemos destacar que otros dominios cognitivos se ven afectados en la EA

Por otro lado, durante la evolución de la EA, aparece síntomas neuropsiquiátricos como la apatía, agitación, irritabilidad, ansiedad, desinhibición y conductas motoras anómalas (Sotomayor y cols., 2007), que pueden ser evaluados con escalas específicas durante la intervención neuropsicológica.

Relacionado con lo anterior, se han observado en pacientes con EA altos niveles de cortisol en sangre, saliva, LCR u orina. Asimismo, los síntomas de ansiedad son frecuentes, incluso en etapas tempranas de la EA. Tanto los niveles elevados de cortisol como las puntuaciones de ansiedad se han asociado con la progresión clínica en el DCL y en EA (Gómez-Gallego y Gómez-García, 2019).

En la **Tabla 13**, Dubois y cols. (2007), exponen los dominios neuropsicológicos que se encuentran alterados en el continuum de la EA.

**Tabla 13**

*Características neuropsicológicas de la EA*

Características neuropsicológicas de la EA	
Memoria	Alteración inicial de la memoria explícita episódica.
Función ejecutiva	Alteración en la conceptualización con deterioro del pensamiento abstracto, memoria de trabajo con disminución de la amplitud de dígitos u ordenamiento mental, activación del conjunto mental con disminución de la fluidez verbal.
Lenguaje	Dificultades para nombrar y deterioro en la comprensión.
Praxis	Deterioro de la imitación, producción o reconocimiento de gestos.

Procesamiento visual complejo y gnosia Reconocimiento deficiente de objetos o rostros.

---

*Nota.* Tomado de Dubois y cols., 2007.

Es importante señalar que, el diagnóstico de la EA es clínico. Primeramente, se realiza una exploración neurológica y, a continuación, el especialista en neuropsicología administra una batería que evalúe los distintos dominios cognitivos, así como otras escalas que evalúen la funcionalidad, teniendo en cuenta que esta empieza a disminuir entre 5 a 8 años antes del inicio de la demencia (Dubois y cols., 2016).

## ***CAPÍTULO 3: MEMORIA***

3.1. Concepto de Memoria

3.2. Clasificación de los tipos de memoria

3.2.1. Memoria a Corto Plazo

3.2.2. Memoria a Largo Plazo

3.2.a. Memoria Episódica

3.2.b. Memoria Semántica

3.3. Bases Neuroanatómicas de la Memoria Explícita Episódica

### 3.1. Concepto de Memoria

Para referirnos a la memoria, debemos destacar la participación de Herman Ebbinghaus (1885), quien fue el pionero del estudio experimental de la memoria, asimismo es considerado el padre de la Psicología de la Memoria.

Mas tarde, William James (1890), distinguió entre la memoria transitoria primaria y la memoria permanente secundaria, que posteriormente fueron llamadas memoria a corto y a largo plazo.

Broadbent (1957) fue uno de los primeros en describir y distinguir entre memoria a corto plazo y a largo plazo (Jáuregui y Razumiejczyk, 2011).

Uno de los modelos más reconocido e influyente para describir la memoria fue el de Atkinson y Shiffrin (1968), quienes plantearon una teoría que dividía la memoria humana en tres etapas del almacenamiento: *memoria sensorial* (absorción de la información a través de nuestros sentidos como la vista y el sonido), *memoria a corto plazo* (absorbe la información por nuestros sentidos el tiempo suficiente para poder ser utilizados), y *memoria a largo plazo* (tiene capacidad ilimitada y es capaz de durar toda la vida). Sin embargo, aunque en la actualidad este modelo se sigue utilizando como referencia para explicar muchos aspectos de la memoria, fue considerado lineal y simplista. Asimismo, ha sido sustituido por modelos más avanzados.

Tulving (1987), definió la memoria como la capacidad de los organismos de adquirir, retener y utilizar el conocimiento o la información. Asimismo, la memoria participa en todo el ingreso de información, ya sea deliberado o completamente involuntario.

Debemos destacar que, la memoria es una de las funciones cognitivas más esenciales del ser humano. Otros autores como Tirapu (2017), señala la memoria como un

conjunto de habilidades mentales, a través de las cuales el cerebro almacena información para su posterior utilización.

En esa línea, Ruíz-Vargas (2008), define la memoria como la capacidad de los animales para adquirir, retener y utilizar la información aprendida y habilidades, teniendo en cuenta la complejidad y heterogeneidad del medio, compuesto por un conjunto de diferentes sistemas especializados para procesar diversos tipos de estímulos interiores y exteriores.

En esa línea, Lieberman (2012), define la memoria como el proceso de retención de la información adquirida que involucra dos sentidos, el registro mental de nuestras experiencias vividas y, el acto de recuperar dicho registro.

Por otra parte, debemos señalar que cierta disminución del aprendizaje verbal y de la memoria pueden considerarse parte del proceso de envejecimiento normal. Sin embargo, las alteraciones más significativas pueden ser características compatibles con DCL o de una patología cubierta como la EA (González-Palau y cols., 2013).

Hodges (1994), definió el *trastorno de memoria* como la dificultad para recordar experiencias personales vividas en el pasado, y/o para aprender información nueva.

Además, concretamente se considera el deterioro de la memoria diferida un elemento importante en el diagnóstico de la EA, favoreciendo la discriminación de esta patología de otras causas subyacentes de demencia (Ryan y cols., 2021). Asimismo, se observa una pérdida de memoria semántica en enfermedades demenciales (Hodges, 1994).

### 3.2. Clasificación de los tipos de memoria

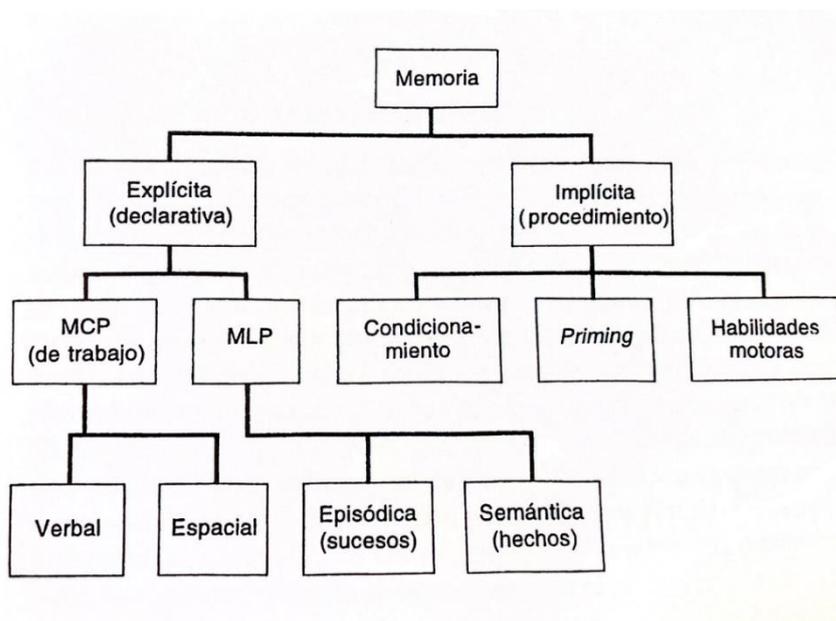
La memoria se puede clasificar en: *memoria explícita o declarativa*, que proviene de la conciencia y la reflexión, y *memoria implícita o procedimental*, que abarca respuestas aprendidas como los reflejos condicionados o las habilidades motoras que no dependen de un análisis consiente (Hodges, 1994).

En la **Figura 11**, y relacionado con lo anterior, se muestra la clasificación de la memoria explícita en: *Memoria a Corto Plazo (MCP)* y *Memoria a Largo Plazo (MLP)*.

Debemos destacar que, la memoria no es una entidad unitaria, como se ha creído tradicionalmente, sino, un conjunto de diferentes sistemas especializados en el procesamiento de los diversos tipos de información que se recibe del entorno (Ruíz-Vargas, 2008). Tanto la memoria episódica como la memoria semántica forman parte de un sistema MLP.

**Figura 11**

*Clasificación de la memoria*



*Nota.* Tomado de Hodges, 1994.

### 3.2.1. Memoria a Corto Plazo

La MCP es sinónimo del sistema de memoria de trabajo, y exige el recuerdo inmediato de la información verbal o material espacial (Hodges, 1994).

Por otra parte, en el modelo de Atkinson y Shiffrin (1968), se creía que la información almacenada en la MLP debía pasar primero por la MCP para poder ser recordada, pero este modelo fue abandonado cuando se comprobó que personas con lesiones cerebrales y afectaciones en la MCP, podían codificar, y recuperar información de la MLP (Hodges, 1994).

Sin embargo, la MCP no es un sistema simple de retención transitoria entre el almacén sensorial y la MLP, sino, que este tipo de memoria interpreta las experiencias por su significado y organiza la información de una forma lógica (Klein, 1994).

Jáuregui y Razumiejczyk, (2011), añaden que la MCP tiene una capacidad limitada para retener información y, opera durante un periodo breve de tiempo. Sin embargo, el repaso y la repetición favorece la retención de la información en la MCP por más tiempo. Es decir, cuanto más tiempo sea repasada la información en la MCP, habrá más probabilidad de que sea recordada en un futuro, aunque, debemos tener en cuenta que, el repaso no mejorará el nivel de recuerdo si la información no ha sido previamente organizada.

Por otro lado, Baddeley y Hitch (1974), conceptualizaron la MCP refiriéndose a esta como *memoria de trabajo, working memory o memoria operativa*. Estos autores la definen como la capacidad que nos permite manipular y retener simultáneamente la información relacionada con la tarea que se está realizando. Por lo tanto, para efectuar una tarea es necesario la coordinación de la MCP y el control ejecutivo-atencional, para lograr una adecuada gestión selectiva de la entrada información necesaria para el aprendizaje (Gutiérrez-Martínez y Ramos, 2014).

Relacionado con lo anterior, la MCP o memoria de trabajo, parece funcionar independientemente, pero en paralelo con la MLP. El centro ejecutivo de la memoria de trabajo se sitúa en los lóbulos frontales y, es particularmente importante para realizar múltiples tareas. Utiliza dos bucles uno *fonológico o articulatorio*, encargado de la repetición inmediata de palabras, dígitos y melodías que depende del área perisilviana del lenguaje situada en el hemisferio dominante (izquierdo), y otro denominado *patrón visuoespacial*, que interviene en el procesamiento inmediato de la información. Su base anatómica podría estar situada en el lóbulo frontal, ubicado probablemente en el hemisferio derecho (Hodges, 1994).

### **3.2.2. Memoria a Largo Plazo**

La MLP posee una capacidad ilimitada, a diferencia de la MCP. La MLP permite codificar, almacenar y recuperar información tanto de conocimientos generales como de episodios autobiográficos que abarcan un periodo de tiempo más prolongado. Tulving (1987,) propuso dos tipos de MLP: *memoria episódica* y *memoria semántica*. Cada una constituye un sistema funcionalmente distinto.

#### **3.2.2.a. Memoria Episódica**

La memoria episódica, se define como el conocimiento consciente de eventos que se han experimentado previamente, así como los contextos en los que han sucedido (Tulving, 1987).

En esa línea, Hodges (1994), define la memoria explícita episódica como el sistema que se encarga de la codificación, de los recuerdos de experiencias personales y sucesos o episodios específicos. En ese sentido, Lieberman (2012), señala que, a parte de la codificación existe dos estadios, almacenamiento y la recuperación.

Tulving (2002), plantea que la memoria episódica es un sistema neurocognitivo (cerebro / mente), singularmente diferente de otros sistemas de memoria, que permiten a los seres humanos recordar experiencias pasadas.

Asimismo, Isingrini y Tacconat (2008), consideran a este tipo de memoria como una actividad mnésica que hace referencia a la recuperación consciente de eventos personales, permitiendo reproducirlos en episodios posteriores.

Es preciso señalar que, el envejecimiento se ve afectado por una pérdida de memoria explícita episódica (Moutoussamy y cols., 2022). Asimismo, la memoria explícita episódica se ve alterada en el DCLa unidominio y multidominio (Petersen y cols., 2016), como en varios tipos de demencias como la EA (Custodio y cols., 2022). La corteza frontal juega un papel fundamental en la codificación y recuperación de memoria explícita episódica (Hodges, 1994).

Por otro lado, debemos destacar que este tipo de memoria experimenta un deterioro con la edad Arango-Lasprilla y cols., 2015; Duff, 2016; Rivera y cols., 2019, Hammers y cols., 2021a), y se encuentra alterada desde las primeras fases de la EA (Redondo y col., 2010).

### **3.2.2.b. Memoria Semántica**

La memoria semántica es un sistema que se ocupa del almacenamiento permanente del conocimiento de hechos y conceptos, así como del significado de las palabras (Hodges, 1994).

Vivas y Fernández (2017), añaden que la memoria semántica incluye una variedad de información sobre los objetos y las palabras que conocemos, por lo tanto, almacena información esencial para su significado, como sus propiedades, categoría semántica y relaciones con otros conceptos.

En ese sentido, debemos mencionar que el agrupamiento semántico es una estrategia que se refiere al proceso por el cual un individuo recuerda palabras relacionadas semánticamente y de forma consecutiva, que estaban contenidas en una lista de palabras (Gaines y cols., 2006). Este proceso se puede ver en personas a las que se les aplica la prueba de aprendizaje verbal y memoria HVLT-R, donde se utiliza una lista de 12 palabras que se dividen en tres categorías semánticas. En este caso, una agrupación semántica se refiere al recuerdo consecutivo de dos palabras de la misma categoría (Malek-Ahmadi y cols., 2011).

Por otra parte, se han demostrado deficiencias en el procesamiento semántico en pacientes con EA. Los pacientes con EA se desempeñan significativamente peor en tareas que requieren procesamiento semántico, en relación con individuos cognitivamente sanos (Malek-Ahmadi y cols., 2011).

Gainotti y col. (2013), señalan que los trastornos de la memoria semántica, en particular la fluidez semántica/categoría, están deteriorados en pacientes con DCL que se convierten a EA y en personas mayores con demencia.

### **3.3. Bases Neuroanatómicas de la Memoria Explícita episódica**

La memoria episódica está asociada con estructuras que forman el complejo mediotemporal y que incluye las partes internas del lóbulo temporal, el hipocampo y los cuerpos mamilares. En el campo de la neuropsicología, se ha demostrado un estrecho vínculo entre la memoria explícita episódica y la corteza frontal. Esta relación permitiría la optimización de las operaciones de codificación y recuperación en memoria (Isingrini y Taconnat, 2008).

En ese sentido, Hodges, (1994), aporta de forma más detallada el anterior planteamiento realizado por Isingrini y Taconnat, y, señala que la base neuroanatómica de la codificación y recuperación de la memoria explícita episódica involucra las áreas

temporales mediales, particularmente el hipocampo, el diencéfalo que rodea al tercer ventrículo, y los núcleos basales del prosencéfalo. Todas estas áreas tienen representación bilateral. Las áreas principales están conectadas por fibras como el fónix y el girus cingulate.

Debemos señalar que, una lesión que afecta las regiones del lóbulo frontales interrumpe el rendimiento de la memoria episódica. En este sentido, una alteración de memoria episódica puede aparecer en el contexto de una enfermedad difusa cerebral (formando parte de una demencia) o como consecuencia de una lesión selectiva de las estructuras límbicas bilaterales (Hodges, 1994).

**Tabla 13**

*Base neuroanatómica según el tipo de memoria*

<b>Memoria</b>	<b>Tipo de material</b>	<b>Base Neuronal</b>
<b>Explícita Episódica</b>	-Acontecimientos y episodios vividos relacionados en el tiempo y el espacio.	Sistema límbico
<b>Semántica</b>	-Vocabulario, hechos, conceptos que no se relacionan con el tiempo ni el espacio.	Córtex temporal
<b>Implícita de procedimiento</b>	-Habilidades motoras, cómo conducir, jugar al golf. <u>-Priming.</u> -Condicionamiento clásico.	Ganglios basales  Córtex cerebral Desconocido ¿cerebelo?

*Nota.* Tomado de Hodges, 1994.

**CAPÍTULO 4. TEST NEUROPSICOLÓGICOS**  
**PARA EVALUAR MEMORIA EXPLICITA Y**  
**EL HOPKINS VERBAL LEARNING TEST**  
**REVISADO**

4.1. Pruebas neuropsicológicas para evaluar memoria explícita

4.1.a. Brief Visuospatial Memory Test-Revised

4.1.b. Figura compleja de Rey-Osterrieth

4.1.c. Escala de memoria de Wechsler-IV

4.1.d. Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense

4.2. El Hopkins Verbal Learning Test Revised

#### **4.1. Pruebas neuropsicológicas para evaluar memoria explícita**

La valoración neuropsicológica juega un papel importante en el rastreo de la demencia. En este sentido, las pruebas cognitivas se consideran herramientas esenciales en la neuropsicología. Son de utilidad clínica que complementan el diagnóstico y el pronóstico de pacientes con enfermedades que pueden ser neurodegenerativas.

En relación con lo anterior, debemos destacar que, a través de los test neuropsicológicos se trata evaluar las afectaciones que pueden existir en los diversos dominios cognitivos, como la memoria explícita episódica, el lenguaje, la función ejecutiva o la velocidad psicomotora, lo que permite que las pruebas sean un componente crucial para establecer un diagnóstico de demencia (Webb y cols., 2022).

La memoria explícita episódica, se evalúa normalmente mediante pruebas que incluyan la evaluación de Recuerdo Libre Inmediato, Recuerdo Libre Diferido, Recuerdo con Claves Semánticas y en Reconocimiento. Estos índices requieren la recuperación consciente de la información almacenada previamente. De acuerdo con lo anterior, debemos señalar que la evaluación neuropsicológica de la memoria explícita episódica puede estar alterada en adultos mayores según avanza la edad Arango-Lasprilla y cols., 2015; Duff, 2016; Rivera y cols., 2019, Hammers y cols., 2021a). Un factor importante a tener en cuenta al aplicar las pruebas cognitivas es que los test utilizados se ajusten a la población evaluada.

Debemos resaltar que, la evaluación del aprendizaje verbal y la memoria es una parte importante en las evaluaciones neuropsicológicas integrales (Norman y cols., 2011), especialmente en pacientes de edad avanzada con sospecha de deterioro cognitivo.

Los pacientes con problemas de aprendizaje y memoria pueden tener problemas para codificar información que les impide crear nuevos recuerdos, pueden presentar dificultades para recuperar información, lo que les impide acceder a recuerdos pasados e

incluso perjudicar a la memoria prospectiva, alterando su capacidad para recordar una acción o intención en un momento determinado (Vicente y cols., 2021).

Por otra parte, la memoria visuoespacial ha sido ampliamente evaluada en neuropsicología, ya que se considera una de las funciones cognitivas más afectadas tanto en el envejecimiento normal como en patologías que cursan con deterioro cognitivo (Sáez-Atxukarro y cols., 2021).

Algunas de las pruebas neuropsicológicas más reconocidas para evaluar memoria explícita episódica tanto en investigación como en el ámbito clínico son: el test breve de memoria visuoespacial BVMT-R, la figura compleja de Rey-Osterrieth (FCR), la subescala de memoria lógica de Wechsler IV (WMS-IV), y los test que evalúan audioverbal CVLT-II (TAVEC-versión española) y el HVLТ-R.

#### **4.1.a. Brief Visuospatial Memory Test-Revised**

El BVMT-R fue creado por Benedict en 1997. Es uno de los instrumentos comúnmente utilizados para evaluar el aprendizaje y la memoria explícita episódica no verbal. El BVMT-R presenta una excelente sensibilidad (98%) y especificidad (82%) al discriminar personas sanas de pacientes con demencia.

En ese sentido, se ha utilizado para evaluar a personas con diferentes patologías neurodegenerativas como, enfermedad de Parkinson o Esclerosis Múltiple, trastornos psiquiátricos (esquizofrenia y trastorno bipolar), envejecimiento sano, DCL y demencias (Sáez-Atxukarro y cols., 2021).

El BVMT-R cuenta con tres ensayos de aprendizaje, un ensayo a largo plazo (20-25 minutos después del tercer ensayo) y una prueba de reconocimiento. Los estímulos de la prueba consisten en seis formas geométricas presentadas en tres ensayos de aprendizaje. Al participante se le presenta la matriz de seis formas durante 10 segundos cada una. Después de cada una de las tres pruebas de aprendizaje, se le pide al participante que

reproduzca espontáneamente tantas formas como sea posible. Cada forma vale un máximo de 2 puntos (1 punto por la forma correcta y 1 punto por la ubicación correcta). La puntuación total de cada ensayo está comprendida entre 0 y 12 puntos sumando un recuerdo total de 0-36 puntos. Se aplica un cuarto ensayo de recuerdo diferido después de pasar 20-25 minutos tras finalizar el tercer ensayo. Este último se administra sin mostrar la lámina y la puntuación comprende entre 0 y 12 puntos. La parte de reconocimiento consiste en enseñar al evaluado 12 figuras una a una (las seis que aparecían previamente y seis figuras nuevas). El evaluado debe identificar si la figura había aparecido en los ensayos previos o no. Esto da lugar a un índice de discriminación que se calcula restando al total de aciertos (máximo 6) el total de falsos positivos (máximo 6), puntuación que oscila entre 0 y 6. y se mide el aprendizaje total en los tres intentos (rango = 0-36).

La estructura general de la medida del BVMT-R es similar a la HVLTR, y las dos medidas están co-normadas (Bonner-Jackson y cols., 2015). El BVMT-R muestra buena correlación con el HVLTR (Miotto y cols., 2012; MacLaughlin y cols., 2012; Duff, 2016; Hammers y cols., 2021a; Wong y cols., 2022).

#### **4.1.b. Figura compleja de Rey-Osterrieth**

La FCR fue creada por Rey en 1941 y estandarizada por Osterrieth en 1944. Está diseñada para evaluar la memoria visuoespacial, la capacidad visuoconstructiva y la planificación. Está formada por la figura A, específica para jóvenes, adultos y mayores, y, por la figura B para niños. Al participante se le presenta una figura compleja que debe copiar en un folio en blanco. Asimismo, debe tratar de recordar la figura. La figura no se parece a ningún objeto existente, se presenta al sujeto que la copia lo mejor que puede. Después de transcurridos 3 minutos, se le retira la copia, el participante debe intentar reproducir la figura. El gráfico está formado por 18 subfiguras con valor de dos

puntos cada una. La aplicación es individual, y el tiempo de aplicación oscila entre 5 y 20 minutos. La corrección de la prueba es breve, 2 minutos aproximadamente. El análisis y la interpretación se basa en dos aspectos: cuantitativos (las puntuaciones) y cualitativos (planificación) (García-García-Patino, 2017).

En general, el tiempo requerido tanto para la copia como para el recuerdo de la figura disminuye con la edad del sujeto y con la velocidad producción. Cuando la prueba se aplicó a grupos que presentaban alguna patología como problemas de conducta, esquizofrenia y otras deficiencias mentales, se encontró no se mostraron dentro del rango normal en ambas partes del test, las reproducciones extrañas eran frecuentes. Los afásicos con frecuencia mostraron dificultad para recordar la figura. Los casos de traumatismo craneal mostraron lentitud y, en algunos casos la reproducción fue pobre. (Rey, 1941; Osterrieth, 1944).

#### **4.1.c. Subescala de memoria de Wechsler-IV**

La WMS-IV es la última versión publicada en el 2013. Es una escala de aplicación individual que evalúa diferentes capacidades mnésicas. Evalúa a los sujetos de 16 a 69 años, y a los adultos mayores de 65 a 90 años. La WMS-IV, incluye la evaluación de la memoria en adultos mayores por subescalas como memoria lógica, asociados verbales emparejados y reproducción visual.

Esta batería produce solo cuatro puntajes de índice, incluido el índice de memoria auditiva (incluye memoria lógica I y II y asociados verbales pareados I y II), el índice de memoria visual (incluye reproducción visual I y II), el índice de memoria inmediata (incluye memoria lógica I, asociados verbales emparejados I y reproducción visual I) y el índice de memoria retardada (incluye memoria lógica II, asociados verbales emparejados II y reproducción visual II) (Woodard, 2010). Proporciona información

sobre una variedad de componentes de la memoria como memoria auditiva, memoria inmediata, memoria retrasada, memoria visual y memoria de trabajo visual.

El WMS-IV se encuentra estandarizado en participantes con DCL, EA y trastorno depresivo mayor. Es utilizado con frecuencia para distinguir la pérdida de memoria asociada con diversas afecciones relacionadas con el envejecimiento como la EA y la pseudodemencia (Mahendran y cols., 2015).

#### **4.1.d. Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense**

El TAVEC es una herramienta neuropsicológica que fue desarrollada por Benedect y Alejandre en 1998. Es la versión española del CVLT-II (Delis y cols., 1987). Su aplicación abarca desde adolescentes hasta adultos (a partir de 16 años). Su objetivo es evaluar el aprendizaje y la memoria explícita episódica por vía verbal. Su aplicación dura 40 minutos, aproximadamente.

La prueba comienza con la presentación verbal de una lista por el evaluador. La lista está compuesta por 16 palabras (lista A), pertenecientes a cuatro categorías semánticas, que posteriormente el evaluado tendrá que recordar. Este procedimiento se repite en cinco ensayos. Cada acierto tiene un valor de 1 puntos (16 puntos por ensayo). Al finalizar el quinto ensayo, se administra una segunda lista de interferencia de 16 palabras (lista B). A continuación, se le pide al evaluado que diga las palabras que recuerde de la lista A. Inmediatamente después, se indica una de las categorías semánticas y se le pide el recuerdo de todas las palabras de la lista A que pertenezcan a esa categoría. Se hace lo mismo con las otras tres categorías semánticas. Pasados unos 20-30 minutos, se pide nuevamente el recuerdo libre de la lista A, y, a continuación, el recuerdo por categorías semánticas. Finalmente, se administra una prueba de reconocimiento, facilitándole una lista de palabras donde el evaluado deberá recordar las palabras que pertenecían a la lista A (Nieto y cols., 2014).

## 4.2. Hopkins Verbal Learning Test Revised

### 4.2.a. Antecedentes y descripción del HVLTR

El HVLTR es la versión revisada de la prueba HVLTR (Brandt, 1991). La versión revisada fue desarrollada por Brandt y Benedet en 2001. La diferencia del HVLTR con la versión revisada reside en que la versión original carecía de un recuerdo diferido. El HVLTR es una de las pruebas de aprendizaje verbal y memoria más utilizadas a nivel mundial, por sus características para evaluar el funcionamiento cognitivo en población clínica con deterioro cognitivo, demencias, trastornos psiquiátricos, tumores cerebrales y otras patologías (Rivera y cols., 2019). El objetivo del HVLTR ha sido proporcionar una prueba breve y fiable, y que contara con versiones paralelas que permitiera su administración en seguimientos longitudinales.

El HVLTR está compuesto por tareas que evalúan memoria explícita episódica audioverbal. Primeramente, el examinador facilita por vía verbal 12 palabras de cuatro categorías semánticas, se repite en tres ensayos. En cada ensayo, el evaluado deberá recordar las palabras que pueda. Cada palabra correcta tiene un valor de 1 punto. Al finalizar los ensayos, se suma y se obtiene el puntaje *Total del Recuerdo Libre Inmediato* (rango = 0-36). Pasados 20-25 minutos, el evaluado deberá recordar nuevamente las palabras de la lista, el número de palabras correctas recordadas es la puntuación del *Recuerdo Libre Diferido* (rango = 0-12). Luego, en *Reconocimiento*, se le dice una lista de palabras compuestas por palabras de la lista inicial y por otras nuevas, el evaluado debe identificar las palabras de la lista inicial. Se le otorga 1 punto a las palabras correctas. Se suman las palabras correctamente identificadas y, se le resta el total de palabras falladas que no forman parte de la lista (rango=1-12).

El HVLTR muestra características que lo favorecen frente a otras pruebas que evalúan memoria episódica como que incorpora una lista breve y de fácil aplicación

evitando el cansancio del evaluado y, disminuyendo el tiempo de trabajo del examinador (Mata y cols., 2017; Taylor y cols., 2018).

Por otra parte, el HVLTR puede mostrar una codificación más exigente en las tareas de memoria que la subescala de memoria lógica II del Wechsler-III y IV, asimismo, el HVLTR puede ser más sensible a los cambios tempranos en la memoria que en la memoria lógica II (Tremont y cols., 2010; Wong y cols., 2022).

Ryan y cols. (2021), señalan que la evaluación de la memoria explícita episódica por vía audiverbal en personas mayores, es una herramienta útil de detección y diagnóstico de deterioro cognitivo. El HVLTR muestra buena sensibilidad a los cambios de memoria asociados con DCL y EA (Wong y cols., 2022). En ese sentido, González-Palau y cols. (2013), señala que el HVLTR discrimina de forma significativa entre pacientes con STN, DCLa y EA.

Recientemente, Sáez-Atxukarro y cols. (2021), han publicado una validación del HVLTR en población española, utilizando solo datos clínicos de participantes STN no poblacionales, sin embargo, no incluye población con DCL y con EAI, ni evalúa el recuerdo utilizando pautas con las claves semánticas.

El HVLTR no incorpora tareas para evaluar la evocación del recuerdo con pauta semántica, solo evalúa rigurosamente ítems de memoria explícita episódica de evocación libre inmediato, de forma diferida y, finalmente, una tarea de reconocimiento (Brandt, 1991; Benedict y cols., 1998; Vanderploeg y cols., 2000; Brandt y Benedict, 2001; Stewart y cols., 2002; Xu y cols., 2014; Arango-Lasprilla y cols., 2015; Duff, 2016; Sawyer y col., 2016; Grenfell-Essam y cols., 2017; Rivera y cols., 2019; Ryan y cols., 2021; Rodríguez-Lorenzana y col., 2020; Hammers y cols., 2021; Díaz-Santos y cols., 2021; Sáez-Atxukarro y col., 2021). Puede verse en el **Anexo 1**.

Por otra parte, debemos resaltar que nuestra *versión adaptada del HVLT-R* no altera las características y forma de aplicación del test original. Es decir, inmediatamente después de los tres ensayos del *Recuerdo Libre Inmediato*, se procede a la aplicación del *Recuerdo con Claves Semánticas Inmediato*, luego, después de transcurrir los 20 o 25 minutos se aplica el *Recuerdo Libre diferido* y posteriormente el *Recuerdo con Claves Semánticas diferido*, por último, el *Reconocimiento*. Se otorga 1 punto por cada palabra correcta, para un total de 12 puntos por cada índice del test. Puede verse el **Anexo 2**.

## ***PARTE II. ESTUDIO EMPÍRICO***

---

**CAPÍTULO 5. OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

**CAPÍTULO 6. METODOLOGÍA**

**CAPÍTULO 7. RESULTADOS**

**CAPÍTULO 8. DISCUSIÓN**

**CAPÍTULO 9. CONCLUSIONES**

## ***CAPÍTULO 5. OBJETIVOS E HIPÓTESIS***

5.1. Planteamiento del Problema

5.2. Objetivos Generales

5.3. Objetivo Específicos e Hipótesis

## 5.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El envejecimiento, suele implicar un deterioro cognitivo progresivo asociado a la edad. En este proceso, surgen dificultades en el aprendizaje y en la memoria, asimismo, se muestra una disminución de algunas tareas de rendimiento ejecutivo, de habilidades motoras y, aparece un enlentecimiento en el procesamiento de información (López y Calero, 2009; Diaz y Pereiro, 2018).

En esta línea, debemos señalar que las alteraciones cognitivas que emergen en el envejecimiento, pueden afectar el desempeño de la memoria explícita episódica, considerada un predictor característico del DCLam y de la EA (El-Haj y Antoine, 2018; Custodio y cols., 2022). Asimismo, la evaluación de la memoria explícita demuestra su utilidad en el diagnóstico diferencial de varios trastornos neurológicos a parte de la EA (Rodríguez-Lorenzana y cols., 2020).

En este sentido y en relación con la memoria, debemos destacar que estos déficits que aparecen en el envejecimiento, nos impulsan a desarrollar herramientas neuropsicológicas estandarizadas y adaptadas y que sean de utilidad clínica.

En la actualidad, aunque contamos con instrumentos neuropsicológicos fiables para evaluar la memoria y otros dominios cognitivos, existe la necesidad de desarrollar test que puedan identificar a los pacientes con DCL y EAI (Cacho y cols., 2010). Estas herramientas son consideradas un apoyo para discriminar a las personas con un envejecimiento normal o patológico, y así prevenir y/o detectar el diagnóstico temprano del deterioro cognitivo. Por este motivo, es necesario contar con herramientas de evaluación que se adapten a las características de la población a la que se le administra (Mahendran y cols., 2015; Duff, 2016).

Por otra parte, es preciso hacer énfasis en la evaluación del aprendizaje verbal y de la memoria explícita episódica, ya que su uso resulta fundamental en una batería de evaluación neuropsicológica (Duff, 2016).

En este sentido, uno de los test más conocidos para evaluar memoria explícita es el HVLT-R, la versión revisada del HVLT (Brandt, 1991). El HVLT-R fue creado por Benedict y cols. en 1998, ante la necesidad de disponer de un test breve y fiable que evaluara el aprendizaje verbal y la memoria explícita en personas adultas.

Posteriormente, Brandt y Benedict (2001) presentaron una versión mejorada del test.

Actualmente, el HVLT-R es una de las pruebas neuropsicológicas más utilizadas. Ha sido validado en varios países a nivel mundial (Rivera y cols., 2019). Además, presenta buena sensibilidad y especificidad al discriminar entre población sana y con demencia (Hogervorst y cols., y 2011). En España, aunque existen aproximaciones de normalización, como la aportación de Sáez-Atxukarro y cols. 2021, no contamos con datos normativos para población clínica.

El HVLT-R tiene una extensa utilidad clínica. Se puede administrar a pacientes con una amplia variedad de enfermedades como la EA, Demencia vascular (DV) (Gaines y cols., 2006; Shi y cols., 2012; Liao y cols., 2019), Enfermedad de Parkinson (EP) (Aretouli y Brandt, 2010), traumatismo craneal (O'Neil-Pirozzi y cols., 2012; Andrews y cols., 2014), SIDA, (Shapiro y cols., 1999; Woods y cols., 2005), Trastorno Bipolar (Van-Rheenen y Rossell, 2014; Sumiyoshi y cols., 2017), entre otras patologías psiquiátricas como Esquizofrenia (Sáez-Atxukarro y cols. 2021).

La literatura respalda la utilidad del HVLT-R por sus características psicométricas de fiabilidad test-retest y consistencia interna (Barr, 2003; Benedict y cols., 1998) y validez de contenido, de criterio, de constructo, convergente y discriminante (Shapiro y cols., 1999; Lacritz y cols., 2001; De Jager y Budge, 2005).

En este sentido, debemos resaltar que, el HVLТ-R presenta cualidades que favorecen su uso en comparación con otras pruebas de memoria (Lacritz y cols., 2001, Mata y cols., 2017; Taylor y cols., 2018; Bailey y cols., 2018; Wong y cols., 2022). Esta ventaja contribuye a evitar la fatiga que afecta al rendimiento a la vez que disminuye el tiempo de trabajo del examinador. Además, junto a las propiedades descritas, convierten este test en un instrumento ideal para evaluar memoria explícita episódica en la demencia (Shapiro y cols., 1999; Hogervorst y cols., 2002; Kuslanky y cols., 2004; Gaines y cols., 2006; Ryan y cols., 2020; Hammers y cols., 2021).

Por otra parte, debemos señalar la importancia de incorporar ítems con claves semánticas, ya que estas tareas necesitan de una codificación más profunda para lograr mejores resultados de memoria (Wong y cols., 2022).

En esta línea, señalamos el trabajo de Buschke y cols. (1996) quienes afirman que el procesamiento semántico es un componente importante en la evaluación de la memoria explícita episódica en la EA, ya que estos pacientes tienen una mayor afectación de la memoria semántica en comparación con enfermos con otro tipo de demencias.

Asimismo, Malek-Ahmadi y cols. (2011) alegan que existe deficiencias en el procesamiento semántico en los pacientes con DCLa, porque muestran un índice de agrupamiento semántico reducido y un bajo rendimiento en la prueba de fluidez categorial en comparación con el grupo STN. Siguiendo este sentido, Gaines y cols., 2006 indican que el recuerdo libre del HVLТ-R, sin añadir una pauta semántica, produce un recuerdo más deficiente en pacientes con EA.

Por otra parte, García-García-Patino y cols. (2020) pusieron de relieve la importancia de evaluar el recuerdo con claves semánticas en las tareas de memoria explícita episódica, como una variable mnésica predictora de las ACVD en pacientes con DCL-am y EAI.

El trabajo original del HVLTR, no incorpora tareas para evaluar la evocación del recuerdo con la pauta semántica. Estrictamente evalúa ítems de memoria explícita de evocación libre a corto plazo, de forma diferida y finalmente una tarea de reconocimiento (Brandt y Benedict 1998; Brandt y Benedict, 2001; Xu y cols., 2014; Arango-Lasprilla y cols., 2015; Duff, 2016; Sawyer y col., 2016; Rivera y cols., 2019; Ryan y cols., 2020; Rodríguez-Lorenzana y col., 2020; Hammers y cols., 2021; Díaz-Santos y cols., 2021; Sáez-Atxukarro y col., 2021).

Sin embargo, en nuestro trabajo utilizaremos una versión adaptada del HVLTR, que incluye ítems que evalúan el Recuerdo con Claves Semánticas Inmediato, evaluado después del Recuerdo Libre Inmediato, e ítems que valoran el Recuerdo con Claves Semánticas Diferido, evaluado inmediatamente después del Recuerdo Libre Diferido (Cacho y cols., 2011; García-García-Patino y cols., 2020). Además, proporcionaremos datos clínicos correspondientes a las características sociodemográficas y cognitivas del evaluado. De esta manera, las pruebas se podrían utilizar de forma precisa en la práctica clínica y en investigación (Carvajal y cols., 2011).

Por otro lado, es preciso señalar que, en España existe el test TAVEC (Benedet y Alejandre, 2014), considerado uno de los test de aprendizaje verbal y la memoria más sensibles y específicos. El inconveniente de este test recae en que requiere un alto grado de especialización para aplicarlo y un consumo de tiempo de 50 minutos (Straus y cols., 2006), que limita su uso, tanto en la práctica clínica como en investigación. Sin embargo, nuestra versión adaptada del HVLTR es un instrumento que se aplica en 25 minutos aproximadamente lo que le convierte en un test ideal para la evaluación de la memoria explícita en el deterioro cognitivo y la demencia (Cacho y cols., 2011; García-García-Patino y cols., 2020).

En este trabajo, presentamos un estudio caso-control en una muestra de participantes STN, DCL y EAI, del estudio poblacional NEDISA (Cacho y cols., 2011). Utilizaremos la versión adaptada del HVLT-R que incluye el recuerdo claves semánticas a corto y a largo plazo para generar datos clínicos para cada grupo de participantes.

## **5.2. OBJETIVO GENERAL**

Analizar y proporcionar datos clínicos de la versión adaptada del HVLT-R que incorpora claves semánticas en población española, en un grupo de participantes sin trastorno neurocognitivo (STN), con Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en con Enfermedad de Alzheimer Incipiente (EAI), utilizando los datos del estudio poblacional NEDISA (Cacho y cols., 2011).

## **5.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

### **Objetivo específico 1:**

Analizar y comparar los rendimientos en las tareas de memoria explícita episódica audioverbal de evocación libre inmediata y diferida, así como en memoria explícita episódica audioverbal de evocación con claves semántica inmediata y diferida, y en el reconocimiento diferido, en un grupo de participantes STN sujetos con DCL y sujetos con EAI.

**Hipótesis 1:** Las puntuaciones obtenidas en la prueba HVLT-R permiten discriminar significativamente entre los grupos estudiados, de forma que, en todos los casos, las puntuaciones obtenidas por los participantes STN son significativamente mayores que las obtenidas por los participantes pacientes con DCL, que a su vez son significativamente mayores que las puntuaciones de los participantes pacientes con EAI.

**Objetivo específico 2:**

Analizar los datos correspondientes al índice de Youden ( $J$ ), Área Bajo la Curva (ABC), el punto de corte para cada variable de la prueba HVLТ-R, sensibilidad, especificidad, los valores predictivos negativos (VPN) y valores predictivos positivos (VPP), la razón de verosimilitud positivo (RVP), razón de verosimilitud negativo (RVN), los odds-ratios, eficacia de la prueba en ese punto y alfa de Cronbach de las puntuaciones del recuerdo libre inmediato, del recuerdo libre diferido, del recuerdo con claves semánticas inmediato y diferido y del reconocimiento, aplicada a participantes con DCL y con EAI frente a participantes STN.

**Objetivo específico 3:**

Analizar los efecto de la edad, el sexo y el nivel de estudios sobre las puntuaciones en recuerdo libre inmediato, recuerdo libre diferido, recuerdo con claves semánticas inmediato y diferido y en reconocimiento, en los grupos de participantes del estudio.

## **CAPÍTULO 6. METODOLOGÍA**

6.1. Diseño

6.2. Definición de variables

6.3. Participantes

6.3.1. Grupo de participantes sin trastorno neurocognitivo

6.3.2. Grupo de participantes con Deterioro Cognitivo Leve

6.3.3. Grupo de participantes con Enfermedad de Alzheimer Incipiente

6.4. Instrumentos de evaluación

6.5. Procedimiento

6.6. Análisis estadístico

## **6.1. Diseño**

Diseño observacional, Transversal y caso control

## **6.2. Descripción de variables**

Las variables se han definido como variables dependientes, independientes y de control según los distintos objetivos.

### **6.2.1. Variables dependientes**

#### **Memoria explícita episódica audioverbal de evocación libre de forma inmediata.**

Variable cuantitativa discreta evaluada a través de tres ensayos del recuerdo libre en la prueba HVLT-R.

#### **Memoria explícita episódica audioverbal de evocación libre de forma diferida**

Variable cuantitativa discreta evaluada de 20-25 minutos posterior a los tres ensayos del recuerdo libre inmediato en la prueba HVLT-R.

#### **Memoria explícita episódica audioverbal de evocación con claves semánticas inmediata**

Variable cuantitativa discreta evaluada a través de pautas semánticas facilitadas de forma inmediata de la prueba HVLT-R.

#### **Memoria explícita episódica audioverbal de evocación con claves semánticas diferida**

Variable cuantitativa discreta evaluada a través de pautas semánticas facilitadas de forma diferida de la prueba HVLT-R.

#### **Memoria explícita episódica audioverbal de reconocimiento de forma diferida**

Variable cuantitativa discreta evaluada a través del reconocimiento diferido de la prueba HVLT-R.

### 6.2.2. Variables independientes

Grupo de participantes Sin Trastornos Neurocognitivos (STN)

Grupo de participantes con Deterioro Cognitivo Ligero (DCL)

Grupo de participantes con Enfermedad de Alzheimer Incipiente (EAI)

### 6.2.3. Variables de Control

**Edad.** Variable cuantitativa discreta compuesta por un rango de 65 hasta 94 años.

**Sexo.** Variable cualitativa dicotómica compuesta por hombre o mujer.

**Nivel educativo.** Variable cuantitativa ordinal compuesto por los años de escolarización.

## 6.3. Participantes

La muestra de nuestro estudio y los hallazgos de las pruebas aplicadas, forman parte del proyecto NEDISA (Neurological Disorders in Salamanca) (Cacho y cols., 2011). El estudio NEDISA, es un estudio poblacional transversal que se realizó en la ciudad de Salamanca, con el objetivo de analizar la prevalencia de las enfermedades neurológicas en la tercera edad. Desde la primera visita los participantes fueron examinados por un equipo de profesionales cualificados compuesto por cuatro Neurólogos y dos Médicos Generales.

Los datos de los participantes para el estudio NEDISA, fueron obtenidos por el registro local de Salamanca, autorizado por las autoridades municipales de Salamanca. Se incluyeron a los participantes de 65 años o más desde el 31 de diciembre de 2006, donde se incluyeron participantes que residían en sus casas y también en residencias. El registro local permite contactar con un total de 1077 participantes, de los cuales fueron examinados 1032 participantes. Se obtuvo la aprobación del Comité de Normas Éticas sobre la Experimentación Humana del Hospital Universitario de Salamanca y el consentimiento informado de todos los participantes para participar en el estudio.

### **6.3.1. Grupo de participantes sin trastorno neurocognitivo (STN)**

El grupo de participantes STN está compuesto por participantes que no presentaban alteración de la funcionalidad ni a nivel cognitivo, sólo patologías propias de la edad, donde el resultado de la exploración neurológica y neuropsicológica se encontraban dentro de los límites de la normalidad. La muestra de participantes STN se compone de 333 sujetos, cuya media de edad fue de 73,10 ( $\pm 1.25$ ) años, de los cuales 137 (41,14 %) son hombres y 196 (58,86%) mujeres.

Fueron seleccionados para conformar este grupo aquellos participantes que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- Capacidad para expresar su consentimiento para participar en el estudio.
- Tener como lengua materna el español.
- Edad igual o superior a 65 años.
- No presentar limitaciones visuales o auditivas no corregidas que impidan la realización de las pruebas aplicadas.
- No tener antecedentes personales de afectación neurológica, neuropsicológica o psicopatológica.
- No estar en tratamiento psicofarmacológico que pudiera influir en el rendimiento de las pruebas aplicadas.
- No tener antecedentes o presencia de trastornos autoinmunitarios sistémicos que puedan causar una enfermedad de carácter neurológico progresiva con déficits cognitivos asociados.
- No presentar antecedentes de trastornos mentales.

### 6.3.2. Grupo de participantes con Deterioro Cognitivo Leve

Los participantes con DCL fueron diagnosticados según los criterios de Petersen y cols. 1997, siendo los participantes independientes para las actividades de vida diaria confirmado por un informador. La muestra de participantes con DCL se compone de 141 sujetos, cuya media de edad fue de 76,81 ( $\pm 1,96$ ) años, de los cuales 55 (39%) son hombres y 85 (61%) mujeres.

Los criterios de inclusión en la selección de la muestra fueron:

- Cumplir los criterios DCL de Petersen y cols. 1997.
- Capacidad para expresar su consentimiento para participar en el estudio.
- Tener como lengua materna el español.
- Edad igual o superior a 65 años.
- No presentar limitaciones visuales o auditivas que impidan la realización de las pruebas aplicadas.
- No presentar antecedentes personales o presencia de afectación neurológica o psicopatológica.
- No estar en tratamiento psicofarmacológico que pudiera influir en el rendimiento de las pruebas aplicadas.
- No tener antecedentes o presencia de trastornos autoinmunitarios sistémicos que puedan causar una enfermedad de carácter neurológico progresiva con déficits cognitivos asociados.
- No presentar antecedentes de trastornos mentales.

### 6.3.3. Grupo de Participantes con Enfermedad de Alzheimer Incipiente

La muestra de participantes con EAI, fueron diagnosticados etiológicamente según criterios NINCDS (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke) y ADRDA (Alzheimer's Disease and Related Disorders and Stroke) (McKhann y cols., 1984), evidenciándose a través de la exploración neurológica y neuropsicológica el deterioro cognitivo en estadio de probable EA (demencia leve CDR 1) (Hughes y cols., 1982). La muestra de participantes con EAI se compone de 210 sujetos, cuya media de edad es de 77,71 ( $\pm 1,68$ ), de los cuales 61 (29,04 %) son hombres y 149 (70,96%) mujeres.

Los criterios de inclusión en la selección de la muestra fueron:

- Cumplir los criterios NINCDS-ADRDA para EA.
- Capacidad para expresar su consentimiento para participar en el estudio.
- Tener como lengua materna el español.
- Edad igual o superior a 65 años.
- No presentar limitaciones visuales o auditivas que impidan la realización de las pruebas aplicadas.
- No estar en tratamiento psicofarmacológico que pudiera influir en el rendimiento de las pruebas aplicadas.
- No tener antecedentes o presencia de trastornos autoinmunitarios sistémicos que puedan causar una enfermedad de carácter neurológico progresiva con déficits cognitivos asociados.
- No presentar antecedentes de trastornos mentales.

**Tabla 14***Datos sociodemográficos de los participantes*

Variable	STN (N=333)	DCL (N=141)	EAI (CDR-1) (N=210)	Total (683)	p
<b>Edad</b>	332	141	209	682	<0.01
Edad (SD)	73.10 ( $\pm$ 5.79)	76.81( $\pm$ 5.87)	77.71( $\pm$ 6.19)	75.28 $\pm$ 6.30	
<b>Género</b>	333	140	210	683	<0.015
Hombre	137 (41.14%)	55 (39.29%)	61 (29.05%)	253	
Mujer	196 (58.86%)	85 (60.71%)	149 (70.95%)	430	
<b>Nivel Estudios</b>	331	136	193	660	<0.051
Analfabeto	4	4	2	10	
Mínimos	100	51	58	209	
Primarios	198	77	119	394	
Bachillerato	15	1	2	18	
Universitarios	14	3	12	29	

*Nota.* STN= participante sin trastorno neurocognitivo, DCL = participantes con Deterioro Cognitivo Leve, EAI= participantes con Enfermedad de Alzheimer incipiente (CDR-1).

**Tabla 15***Datos clínicos de los participantes*

Variable	STN (N=333)		DCL (N=141)		EAI (N=210)	
	N incluida	%No/Si Media (DT)	N incluida	%No/Si Media (DT)	N incluida	%No/Si Media (DT)
<b>Fumador</b>	308	96.1 / 3.9 0.04 (0.19)	125	92.0 / 8.0 0.08 (0.27)	157	98.1 / 1.9 0.02 (0.14)
<b>Bebe</b>	308	99.0 / 1.0 0.01 (0.10)	125	99.2 / 0.8 0.01 (0.09)	157	98.7 / 1.3 0.01 (0.11)
<b>HTA</b>	308	44.5 / 55.5 0.56 (0.50)	125	40.0 / 60.0 0.60 (0.49)	156	59.6 / 40.4 0.40 (0.49)
<b>DM</b>	308	86.0/ 14.0 0.14 (0.35)	126	80.2 / 19.8 0.20 (0.40)	156	92.3 / 7.7 0.08 (0.27)
<b>LDL</b>	308	83.1 / 16.9 0.17 (0.38)	125	85.6 /14.4 0.14 (0.35)	155	83.9 / 16.1 0.16 (0.37)
<b>Cardiopatía</b>	309	91.9 / 8.1 0.08 (0.27)	126	89.7 / 10.3 0.10 (0.31)	156	95.5 / 4.5 0.04(0.21)

*Nota.* N= muestra, STN = participante sin trastorno neurocognitivo, DCL = participantes con Deterioro Cognitivo Leve, EAI = participantes con Enfermedad de Alzheimer incipiente (CDR-1).

## **6.4. Instrumentos de valoración, exploración neurológica y neuropsicológica**

### **6.4.1. Valoración y exploración neurológica**

#### **6.4.1.a. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Fahn y Elton, 1987).***

Es una escala multidimensional fiable y válida (Martínez-Martín y cols., 1994). Esta escala se desarrolló como una escala compuesta para capturar múltiples aspectos de la Enfermedad de Párkinson (EP). La UPDRS es la evaluación más común para el monitoreo de las fluctuaciones motoras. La escala tiene cuatro componentes, derivados de escalas preexistentes que fueron revisadas y modificadas por el consorcio de especialistas en trastornos del movimiento. La Parte I: mente, comportamiento y estado de ánimo; Parte II: actividades de la vida diaria; Parte III: motricidad; Parte IV: complicaciones, la discapacidad y el deterioro motor (Habets y cols., 2023).

En el estudio NEDISA se aplicó la Parte IV de la escala, calificados en un rango de 0 a 4, que incluyen la evaluación del lenguaje, expresión facial, temblor en reposo y postural, rigidez, tocarse las puntas de los dedos, movimientos de las manos, marcha, agilidad de piernas, bradicinesia, levantarse de una silla, postura y estabilidad postural.

### **6.4.2. Evaluación neuropsicológica con test breves**

#### **6.4.2.a. *Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein y cols., 1975).***

El MMSE o examen breve del estado mental, es la prueba de rastreo cognitivo más conocida y utilizada en la actualidad. Fue creado por Folstein y cols. en el año 1975 como un instrumento para evaluar el estado mental de los pacientes hospitalizados de forma rápida (Llamas-Velasco y cols., 2015), sobre todo en población de ancianos. Es la prueba con mayor número de versiones idiomática utilizada para detectar DCL en estudios epidemiológicos poblacionales (Jia y cols., 2021). Está compuesto por cinco dominios cognitivos: orientación temporo-espacial, memoria diferida, atención y cálculo, lenguaje y capacidad visuoespacial de dibujo, y cuya puntuación total es de

30 puntos (Rovner y Folstein, 1987). Es un instrumento relativamente fácil y el tiempo de aplicación es de aproximadamente de 7-10 min. Algunos autores consideran que esta escala presenta algunas limitaciones como que no puede ser aplicada a analfabetos porque presenta algunos ítems que pueden originar aversión o rechazo a realizarlos (Carnero-Pardo, 2013). Durante el estudio NEDISA se aplicó la validación española del MMSE, previamente publicada por Blesa y cols. en 2001, donde utilizan el punto de corte de 24/25 puntos.

**6.4.2.b. Clock Drawing Test (CDT) (Cacho y cols., 1999).**

El CDT es un instrumento breve y de fácil administración. Su uso es popular entre los médicos e investigadores para la detección de la EA ya sea solo o como parte de una batería (Palsetia y cols., 2018). Esta prueba ha sido validada en numerosos países, y se convierte en uno de los instrumentos de cribado más utilizados, junto al MMSE y al Mini-Cog, para detectar DCL y demencia (Torres-Castro y cols., 2022).

Cacho y cols. (1999), realizaron la primera validación en población española. En esta validación, los investigadores utilizaron el dibujo del reloj a la orden donde el evaluado debe dibujar un reloj de memoria, redondo, con todos los números y las manecillas marcando las 11 y 10 min. Este test evalúa comprensión, memoria semántica, memoria episódica y algunas funciones ejecutivas. En la segunda parte el evaluado deberá copiar el refo previamente facilitado por el examinador. Esta segunda parte evalúa la visuoconstrucción. La aplicación tarda 2 minutos aproximadamente, y se puntúa de 0 a 10 (Cacho y cols., 2005).

Este test fue utilizado en el estudio NEDISA ya que muestra una sensibilidad de 92.8% y especificidad de 93.5% en el dibujo a la orden y , una sensibilidad de 73.1% y especificidad de 90.6%, en el dibujo a la copia que permite discriminar entre pacientes con y sin demencia.

Aunque el efecto del nivel educativo en el CDT es controvertido, Cerezo y cols. (2021), sostienen que no está influenciado por la edad ni por los trastornos del estado de ánimo, pero si con las funciones ejecutivas.

#### **6.4.2.c. Mini-Clock (Cacho y cols., 2010).**

Es una batería de detección cognitiva breve y fácil de administrar que consiste en la fusión de dos pruebas breves bien conocidas MMSE y Clock Drawing Test (CDT) (Mini-reloj), para diferenciar entre pacientes con EAI, DCL y sujetos STN. Mostró alta sensibilidad y especificidad en la detección de la EAI, aunque fue menos precisa en la detección de DCL, pero discrimina bien entre el grupo con DCL y el grupo STN Su rango de puntuación va de 0 a 40 puntos, resultado de la suma del MMSE y el Tets del reloj a la orden (Cacho y cols., 2010).

### **6.4.3. Evaluación de las actividades de la vida diaria**

#### **6.4.3.a. Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia (IDDD) (Teunisse y cols., 1991).**

El IDDD es una escala compuesta por dos subescalas que registran la calificación de los cuidadores sobre la iniciativa y el autocuidado de los pacientes, así como el desempeño de las actividades complejas de la vida diaria. (Voigt-Radloff y cols., 2012). Esta escala consta de 33 ítems, de los cuales 16 evalúan las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) como lavarse, secarse, vestirse, peinarse, cepillarse los dientes, entre otras, y 17 evalúan las actividades más complejas como orientarse dentro y fuera de casa, comprar, pagar, usar el teléfono, entre otras. Su puntuación es de 33 a 99 puntos, indicando mayores puntuaciones una mayor dependencia. Es considerada una escala útil para incorporar en ensayos clínicos y estudios longitudinales porque presenta buena consistencia interna de 0.94 (Teunisse y cols., 1991; Teunisse y Derix, 1997).

#### **6.4.4. Evaluación de los aspectos emocionales**

##### ***6.4.4.a Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings y cols., 1994)***

El NPI fue desarrollado para evaluar la psicopatología en pacientes con demencia. Evalúa 12 trastornos neuropsiquiátricos comunes en la demencia: delirios, alucinaciones, agitación, disforia, ansiedad, apatía, irritabilidad, euforia, desinhibición, comportamiento motor aberrante, trastornos del comportamiento nocturno y anomalías del apetito y la alimentación. La gravedad y la frecuencia de cada síntoma neuropsiquiátrico se clasifican sobre la base de preguntas escritas administradas al cuidador del paciente (Cumming, 1997).

En un estudio sistemático realizado por Terum y cols. (2017), describieron cómo los síntomas neuropsiquiátricos (SNP) individuales en la demencia, evaluados mediante el NPI, se asocian con la carga del cuidador. Asimismo, describieron la relación de la asociación de los SNP con todos los subtipos y etapas de demencia, sin embargo, concluyeron que la EA, la Demencia con Cuerpos de Lewy (DCL) y Demencia Frontotemporal (DFT), se asocian con una mayor prevalencia de SNP y mayor carga del cuidador.

Este inventario se le administra al cuidador en la entrevista. Permite cuantificar la frecuencia de aparición en una escala del 1 al 4 y la severidad de los síntomas en una escala del 1 al 3, se multiplica la frecuencia por la severidad. La puntuación de 0 indica ausencia de SNP.

#### **6.4.4.b. Geriatric Depression Scale 15 items (GDS-15) (Yesavage, 1982).**

La escala GDS-15 es una forma abreviada que se extrae de los 30 ítems de la escala GDS original. Es una herramienta para el diagnóstico y la evaluación de la depresión en personas mayores. Se desarrolló en base a los hallazgos de que las personas mayores con depresión, con frecuencia muestran síntomas como ansiedad, síntomas físicos y disminución de la función cognitiva. Consta de 15 ítems que requieren una respuesta dicotómica (sí o no) que se puntúa como 1 o 0. Es considerada una herramienta útil para clasificar las etapas de la depresión geriátrica en trastorno depresivo menor o mayor (Shin y cols., 2019). El objetivo de esta versión breve fue facilitar su uso y reducir el tiempo de administración de la encuesta. Además, la escala GDS-15 es considerada una herramienta eficaz para detectar episodios depresivos mayores según los criterios del DSM-IV (Almeida y Almeida, 1999). Es una prueba validada y su uso es altamente apropiado para el trabajo clínico y de investigación en diversas poblaciones de adultos mayores (Marty y cols., 2010).

#### **6.4.7. Evaluación de la memoria explícita**

##### **6.4.7.a. Versión adaptación del Hopkins Verbal Learning Test-Revised**

La versión adaptada del HVLT-R consta de 12 palabras, agrupadas en tres categorías semánticas. La tarea comienza con 3 ensayos, en cada uno de los cuales el sujeto debe evocar inmediatamente el mayor número de palabras que recuerde tras la lectura por parte del explorador. Este apartado se administra como en la versión original del HVLT-R (Brandt y Benedict, 1998). Posteriormente, se facilita la evocación del recuerdo a través de utilización de las claves semánticas de forma inmediata (puntuación de 0-12).

Transcurrido 20 o 25 minutos, se realiza la tarea del recuerdo libre diferido, en la que el sujeto debe recordar las palabras. Seguidamente, se requiere que el participante recuerde de forma diferida las palabras con el uso de las claves semánticas de forma

diferida (puntuación de 0-12) (Cacho y cols., 2011). A continuación, se realiza una tarea de reconocimiento, en la que el sujeto debe identificar que palabras corresponden a la lista presentada y cuáles no. Se presentan 24 palabras, 12 de ellas son las aprendidas y 12 son nuevas (6 relacionadas semánticamente y otras 6 no relacionadas), así como se plantea en la versión original del HVLTL-R.

#### **6.4.8. Evaluación en demencia**

##### ***6.4.8.a. Dementia Rating Scale - 2 (DRS-2) (Jurica y cols., 2001).***

La escala DRS-2 es la versión revisada de la DRS creada por Mattis en 1988, donde incluye 24 subpruebas que se utilizan para generar cinco subescalas de Atención, Iniciación/Perseveración, Construcción, Conceptualización, y Memoria, que sumados proporcionan una puntuación general del índice de estado cognición global de 144 puntos en total. Es una de las pruebas de cribado más utilizada junto al MOCA y al MMSE, aunque su administración es un poco más extensa (López y cols., 2023). El tiempo de aplicación de la DRS-2 puede variar entre 10 y 45 minutos, en función del estado cognitivo del participante a evaluar. La DRS-2 incluye datos normativos actualizados y corregidos por edad y educación (Jurica y cols., 2001).

En un estudio realizado por Springate y cols. (2014), obtuvieron como resultado que los participantes con EA presentaron peor desempeño en la DRS-2 en comparación con los participantes con DCL, y estos, tuvieron un desempeño más deficiente que los participantes STN. Estos autores consideran que la DRS-2 es una prueba breve y de fácil administración que ayuda en la detección del DCL, aunque, Matteau y cols. (2011), consideran que esta escala no es lo suficientemente específica para diferenciar el DCLa y el DCL en la EP.

#### **6.4.8.b. *Clinical Dementia Rating (CDR) (Morris, 1993).***

La calificación de demencia clínica (CDR), se utiliza comúnmente para evaluar el deterioro cognitivo en pacientes con EA (Miller y Kauwe, 2020). Se utiliza ampliamente en estudios de investigación por su alta confiabilidad, validez y sensibilidad, incluso en las etapas sintomáticas más leves de la EA. Su clasificación se obtiene mediante entrevistas semiestructuradas independientes, realizadas por un médico experimentado que utiliza el juicio clínico, con el participante y un compañero. La información de las entrevistas se basa en seis dominios cognitivos y funcionales (memoria, orientación, juicio y resolución de problemas, asuntos comunitarios, hogar y pasatiempos, cuidado personal), en una escala de CDR 0, 0.5, 1, 2 y 3 (normalidad cognitiva, muy leve, demencia leve, moderada y grave) (Li y cols., 2020).

### **6.5. Procedimiento**

Para realizar el estudio poblacional NEDISA, las autoridades municipales de Salamanca facilitaron el registro local de residentes. El primer contacto con los participantes fue telefónico. A través de las llamadas, los investigadores explicaron el objetivo del estudio y la gratuidad de la evaluación neurológica y neuropsicológica. Las personas que aceptaron participar acudieron a una cita en el Centro De Salud De Pizarrales, en la provincia de Salamanca. Se les solicitó que asistieran con los tratamientos médico, si lo había, y la documentación que solicitaron los médicos durante la llamada.

La primera fase del estudio se realizó del 1 de febrero al 31 de mayo de 2007. Tras firmar el consentimiento informado, a cada participante se le realizó una entrevista estructurada que incluyó información demográfica, salud percibida, enfermedades crónicas, actividades funcionales cotidianas, uso de medicamentos, factores de riesgo vascular y antecedentes neurológicos previos. El personal médico realizó un examen

neurológico previamente consensuado que incluyó la exploración del estado mental, el habla, los nervios craneales, fuerza, tono muscular, las modalidades sensoriales primarias, los reflejos, el signo extensor del pie, la coordinación y la marcha, así como la parte motora de la UPDRS. Asimismo, después del examen neurológico, los participantes fueron sometidos a una evaluación neuropsicológica que formada por el MMSE, el Test del Reloj, Mini-clock y la Disability Assessment for Dementia Scale. A esta evaluación se le sumó la evaluación neuropsicológica. Se recogieron muestras de sangre de cada participante en ayunas.

La segunda fase del estudio se realizó del 1 de junio de 2007 al 1 de junio de 2008. Nuevamente se citaron a todos los participantes evaluados al servicio de consultas externas del Hospital Universitario de Salamanca para una evaluación neuropsicológica más exhaustiva. Las pruebas fueron aplicadas en sesiones de aproximadamente 70 minutos por neuropsicólogos con experiencia. Las pruebas aplicadas que se incluyeron fueron: el NPI, la prueba HVLT-R, DRS-2 y la Escala GDS. Se evaluó del mismo modo, la funcionalidad de los participantes mediante la cuestionario de Interview for Deterioration in Daily Living Activities. Los diagnósticos clínicos fueron realizados por un neurólogo experimentado. Finalmente, todos los participantes con trastorno neurocognitivo fueron sometidos a una Resonancia Magnética estructural y a una Tomografía computarizada de emisión de fotón.

## **6.6. Análisis Estadístico**

Se ha empleado la prueba de Kolmogorov Smirnov para estudiar la normalidad de los datos. Ninguna de las variables sigue una distribución normal, por lo tanto, se ha utilizado la prueba de Kruskal Wallis y U de Mann-Whitney para la comparación de los grupos de estudio con la corrección de Bonferroni en las pruebas a posteriori.

Asimismo, se ha calculado el tamaño del efecto a través del estadístico  $\eta^2$  y las regresiones al cuadrado ( $R^2$ ).

Para el estudio de la sensibilidad y la especificidad de las variables se utilizarán tres análisis de curvas ROC para STN vs DCL, STN vs EAI y DCL vs EAI, asimismo, se calculará el área bajo la curva (ABC) y los puntos de corte (PC) empleando el criterio de Youden y del umbral más cercano.

Los valores predictivos y la eficacia de la prueba se obtendrán a partir de la clasificación de los sujetos para cada uno de los puntos de corte en verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos. De este modo se obtendrán los datos normativos de diagnósticos y un punto de corte óptimo mediante criterio de eficacia. Para analizar la fiabilidad se realizará a través del Alfa de Cronbach.

## **CAPÍTULO 7. RESULTADOS**

### 7.1. Búsqueda de Diferencias entre grupos

#### 7.1.a. Datos descriptivos de los grupos

### 7.2. Cálculo de valores normativos

#### 7.2.1. Cálculo de valores normativos en sujetos STN vs DCL

#### 7.2.2. Cálculo de valores normativos en sujetos STN vs EAI

#### 7.2.3. Cálculo de valores normativos en sujetos con DCL vs EAI

### 7.3. Fiabilidad de la HVLТ-R

### 7.4. Efecto de la Edad, Sexo y Nivel de Estudios

### 7.5. Efecto de la HVLТ-R en el grupo de participantes

## 7. Resultados

### 7.1. Búsqueda de diferencias entre grupos

Se realizaron los análisis estadísticos utilizando pruebas no paramétricas de Kolmogorov-Smirnov porque no existe una distribución normal de los datos. Asimismo, se aplicaron los análisis mediante las pruebas Kruskal-Wallis y la U de Mann-Whitney para la comparación de los grupos de estudio con la corrección de Bonferroni en las pruebas a posteriori para los tres grupos de participantes (STN, DCL y EAI), en las distintas puntuaciones de nuestra versión adaptación del HVLТ-R (**Tabla 18**). Estas pruebas permiten comparar las puntuaciones de la muestra con un conjunto de puntuaciones distribuidas normalmente con la misma media y desviación estándar. Utilizamos como referencia el p valor  $<0.05$  que implica una distribución significativamente diferente a la distribución normal.

Los resultados de la comparación de los grupos de participantes, según la prueba Kruskal-Wallis, para las puntuaciones de nuestra versión adaptada del HVLТ-R son estadísticamente significativos p valor  $< 0.001$ . Asimismo, la comparación por pares de grupos de la prueba U de Mann-Whitney, indicaron diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos de participantes (p valor  $<0.001$ ), puede verse en la **Tabla 16**.

**Tabla 16**

*Significación de las pruebas de Normalidad Kolmogorov-Smirnov, Kruskal-Wallis y la U de Mann Whitney*

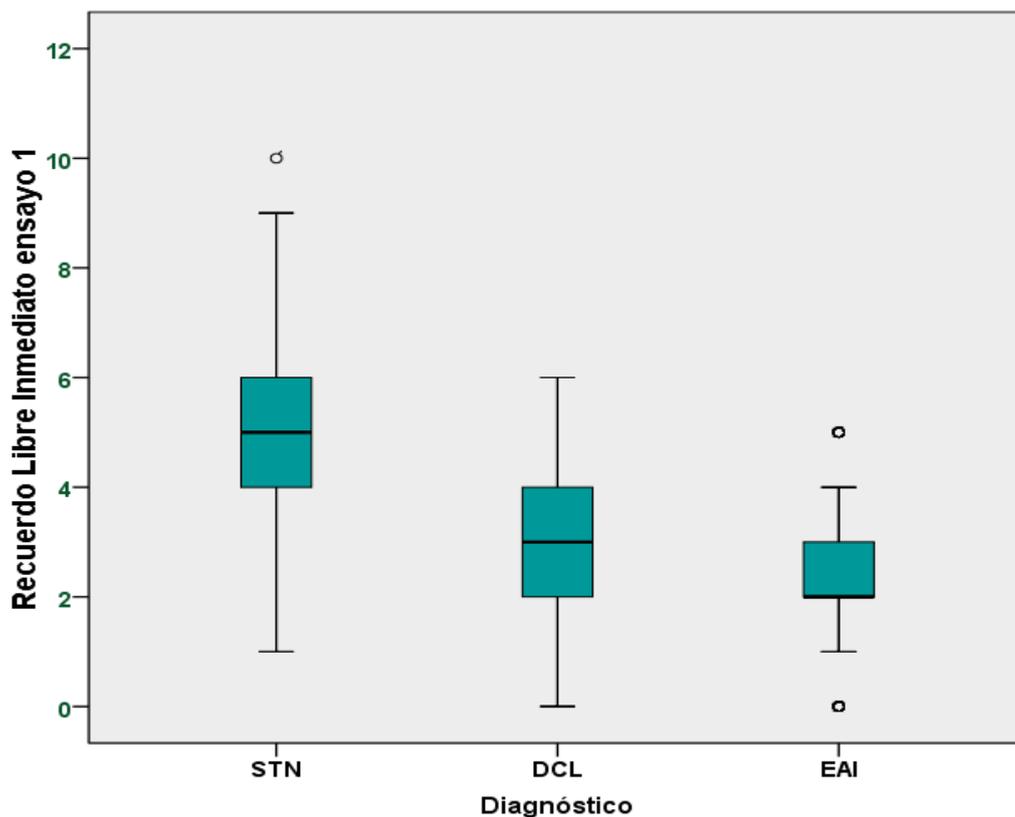
HVLТ-R	Grupos	Significación p valor		
		Kolmogorov-Smirnov	Kruskal-Wallis	U de Mann Whitney
RLI1	STN	0.000	0.000	0.000
	DCL	0.000		
	EAI	0.000		
RLI2	STN	0.000	0.000	0.000
	DCL	0.000		
	EAI	0.000		
RLI3	STN	0.000	0.000	0.000
	DCL	0.000		
	EAI	0.000		
TRLI	STN	0.043	0.000	0.000
	DCL	0.115		
	EAI	0.193		
RLD	STN	0.000	0.000	0.000
	DCL	0.000		
	EAI	0.000		
RCI	STN	0.000	0.000	0.000
	DCL	0.000		
	EAI	0.000		
RCD	STN	0.000	0.000	0.000
	DCL	0.000		
	EAI	0.000		
Recon (Id)	STN	0.000	0.000	0.000
	DCL	0.000		
	EAI	0.000		

*Nota.* RLI1= recuerdo libre inmediato ensayo 1, RLI2= recuerdo libre inmediato ensayo 2, RLI3= recuerdo libre inmediato ensayo 3, TRLI=total recuerdo libre inmediato, RLD= recuerdo libre diferido, RCI= recuerdo con claves semánticas inmediato, RCD= recuerdo con claves semánticas diferido, Recon (Id)= Reconocimiento (Índice de discriminabilidad).

Los resultados del análisis al comparar los grupos de participantes, según la prueba Kruskal-Wallis, para la puntuación del *Recuerdo Libre Inmediato ensayo 1*, muestran diferencias estadísticamente significativa p valor <0.001. Asimismo, la comparación por pares de grupos de participantes mediante la prueba U de Mann-Whitney, indicaron diferencias estadísticamente significativas p valor <0.001. En la **Figura 12** puede verse el boxplot para la puntuación del *Recuerdo Libre Inmediato ensayo 1*.

### Figura 12

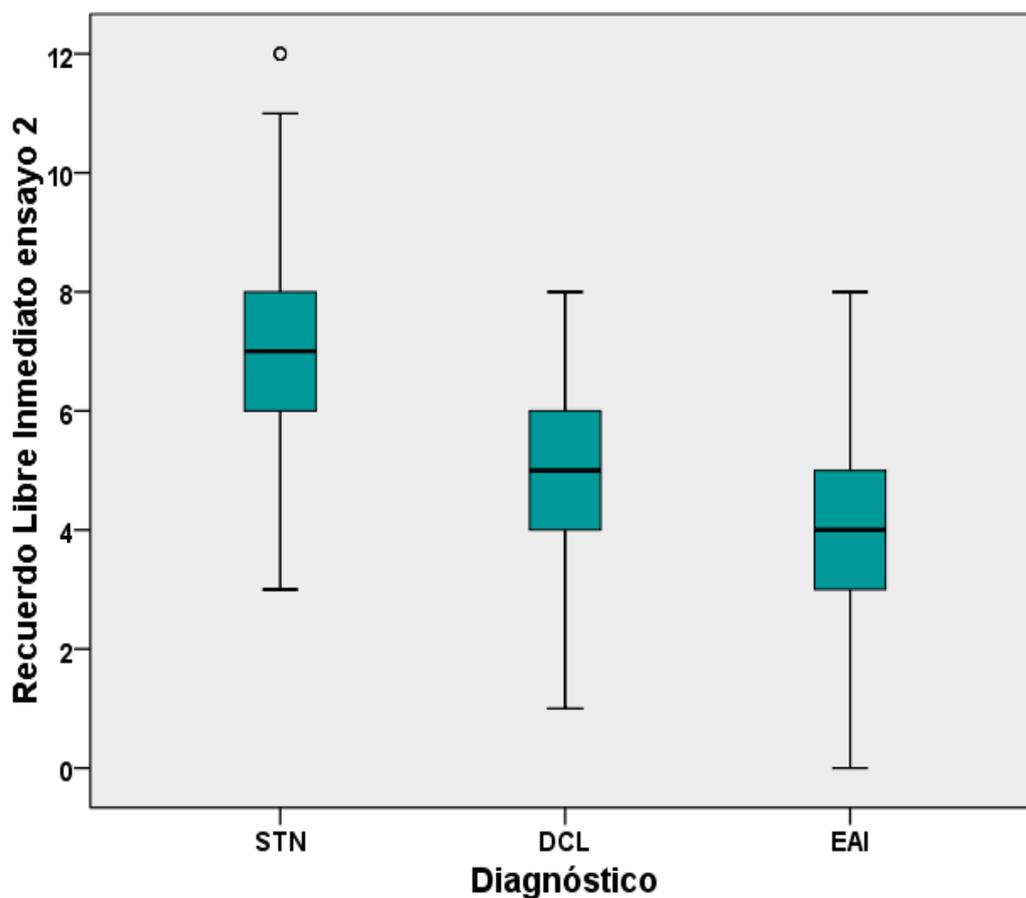
*Box Plot de la Puntuación del Recuerdo Libre Inmediato ensayo 1 de los grupos STN, DCL y EAI*



Los resultados del análisis al comparar los grupos de participantes, según la prueba Kruskal-Wallis, para la puntuación del *Recuerdo Libre Inmediato ensayo 2*, muestran diferencias estadísticamente significativa p valor <0.001. Asimismo, la comparación por pares de grupos de participantes, mediante la prueba U de Mann-Whitney, indicaron diferencias estadísticamente significativas con un p valor <0.001. En la **Figura 13** puede verse el boxplot para la puntuación del *Recuerdo Libre Inmediato ensayo 2*.

**Figura 13**

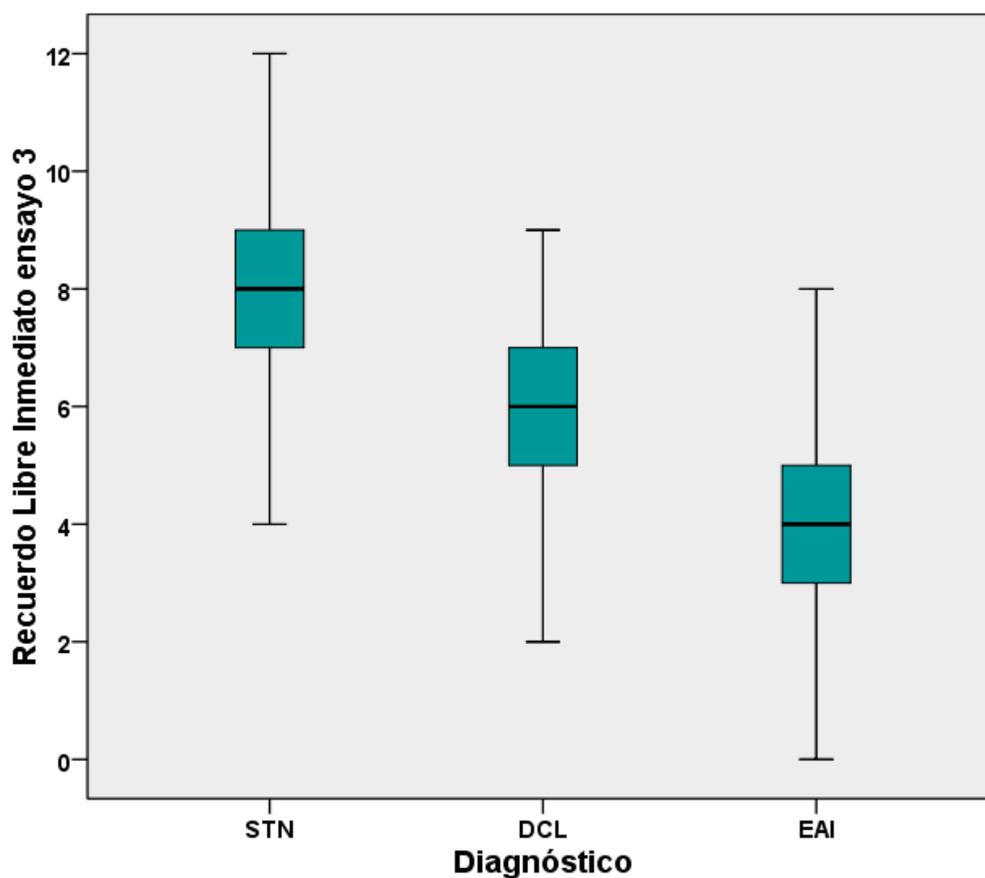
*Box Plot de la Puntuación del Recuerdo Libre Inmediato ensayo 2 de los grupos STN, DCL y EAI*



Los resultados del análisis al comparar los grupos de participantes, según la prueba Kruskal-Wallis, para la puntuación del *Recuerdo Libre Inmediato ensayo 3*, muestran diferencias estadísticamente significativa p valor <0.001. Asimismo, la comparación por pares de grupos de la prueba U de Mann-Whitney, indicaron diferencias estadísticamente significativas p valor <0.001. En la **Figura 14** puede verse el box plot para la puntuación del *Recuerdo Libre Inmediato ensayo 3*.

**Figura 14**

*Box Plot de la puntuación del Recuerdo Libre Inmediato ensayo 3 de los grupos STN, DCL y EAI.*

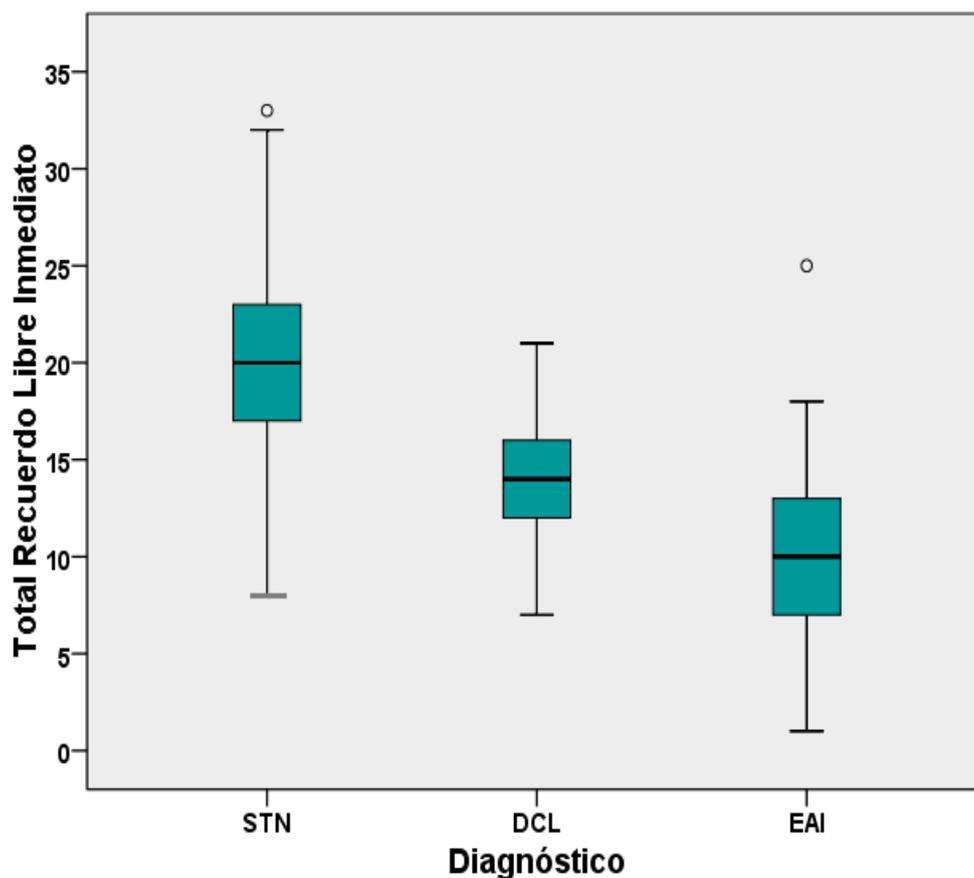


Los resultados del análisis al comparar los grupos de participantes, según la prueba Kruskal-Wallis, para la puntuación *Total del Recuerdo Libre Inmediato*, muestran

diferencias estadísticamente significativas  $p$  valor  $<0.001$ . Asimismo, la comparación por pares de grupos de la prueba U de Mann-Whitney, indicaron diferencias significativas  $p$  valor  $<0.001$ . En la **Figura 15** puede verse el boxplot para la puntuación *Total del Recuerdo Libre Inmediato*.

**Figura 15**

*Box Plot de la puntuación Total del Recuerdo Libre Inmediato de los grupos STN, DCL y EAI*

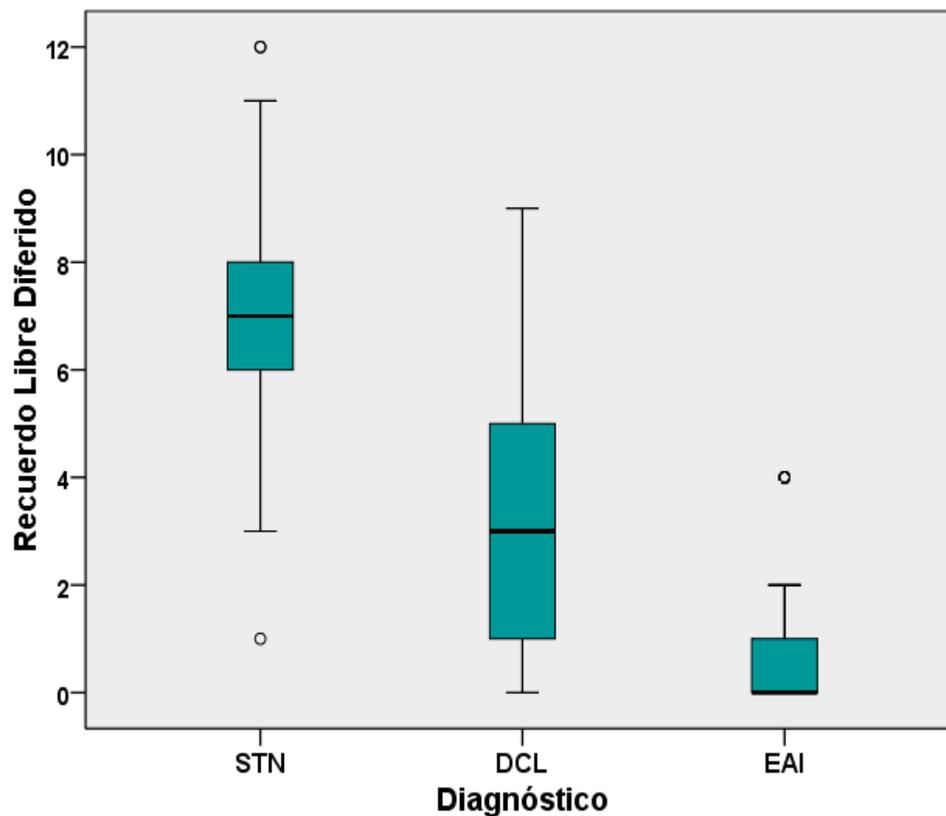


Los resultados del análisis al comparar los grupos de participantes, según la prueba Kruskal-Wallis, para la puntuación del *Recuerdo Libre Diferido*, muestran diferencias estadísticamente significativas  $p$  valor  $<0.001$ . Asimismo, la comparación por pares de grupos de la prueba U de Mann-Whitney, indicaron diferencias significativas  $p$  valor

<0.001. En la **Figura 16** puede verse el boxplot para la puntuación del *Recuerdo Libre Diferido*.

**Figura 16**

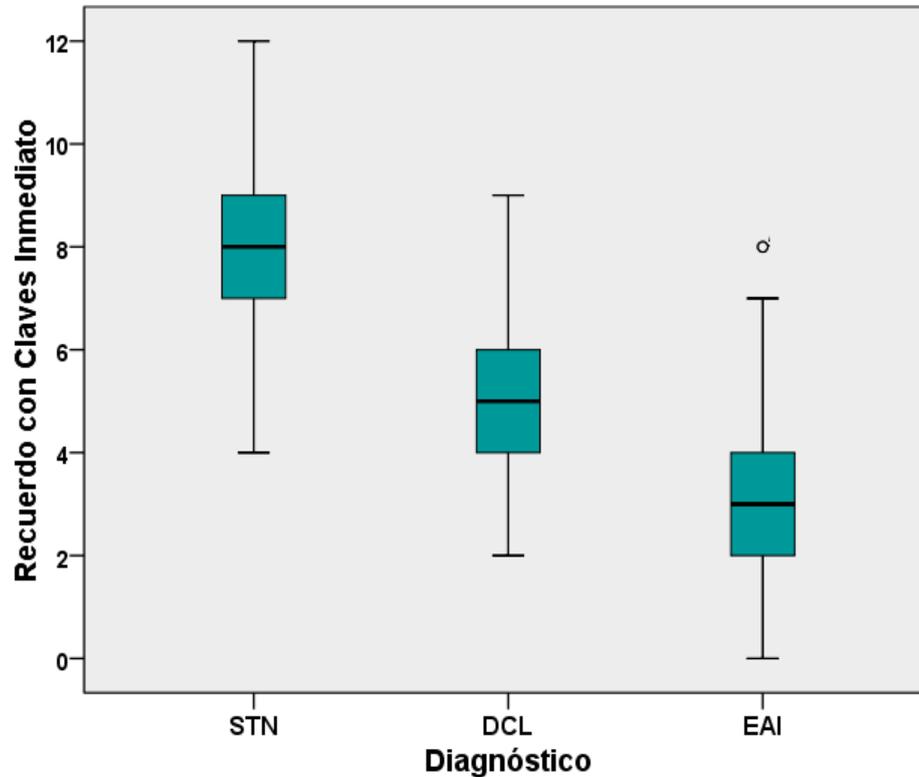
*Box Plot de la puntuación del Recuerdo Libre Diferido de los grupos STN, DCL y EAI*



Los resultados del análisis al comparar los grupos de participantes, según la prueba Kruskal-Wallis, para la puntuación del *Recuerdo con Claves Semánticas Inmediato*, muestran diferencias estadísticamente significativa p valor <0.001. Asimismo, la comparación por pares de grupos de la prueba U de Mann-Whitney, indicaron diferencias significativas p valor <0.001. El boxplot para la puntuación del *Recuerdo con Claves semánticas Inmediato* puede verse en la **Figura 17**.

**Figura 17**

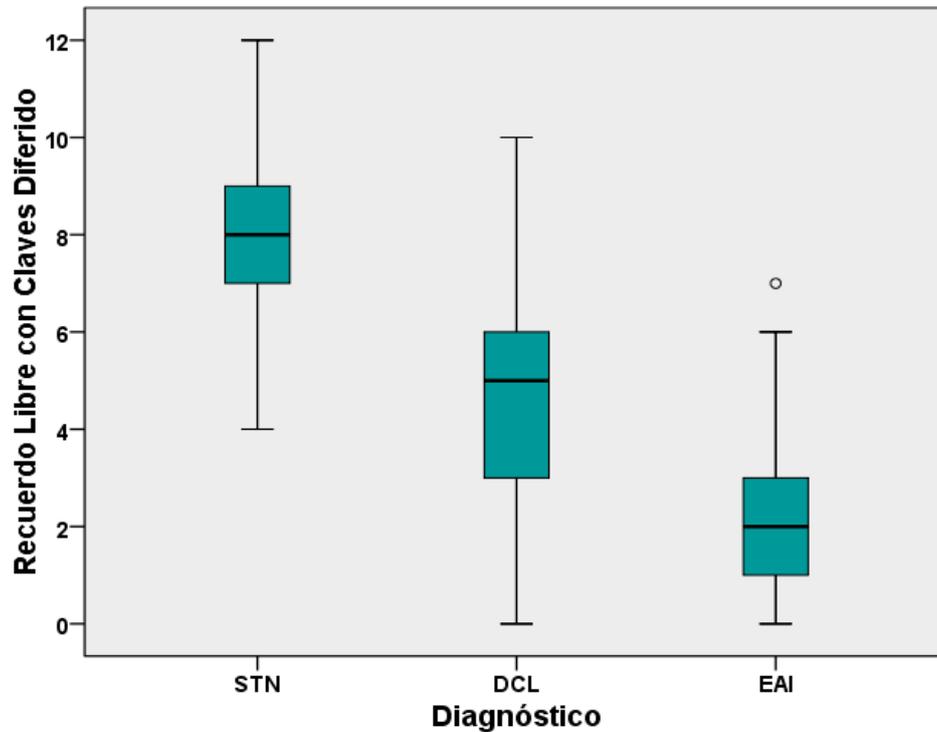
*Box Plot de la puntuación del Recuerdo con Claves Semánticas Inmediato de los grupos STN, DCL y EAI*



Los resultados del análisis al comparar los grupos de participantes, según la prueba Kruskal-Wallis, para la puntuación del *Recuerdo con Clave semánticas Diferido*, muestran diferencias estadísticamente significativa p valor <0.001. Asimismo, la comparación por pares de grupos de la prueba U de Mann-Whitney, indicaron diferencias significativas p<0.001. El boxplot para la puntuación del Recuerdo con Claves Semánticas Diferido puede verse en la **Figura 18**.

**Figura 18**

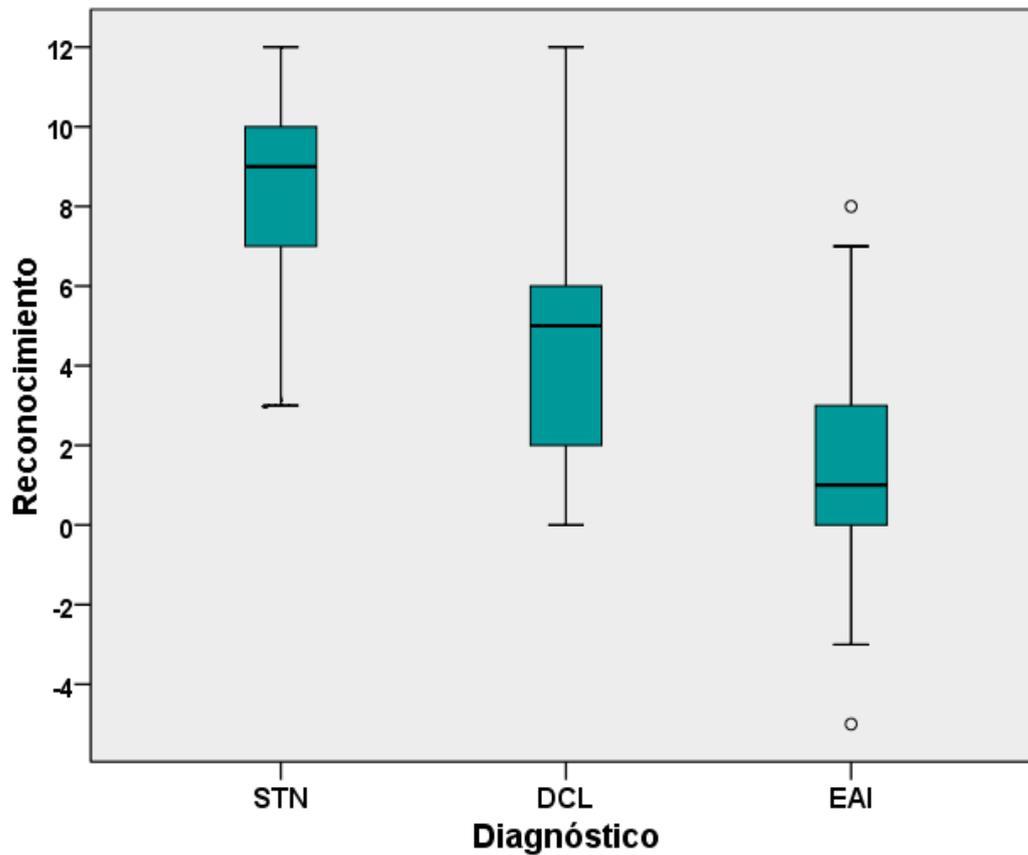
Box Plot de la puntuación del Recuerdo con Claves Semánticas Diferido de los grupos STN, DCL y EAI



Los resultados del análisis al comparar los grupos de participantes, según la prueba Kruskal-Wallis, para la puntuación del *Reconocimiento*, muestran diferencias estadísticamente significativas p valor <0.001. Asimismo, la comparación por pares de grupos de la prueba U de Mann-Whitney, indicaron diferencias significativas p<0.001. El boxplot para la puntuación del *Reconocimiento* puede verse en la **Figura 19**.

**Figura 19**

*Box Plot de la puntuación del Reconocimiento de los grupos STN, DCL y EAI*



En la **Tabla 17** se exponen los resultados de la relación entre todas las puntuaciones de nuestra versión adaptada del HVLТ-R frente a los tres grupos de participantes (STN, DCL y EAI), mostrando diferencias altamente significativas entre todos los grupos ( $p$  valor  $<0.005$ ). Altamente significativas indican un alto Tamaño del efecto ( $\eta^2 > 0.14$ ).

**Tabla 17***Diferencias de medias y significación entre los grupos STN, DCL y EAI*

HVLT-R	Participantes	Estadísticos	gl	P valor	$\eta^2$	Alfa de Cronbach
General						<b>0.95</b>
RLI1	<b>STN-DCL-EAI</b>	<b>282.25</b>	<b>2</b>	<b>&lt;0.005</b>	<b>0.39</b>	
	EAI-DCL	113.14	1	<0.005		
	EAI-STN	282.93	1	<0.005		
	DCL-STN	169.79	1	<0.005		
RLI2	<b>STN-DCL-EAI</b>	<b>385.86</b>	<b>2</b>	<b>&lt;0.005</b>	<b>0.52</b>	
	EAI-DCL	116.96	1	<0.005		
	EAI-STN	329.58	1	<0.005		
	DCL-STN	212.62	1	<0.005		
RLI3	<b>STN-DCL-EAI</b>	<b>414.13</b>	<b>2</b>	<b>&lt;0.005</b>	<b>0.57</b>	
	EAI-DCL	121.94	1	<0.005		
	EAI-STN	342.20	1	<0.005		
	DCL-STN	220.26	1	<0.005		
TRLI	<b>STN-DCL-EAI</b>	<b>424.27</b>	<b>2</b>	<b>&lt;0.005</b>	<b>0.58</b>	
	EAI-DCL	127.31	1	<0.005		
	EAI-STN	349.07	1	<0.005		
	DCL-STN	221.76	1	<0.005		
RLD	<b>STN-DCL-EAI</b>	<b>467.13</b>	<b>2</b>	<b>&lt;0.005</b>	<b>0.69</b>	
	EAI-DCL	144.87	1	<0.005		
	EAI-STN	363.92	1	<0.005		
	DCL-STN	219.05	1	<0.005		
RCI	<b>STN-DCL-EA</b>	<b>428.72</b>	<b>2</b>	<b>&lt;0.005</b>	<b>0.62</b>	
	EAI-DCL	152.23	1	<0.005		
	EAI-STN	353.46	1	<0.005		
	DCL-STN	201.24	1	<0.005		
RCD	<b>STN-DCL-EAI</b>	<b>478.46</b>	<b>2</b>	<b>&lt;0.005</b>	<b>0.69</b>	
	EAI-DCL	155.42	1	<0.005		
	EAI-STN	373.08	1	<0.005		
	DCL-STN	217.66	1	<0.005		
Recon (Id)	<b>STN-DCL-EAI</b>	<b>431.59</b>	<b>2</b>	<b>&lt;0.005</b>	<b>0.64</b>	
	EAI-DCL	143.87	1	<0.005		
	EAI-STN	354.11	1	<0.005		
	DCL-STN	210.24	1	<0.005		

*Nota.* STN= Participantes sin trastornos neurocognitivo, DCL= participantes con deterioro cognitivo leve, EAI= participantes con enfermedad de Alzheimer incipiente, gl= grado de libertad, RLI1= recuerdo libre ensayo 1, RLI2= recuerdo libre inmediato ensayo 2, RLI3= recuerdo libre inmediato ensayo 3, TRLI=total recuerdo libre inmediato, RLD= recuerdo libre diferido, RCI= recuerdo con claves semánticas inmediato, RCD= recuerdo con claves semánticas diferido, Recon (Id)= Reconocimiento (índice de discriminabilidad),  $\eta^2$ = Eta cuadrado.

La **Tabla 18** muestra la puntuación media y desviación típica para cada puntuación de nuestra versión adaptada del HVLTR-R, y en función de los distintos grupos de participantes. En las diversas puntuaciones de la prueba, se observan diferencias estadísticamente significativas con un p valor <0.001. El grupo de participantes con DCL exhibió mejor puntuación en todas las variables de la prueba en comparación con el grupo de participantes con EAI, pero peores puntuaciones que el grupo STN.

**Tabla 18**

*Puntuación Media y Desviación Típica de los grupos STN, DCL y EAI*

HVLTR-R	STN (N= 333) Media (DT)	DCL (N= 141) Media (DT)	EAI (N= 211) Media (DT)	P valor
RLI1	4.92 (1.49)	3.38 (1.33)	2.38 (1.35)	<0.001
RLI2	7.12 (1.62)	4.86 (1.40)	3.57 (1.40)	<0.001
RLI3	8.14 (1.71)	5.57 (1.31)	4.09 (1.49)	<0.001
TRLI	20.15 (4.26)	13.81 (3.29)	10.03 (3.53)	<0.001
RLD	6.94 (2.19)	2.96 (2.29)	0.45 (0.94)	<0.001
RCI	7.94 (1.69)	5.35 (1.58)	3.08 (1.75)	<0.001
RCD	7.74 (1.79)	4.50 (1.80)	1.84 (1.61)	<0.001
Recon (Id)	8.33 (2.33)	4.34 (2.74)	1.31 (2.08)	<0.001

*Nota.* STN= participantes sin trastorno neurocognitivo, DCL= deterioro cognitivo leve, EAI= enfermedad de Alzheimer incipiente, DT= desviación típica, RLI1= recuerdo libre inmediato ensayo 1, RLI2= recuerdo libre inmediato ensayo 2, RLI3= recuerdo libre inmediato ensayo 3, TRLI=total recuerdo libre inmediato, RLD= recuerdo libre diferido, RCI= recuerdo con clave semánticas inmediato, RCD= recuerdo con claves semánticas diferido, Recon (Id)= Reconocimiento (Índice de discriminabilidad).

### 7.1.1. Datos descriptivos de los grupos

La **Tabla 19** expone el análisis de las variables sociodemográficas: rango de edad, sexo y nivel de estudios en los grupos de participantes STN, DCL y EAI. Nuestros resultados muestran diferencias estadísticamente significativas para los rangos de edad (60-75 y 76-90) y el sexo, en los distintos grupos de participantes (p valor < 0.001). Sin

embargo, no se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p$  valor  $>0.05$ ) en el nivel de estudios.

**Tabla 19**

*Análisis de las variables Rangos de edad, Sexo y Nivel de Estudios en los grupos STN, DCL y EAI*

Variables sociodemográficas		STN	DCL	EAI	Total	Chi-cuadrado (p-valor)
Rangos de Edad	60-75	229	61	58	348	
	76-90	104	80	152	336	91.38
	<b>Total</b>	332	141	209	682	(<0.001)
Sexo	Hombre	137	55	61	253	
	Mujer	196	85	149	430	8.46
	<b>Total</b>	333	140	210	683	(0.015)
Nivel de Estudios	Analfabeto + Estudios Mínimos	104	55	60	219	7.66
	Estudios Primarios	198	77	119	394	(0.105)
	<b>Total</b>	331	136	193	660	
N.E.	Bachillerato + Universitarios o Superiores	29	4	14	47	

*Nota.* N.E.= nivel de estudios, STN= sin trastorno neurocognitivo, DCL= deterioro cognitivo leve, EAI= enfermedad de Alzheimer incipiente

La **Tabla 20** muestra los resultados del análisis de cada una de las puntuaciones que componen la versión adaptada del HVLTR al comparar los grupos de participantes por rangos de edad. En la mayoría de las puntuaciones de la adaptación de la prueba, se puede observar diferencias estadísticamente significativas ( $p$  valor  $<0.05$ ).

**Tabla 20**

*Análisis de las puntuaciones de la adaptación del HVLT-R en relación con los Rangos de Edad*

		Estadístico	gl	p-valor
RLI1	General	<b>58.62</b>	<b>3</b>	<b>&lt;0.05</b>
	85-94 – 75-84	54.20	1	0.53
	85-94 – 65-74	159.10	1	<0.05
	85-94 – 60-64	-165.66	1	0.02
	75-84 – 65-74	104.90	1	<0.05
	75-84 – 60-64	-111.46	1	0.15
	65-74 – 60-64	-6.56	1	1.00
RLI2	General	<b>79.54</b>	<b>3</b>	<b>&lt;0.05</b>
	85-94 – 75-84	57.82	1	0.42
	85-94 – 65-74	-138.80	1	0.09
	85-94 – 60-64	183.86	1	<0.05
	75-84 – 65-74	-80.98	1	0.63
	75-84 – 60-64	126.04	1	<0.05
	65-74 – 60-64	45.06	1	1.00
RLI3	General	<b>85.28</b>	<b>3</b>	<b>&lt;0.05</b>
	85-94 – 75-84	83.50	1	0.06
	85-94 – 65-74	-161.96	1	0.03
	85-94 – 60-64	208.82	1	<0.05
	75-84 – 65-74	-78.46	1	0.70
	75-84 – 60-64	125.31	1	<0.05
	65-74 – 60-64	46.86	1	1.00
TRLI	General	<b>85.50</b>	<b>3</b>	<b>&lt;0.05</b>
	85-94 – 75-84	70.61	1	0.17
	85-94 – 65-74	-169.85	1	0.02
	85-94 – 60-64	199.65	1	<0.05
	75-84 – 65-74	-99.24	1	0.29
	75-84 – 60-64	129.04	1	<0.05
	65-74 – 60-64	29.80	1	1.00
RLD	General	<b>103.16</b>	<b>3</b>	<b>&lt;0.05</b>
	85-94 – 75-84	67.48	1	0.21
	85-94 – 65-74	-174.07	1	0.01
	85-94 – 60-64	209.55	1	<0.05
	75-84 – 65-74	-106.59	1	0.19
	75-84 – 60-64	142.07	1	<0.05
	65-74 – 60-64	35.48	1	1.00
RCI	General	<b>75.70</b>	<b>3</b>	<b>&lt;0.05</b>
	85-94 – 75-84	68.56	1	0.20
	85-94 – 65-74	-186.81	1	0.01
	85-94 – 60-64	187.77	1	<0.05
	75-84 – 65-74	-118.25	1	0.11
	75-84 – 60-64	119.21	1	<0.05
	65-74 – 60-64	0.96	1	1.00
RCD	General	<b>100.63</b>	<b>3</b>	<b>&lt;0.05</b>
	85-94 – 75-84	66.00	1	0.24
	85-94 – 65-74	-181.67	1	0.01
	85-94 – 60-64	207.62	1	<0.05
	75-84 – 65-74	-115.67	1	0.13
	75-84 – 60-64	141.61	1	<0.05
	65-74 – 60-64	25.95	1	1.00
Recon	General	<b>82.83</b>	<b>3</b>	<b>&lt;0.05</b>
	85-94 – 75-84	45.45	1	0.95
	85-94 – 65-74	-117.46	1	0.25
	85-94 – 60-64	177.82	1	<0.05
	75-84 – 65-74	-72.00	1	0.91
	75-84 – 60-64	132.37	1	<0.05
	65-74 – 60-64	60.37	1	1.00

Nota. gl= Grado de libertad, RLI1= recuerdo libre ensayo 1, RLI2= recuerdo diferido ensayo 2, RLI3= recuerdo libre diferido ensayo 3, TRLI=total recuerdo libre inmediato, RLD= recuerdo libre diferido, RCI= recuerdo libre con claves semánticas inmediato, RCD= recuerdo libre con claves semánticas diferido, Recon= Reconocimiento.

La **Tabla 21** muestra el análisis de las puntuaciones de nuestra versión adaptada del HVLTR en relación con el sexo. Los resultados indican que la mayoría de las variables de la prueba presentaron diferencias estadísticamente significativas ( $p$  valor  $<0.05$ ), excepto en el Recuerdo Libre Inmediato ensayo 1 ( $p$  valor  $>0.05$ ).

**Tabla 21**

*Análisis de las puntuaciones de la adaptación del HVLTR en relación con el Sexo*

HVLTR	Estadístico	p-valor
RLI1	-1.763	0.08
RLI2	-2.29	0.02
RLI3	-2.38	0.02
TRLI	-2.24	0.03
RLD	-2.23	0.03
RCI	-2.48	0.01
RCD	-2.51	0.01
Recon	-3.46	$<0.05$

*Nota.* RLI1= recuerdo libre inmediato ensayo 1, RLI2= recuerdo inmediato ensayo 2, RLI3= recuerdo libre inmediato ensayo 3, TRLI=total recuerdo libre inmediato, RLD= recuerdo libre diferido, RCI= recuerdo con clave inmediata, RCD= recuerdo con claves diferida, Recon = Reconocimiento.

La **Tabla 22** muestra diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de nuestra versión adaptada del HVLTR en relación con el nivel de estudios con un  $p$  valor  $<0.05$ . Las principales diferencias se encuentran con aquellos que tienen un nivel de estudio “Bachillerato, Universitarios y Superiores”, cuyos resultados son mejores que los del resto de categorías con un nivel de estudios inferior. En la mayoría de las puntuaciones de la prueba, se observaron diferencias significativas entre los grupos. Únicamente, no se observaron diferencias significativas en los participantes “analfabetos, estudios mínimos y primarios” frente a los participantes con Bachillerato ( $p$  valor  $>0.005$ ).

Tabla 22

*Análisis de las puntuaciones de la adaptación del HVLT-R según el Nivel de Estudios*

HVLT-R	Nivel de Estudios	Estadístico	gl	p-valor
RLI1	General	13.09	5	0.005
	Analfabeto + Est. Mínimos – Est. Primarios	-20.45	1	0.590
	Analfabeto + Est. Mínimos – Bachillerato + Univer. o Super.	-109.30	1	<b>0.001</b>
RLI2	Est. Primarios – Bachillerato + Univer. o Super.	-88.85	1	<b>0.007</b>
	General	18.22	5	<0.005
	Analfabeto + Est. Mínimos – Est. Primarios	-24.44	1	0.38
RLI3	Analfabeto + Est. Mínimos – Bachillerato + Univer. o Super.	-129.62	1	<b>&lt; 0.005</b>
	Est. Primarios – Bachillerato + Univer. o Super.	-105.18	1	<b>0.001</b>
	General	22.29	5	<0.005
TRLI	Analfabeto + Est. Mínimos – Est. Primarios	39.16	1	0.42
	Analfabeto + Est. Mínimos – Bachillerato + Univer. o Super.	-140.72	1	<b>&lt; 0.005</b>
	Est. Primarios – Bachillerato + Univer. o Super.	-101.56	1	<b>0.002</b>
RLD	General	19.48	5	< 0.001
	Analfabeto + Est. Mínimos – Est. Primarios	-30.38	1	0.175
	Analfabeto + Est. Mínimos – Bachillerato + Univer. o Super.	-134.45	1	<b>&lt; 0.005</b>
RCI	Est. Primarios – Bachillerato + Univer. o Super.	-104.06	1	<b>0.001</b>
	General	12.70	5	0.002
	Analfabeto + Est. Mínimos – Est. Primarios	-32.17	1	0.13
RCD	Analfabeto + Est. Mínimos – Bachillerato + Univer. o Super.	-104.09	1	<b>0.002</b>
	Est. Primarios – Bachillerato + Univer. o Super.	-71.91	1	<b>0.04</b>
	General	20.35	5	<0.005
Recon	Analfabeto + Est. Mínimos – Est. Primarios	-29.89	1	0.184
	Analfabeto + Est. Mínimos – Bachillerato + Univer. o Super.	-136.97	1	<b>&lt; 0.005</b>
	Est. Primarios – Bachillerato + Univer. o Super.	-107.08	1	<b>0.001</b>
Recon	General	13.82	5	<0.005
	Analfabeto + Est. Mínimos – Est. Primarios	-18.93	1	0.71
	Analfabeto + Est. Mínimos – Bachillerato + Univer. o Super.	-113.409	1	<b>0.001</b>
Recon	Est. Primarios – Bachillerato + Univer. o Super.	-94.479	1	<b>0.004</b>
	General	13.38	5	0.001
	Analfabeto + Est. Mínimos – Est. Primarios	-26.33	1	0.301
Recon	Analfabeto + Est. Mínimos – Bachillerato + Univer. o Super.	-110.91	1	<b>0.001</b>
	Est. Primarios – Bachillerato + Univer. o Super.	-84.57	1	<b>0.012</b>

*Nota.* HVLT-R= Hopkins Verbal Learning Test-Revised, gl= grado de libertad, RLI1= recuerdo libre inmediato ensayo 1, RLI2= recuerdo libre inmediato ensayo 2, RLI3= recuerdo libre inmediato ensayo 3, TRLI=total recuerdo libre inmediato, RLD= recuerdo libre diferido, RCI= recuerdo con clave inmediata, RCD= recuerdo con claves diferida, Recon= Reconocimiento.

## 7.2. Cálculo de valores normativos

En relación con los resultados del objetivo específico 2, se ha realizado un análisis de curva ROC para los grupos de participantes, lo que ha permitido clasificar a los sujetos y obtener valores del área bajo la curva (ABC). Asimismo, se han calculado el índice de Youden ( $J$ ), los valores de sensibilidad (Sen.), especificidad (Esp.), valores predictivos positivos (VPP), valores predictivos negativos (VPN), razón de verosimilitud positiva (RVP), razón de verosimilitud negativa (RVN), odd-ratio y la eficacia de cada uno de los puntos de corte obtenidos de las puntuaciones de nuestra versión adaptada del HVLT-R.

En ese sentido, para cada comparación hemos elegido un punto de corte en función del criterio de máxima eficacia. Puesto que el criterio de máxima eficacia puede dar como resultado más de un punto de corte, el desempate para la resolución del punto de corte recae sobre el valor máximo del índice de Youden, pudiendo implicar a otros decimales no mostrados.

### 7.2.1. Cálculo de valores normativos en STN vs DCL

En la **Figura 20** se observa que el *Recuerdo con Claves Semánticas Diferido*, obtuvo la mayor ABC= 0.90 con una alta Esp.= 0.90 y Sen. = 0.74 y mejor eficacia de 85.44%. Sin embargo, el *Recuerdo Libre Inmediato ensayo 1* obtuvo la menor ABC=0.77, con una buena Esp.= 0.86 aunque baja Sen. =0.55 pero con alta 76.58% de eficacia. En cuanto al porcentaje de eficacia, la peor clasificación viene dada por el *Recuerdo Libre inmediato ensayo 3* (72.57%), aunque es alta respectivamente. Las puntuaciones pueden verse en la **Tabla 23**.

Figura 20

Curva Roc de la adaptación del HVLt-R en participantes STN vs DCL

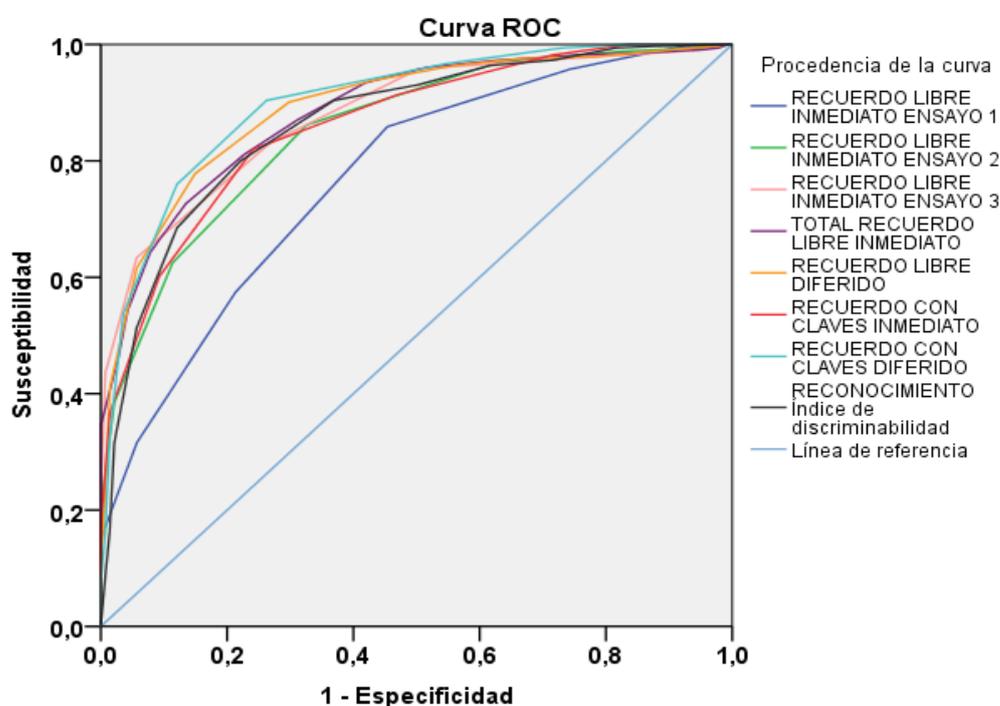


Tabla 23

Puntos de corte por índice de validez en la adaptación del HVLt-R para STN vs DCL

	<i>J</i>	ABC	Punto Corte	Esp	Sen	VPN	VPP	RVP	RVN	Odds ratios	% Eficacia
<b>RLI1</b>	0.41	0.77	3.5	0.86	0.55	0.82	0.62	3.93	0.52	7.56	76.58%
<b>RLI2</b>	0.53	0.85	5.5	0.86	0.67	0.86	0.67	4.79	0.38	12.61	80.59%
<b>RLI3</b>	0.57	0.88	7.5	0.63	0.94	0.96	0.52	2.54	0.10	25.40	72.57%
<b>TRLI</b>	0.80	0.88	17.5	0.73	0.87	0.93	0.57	3.22	0.18	17.89	76.79%
<b>RLD</b>	0.60	0.89	5.5	0.78	0.85	0.92	0.62	3.86	0.19	20.32	79.96%
<b>RCI</b>	0.58	0.86	6.5	0.82	0.76	0.89	0.64	4.22	0.29	14.55	80.17%
<b>RCD</b>	<b>0.64</b>	<b>0.90</b>	<b>5.5</b>	<b>0.90</b>	<b>0.74</b>	<b>0.89</b>	<b>0.76</b>	<b>7.40</b>	<b>0.29</b>	<b>25.52</b>	<b>85.44%</b>
<b>Recon (Id)</b>	0.58	0.87	6.5	0.80	0.78	0.90	0.62	3.90	0.28	13.93	79.32%

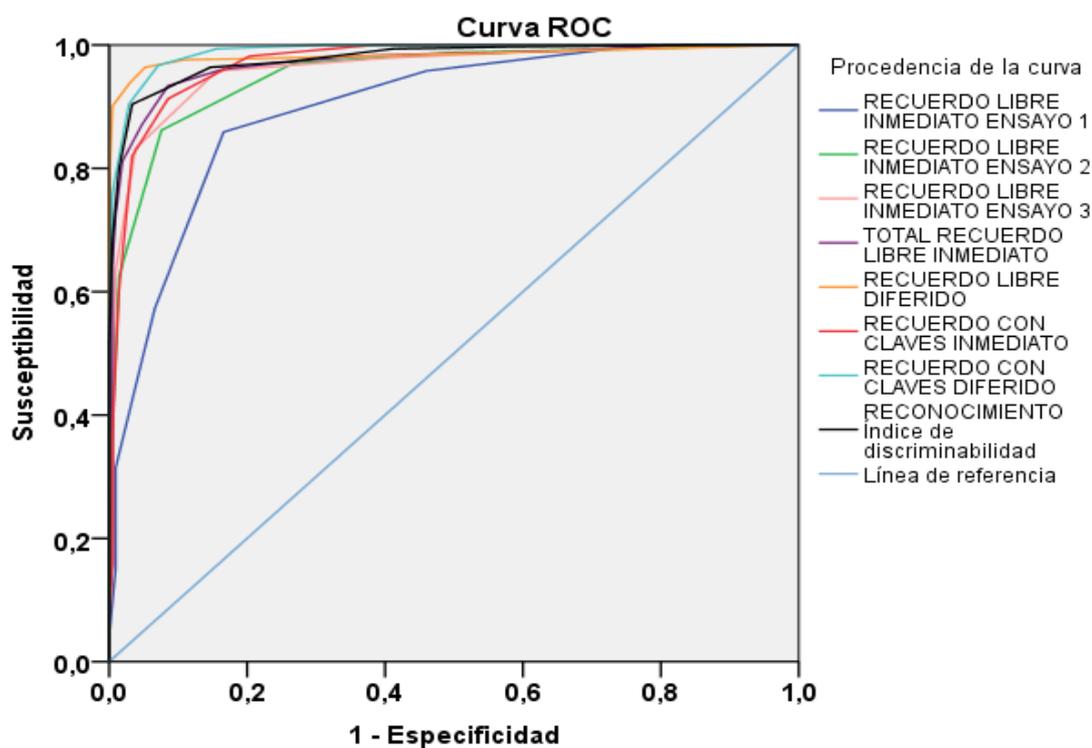
Nota. *J*= Índice de Youden, ABC= área bajo la curva, VPN=valores predictivos negativos, VPP= valores predictivos positivos, RVP= Razón de verosimilitud positivo, RVN= Razón de verosimilitud negativo, RLI1= recuerdo libre inmediato ensayo 1, RLI2= recuerdo libre inmediato ensayo 2, RLI3= recuerdo libre inmediato ensayo 3, TRLI=total recuerdo libre inmediato, RLD= recuerdo libre diferido, RCI= recuerdo con claves semánticas inmediato, RCD= recuerdo con claves semánticas diferido, Recon (Id)= Reconocimiento (índice de discriminabilidad).

### 7.2.2. Cálculo de valores normativos en STN vs EAI

La **Figura 21** muestra todos los puntos de corte con alta ABC, alta Esp., alta Sen. y alto % de eficacia para discriminar EAI del grupo STN a través de la versión adaptada del HVLTL-R. En la **Tabla 24** se encuentran el ABC y los puntos de corte para cada variable, cada uno de los puntos están acompañados de su Esp., Sen., VPN, VPP y % de eficacia en ese punto.

**Figura 21**

*Curva Roc de la adaptación del HVLTL-R en participantes STN vs EA*



**Tabla 24**

*Puntos de corte por índice de validez en la adaptación del HVLIT-R para STN vs EAI*

	<i>J</i>	ABC	Punto Corte	Esp	Sen	VPN	VPP	RVP	RVN	Odds ratios	% Eficacia
RLI1	0.69	0,90	3.5	0.86	0.83	0.89	0.79	5.93	0.20	29.65	84.90%
RLI2	0.78	0,95	5.5	0.86	0.92	0.95	0.81	6.57	0.09	73.00	88.58%
RLI3	0.80	0,96	5.5	0.96	0.84	0.91	0.93	21.00	0.17	123.53	91.34%
TRLI	<b>0.84</b>	<b>0,97</b>	<b>14.5</b>	<b>0.93</b>	<b>0.91</b>	<b>0.95</b>	<b>0.90</b>	<b>13.00</b>	<b>0.10</b>	<b>130.00</b>	<b>92.63%</b>
RLD	<b>0.91</b>	<b>0,98</b>	<b>2.5</b>	<b>0.96</b>	<b>0.95</b>	<b>0.97</b>	<b>0.94</b>	<b>23.75</b>	<b>0.05</b>	<b>475.00</b>	<b>95.76%</b>
RCI	<b>0.83</b>	<b>0,97</b>	<b>5.5</b>	<b>0.91</b>	<b>0.92</b>	<b>0.95</b>	<b>0.87</b>	<b>10.22</b>	<b>0.09</b>	<b>113.56</b>	<b>91.53%</b>
RCD	<b>0.90</b>	<b>0,99</b>	<b>4.5</b>	<b>0.97</b>	<b>0.93</b>	<b>0.96</b>	<b>0.95</b>	<b>31.00</b>	<b>0.07</b>	<b>442.86</b>	<b>95.21%</b>
Recon (Id)	<b>0.87</b>	<b>0,98</b>	<b>5.5</b>	<b>0.90</b>	<b>0.97</b>	<b>0.98</b>	<b>0.86</b>	<b>9.70</b>	<b>0.03</b>	<b>323.33</b>	<b>92.82%</b>

*Nota.* *J*= Índice de Youden, ABC= área bajo la curva, VPN=valores predictivos negativos, VPP= valores predictivos positivos, RVP= Razón de verosimilitud positivo, RVN= Razón de verosimilitud negativo, RLI1= recuerdo libre inmediato ensayo 1, RLI2= recuerdo libre inmediato ensayo 2, RLI3= recuerdo libre inmediato ensayo 3, TRLI=total recuerdo libre inmediato, RLD= recuerdo libre diferido, RCI= recuerdo con claves semánticas inmediato, RCD= recuerdo con claves semánticas diferido, Recon (Id)= Reconocimiento (índice de discriminabilidad).

### 7.2.3. Cálculo de valores normativos en DCL vs EAI

En la **Figura 22** se observa que la variable *Recuerdo Libre Inmediato ensayo 1* tiene la menor ABC=0.70, con una Esp. =0.74, Sen. = 0.54, mientras que el *Recuerdo Libre Diferido* muestra la mayor ABC=0.80, Esp.= 0.73, Sen. = 0.84. En cuanto al % de eficacia, la peor clasificación viene dada por el *Recuerdo Libre Inmediato ensayo 1* (62.39), y la mejor por el *Recuerdo Libre Diferido* (80,06%), ambas altas respectivamente. Las puntuaciones pueden verse en la **Tabla 25**.

Figura 22

Curva Roc de la adaptación del HVLt-R en participantes DCL vs EA

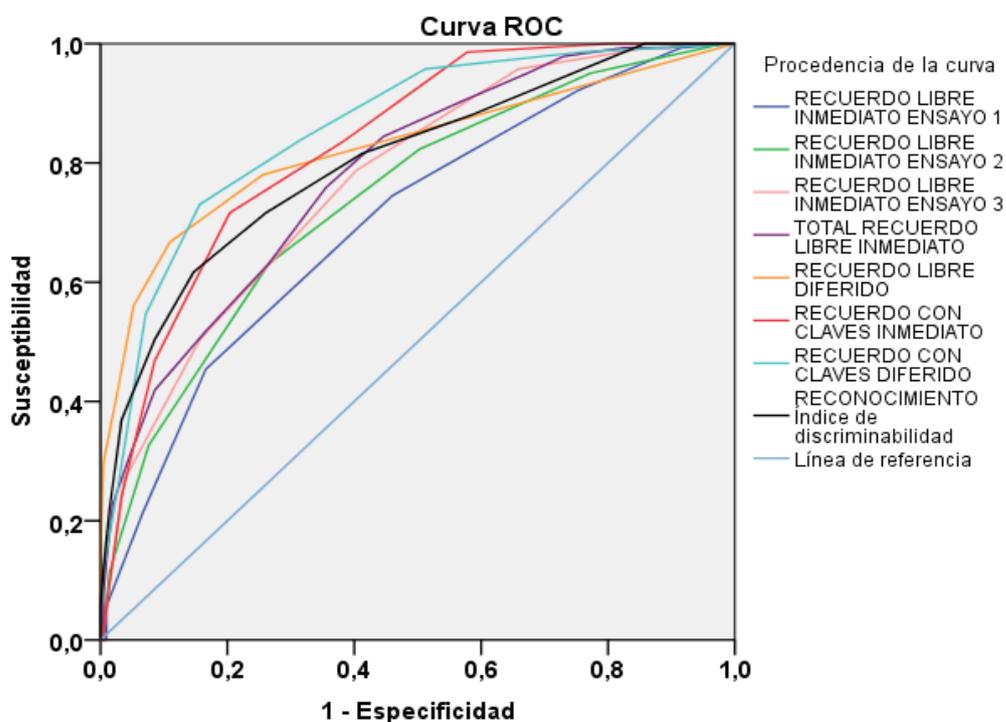


Tabla 25

Puntos de corte por índice de validez en la adaptación del HVLt-R para DCL vs EAI

	J	ABC	Punto Corte	Esp	Sen	VPN	VPP	RVP	RVN	Odds ratios	% Eficacia
RLI1	0.28	0.70	2.5	0.74	0.54	0.52	0.76	2.08	0.62	3.35	62.39%
RLI2	0.36	0.74	4.5	0.63	0.73	0.61	0.75	1.97	0.43	4.58	69.23%
RLI3	0.39	0.77	4.5	0.79	0.60	0.57	0.81	2.86	0.51	5.61	67.52%
TRLI	0.41	0.78	11.5	0.76	0.65	0.59	0.80	2.71	0.46	5.89	69.23%
RLD	0.56	0.82	1.5	0.67	0.89	0.80	0.80	2.70	0.16	16.88	80.06%
RCI	0.52	0.83	4.5	0.72	0.80	0.71	0.81	2.86	0.28	10.21	76.64%
RCD	<b>0.57</b>	<b>0.86</b>	<b>3.5</b>	<b>0.73</b>	<b>0.84</b>	<b>0.76</b>	<b>0.82</b>	<b>3.11</b>	<b>0.22</b>	<b>14.14</b>	<b>79.77%</b>
Recon (Id)	0.47	0.80	3.5	0.62	0.85	0.74	0.77	2.24	0.24	9.33	75.78%

Nota. J= Índice de Youden, ABC= área bajo la curva, VPN=valores predictivos negativos, VPP= valores predictivos positivos, RVP= Razón de verosimilitud positivo, RVN= Razón de verosimilitud negativo, RLI1= recuerdo libre inmediato ensayo 1, RLI2= recuerdo libre inmediato ensayo 2, RLI3= recuerdo libre inmediato ensayo 3, TRLI=total recuerdo libre inmediato, RLD= recuerdo libre diferido, RCI= recuerdo con claves inmediato, RCD= recuerdo con claves diferido, Recon (Id)= Reconocimiento (índice de discriminabilidad).

A partir de las tablas anteriores, hemos creado la **Tabla 26** con los puntos de corte de cada variable de nuestra versión adaptada del HVLТ-R para cada uno de los grupos de participantes. Asimismo, se han obtenido los % de eficacia para cada uno.

**Tabla 26**

*Puntos de corte y eficacia de la versión adaptada del HVLТ-R en los grupos de participantes*

HVLТ-R	EAI	DCL	SNT	% Eficacia
RLI1	≤ 2	3	≥ 4	64.47%
RLI2	≤ 4	5	≥ 6	70.76%
RLI3	≤ 4	5 – 6	≥ 7	69.59%
TRLI	≤ 11	12 – 15	≥ 16	71.49%
RLD	≤ 1	2 – 4	≥ 5	78.80%
RCI	≤ 4	5 – 6	≥ 7	74.27%
RCD	≤ 3	4 – 5	≥ 6	79.53%
Recon (Id)	≤ 3	4 – 5	≥ 6	75.29%

Nota. EAI= Enfermedad de Alzheimer Incipiente, DCL=Deterioro Cognitivo Leve, STN= Sin Trastorno Neurocognitivo, ABC= área bajo la curva, VPN=valores predictivos negativos, VPP= valores predictivos positivos, RLI1= recuerdo libre inmediato ensayo 1, RLI2= recuerdo libre inmediato ensayo 2, RLI3= recuerdo libre inmediato ensayo 3, TRLI=total recuerdo libre inmediato, RLD= recuerdo libre diferido, RCI= recuerdo con clave semánticas inmediato, RCD= recuerdo con claves semánticas diferido, Recon (Id)= Reconocimiento (índice de discriminabilidad).

### 7.3. Fiabilidad de la prueba HVLТ-R

Como medida de fiabilidad mediante consistencia interna, se ha realizado un análisis del coeficiente Alfa de Cronbach ( $\alpha$ ), para las puntuaciones de nuestra versión adaptada del HVLТ-R.

En la **Tabla 27**, pueden verse los valores de fiabilidad de las puntuaciones de la versión adaptada del HVLТ-R, en la que se incluyen los tres grupos de participantes

(STN, DCL y EAI). En general, la fiabilidad de la adaptación de la prueba muestra un valor alto del Alfa de Cronbach ( $\alpha = 0.95$ ).

En las puntuaciones del Total del *Recuerdo Libre Inmediato* se obtiene un valor elevado de Alfa ( $\alpha = 0.80$ ), además, esta variable muestra la correlación más alta de la adaptación de la prueba ( $r = 0.88$ ).

El *Recuerdo Libre Diferido* muestra la puntuación más elevada de Alfa ( $\alpha = 0.86$ ). La correlación fue la segunda más baja ( $r = 0.66$ ) de las variables de la adaptación de la prueba.

El *Recuerdo con Claves Semánticas Inmediato* mostró un valor de  $\alpha = 0.69$ , y el *Recuerdo con Claves Semánticas Diferido* de  $\alpha = 0.79$ , ambos obtuvieron la misma puntuación de correlación ( $r = 0.67$ ).

Por último, *en el Reconocimiento* obtuvo un valor de  $\alpha = 0.76$  presentando la correlación más baja de las variables de la versión adaptada de la prueba ( $r = 0.60$ ).

**Tabla 27**

*Correlaciones y fiabilidad de la adaptación del HVLТ-R*

HVLТ-R	Rango	Correlación	Alfa de Cronbach
General			<b>0.95</b>
RLI1	0-12	1.00	
RLI2	0-12	0.77	
RLI3	0-12	0.73	
TRLI	0-36	0.88	<b>0.80</b>
RLD	0-12	0.66	<b>0.86</b>
RCI	0-12	0.67	<b>0.69</b>
RCD	0-12	0.67	<b>0.79</b>
Recon (Id)	0-12	0.60	<b>0.76</b>

*Nota.* RLI1= recuerdo libre inmediato ensayo 1, RLI2= recuerdo libre inmediato ensayo 2, RLI3= recuerdo libre inmediato ensayo 3, TRLI=total recuerdo libre inmediato, RLD= recuerdo libre diferido, RCI= recuerdo con claves semánticas inmediato, RCD= recuerdo con claves semánticas diferido, Recon (Id)= Reconocimiento (índice de discriminabilidad).

#### 7.4. Efecto de la Edad, Sexo y Nivel de Estudios

Para comprobar el posible efecto de la edad, el sexo y nivel de estudios para los grupos de participantes, de acuerdo con el objetivo específico 3, se realizaron ocho análisis de regresión múltiple de las puntuaciones de nuestra versión adaptada del HVLT-R. El tamaño del efecto se midió a través de Eta cuadrado ( $\eta^2$ ), siendo 0.14 un tamaño del efecto grande.

La **Tabla 28** expone los resultados del *Recuerdo Libre Inmediato ensayo 1*. Estos resultados indican que tanto la edad como el nivel de estudios muestran un efecto estadísticamente significativo p valor  $<0.05$  sobre la puntuación de este ensayo ( $F=21.706$ ,  $\eta^2=0.032$ ;  $F=6.969$ ,  $\eta^2=0.021$ ). En cambio, el sexo no muestra influencia significativa sobre las puntuaciones de este ensayo (p valor  $>0.05$ ,  $F=0.219$ ,  $\eta^2=0.00$ ).

**Tabla 28**

*Efecto de la Edad, Sexo y Nivel de Estudios en el Recuerdo Libre Inmediato ensayo 1*

Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	$\eta^2$
Edad	<b>62.653</b>	<b>1</b>	<b>62.653</b>	<b>21.706</b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>0.032</b>
Sexo	0.631	1	0.631	0.219	0.640	0.000
NE	<b>40.232</b>	<b>2</b>	<b>20.116</b>	<b>6.969</b>	<b>0.05</b>	<b>0.021</b>
Edad * Sexo	8.665	1	8.665	3.002	0.084	0.005
Edad * NE	7.042	2	3.521	1.220	0.296	0.004
Sexo * NE	1.314	2	0.657	.228	0.797	0.001
Error	1873.307	649	2.886			
Total corregido	2120.434	658				

*Nota.* NE= nivel de estudios, gl= Grado de libertad, F= estadístico F, Sig.= nivel de significación,  $\eta^2$ = Eta cuadrado.

La **Tabla 29** muestra el resultado de la puntuación del *Recuerdo Libre Inmediato ensayo 2*. Existe una influencia estadísticamente significativa p valor  $<0.05$  tanto de la edad como del nivel de estudios sobre las puntuaciones de este ensayo ( $F= 48.300$ ,  $\eta^2= 0.069$ ;  $F= 9.381$ ,  $\eta^2= 0.028$ ), excepto el sexo que no indica una influencia estadísticamente significativa (p valor  $>0.05$ ,  $F=1.451$ ,  $\eta^2= 0.002$ ).

**Tabla 29**

*Efecto de la Edad, Sexo y Nivel de Estudios en el Recuerdo Libre Inmediato ensayo 2*

Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	$\eta^2$
Edad	<b>196.455</b>	<b>1</b>	<b>196.455</b>	<b>48.300</b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>0.069</b>
Sexo	5.900	1	5.900	1.451	0.229	0.002
NE	<b>76.312</b>	<b>2</b>	<b>38.156</b>	<b>9.381</b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>0.028</b>
Edad * Sexo	7.151	1	7.151	1.758	0.185	0.003
Edad * NE	31.791	2	15.895	3.908	0.021	0.012
Sexo * NE	3.050	2	1.525	0.375	0.687	0.001
Error	2639.707	649	4.067			
Total	3149.630	658				

corregido

*Nota.* NE= nivel de estudios, gl= Grado de libertad, F= estadístico F, Sig.= nivel de significación,  $\eta^2$ = Eta cuadrado.

La **Tabla 30** muestra los resultados del *Recuerdo Libre Inmediato ensayo 3*. Los resultados indican que tanto la edad como el nivel de estudios presentan un efecto estadísticamente significativos p valor  $<0.05$  sobre las puntuaciones de este ensayo ( $F= 44.044$ ,  $\eta^2= 0.064$ ;  $F= 10.613$ ,  $\eta^2= 0.032$ ), en cambio, el sexo no indica un efecto estadísticamente significativo (p valor  $>0.05$ ,  $F=1.767$ ,  $\eta^2= 0.003$ ).

**Tabla 30***Efecto de la Edad, Sexo y Nivel de Estudios en el Recuerdo Libre Inmediato ensayo 3*

Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	$\eta^2$
Edad	<b>213.767</b>	<b>1</b>	<b>213.767</b>	<b>44.044</b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>0.064</b>
Sexo	8.574	1	8.574	1.767	0.184	0.003
NE	<b>103.016</b>	<b>2</b>	<b>51.508</b>	<b>10.613</b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>0.032</b>
Edad * Sexo	22.277	1	22.277	4.590	0.033	0.007
Edad * NE	41.567	2	20.784	4.282	0.014	0.013
Sexo * NE	3.327	2	1.664	0.343	0.710	0.001
Error	3149.926	649	4.854			
Total	3794.407	658				

corregido

*Nota.* NE= nivel de estudios, gl= Grado de libertad, F= estadístico F, Sig.= nivel de significación,  $\eta^2$ = Eta cuadrado.

La **Tabla 31** expone los resultados del *Total del Recuerdo Libre Inmediato*. Estos resultados muestran que tanto la edad como el nivel de estudios presentan un efecto estadísticamente significativos p valor <0.05 sobre la puntuación total de la suma de los tres ensayos (F= 42.996,  $\eta^2$ =0.062); F= 10.247,  $\eta^2$ = 0.031), sin embargo, no hubo influencia estadísticamente significativa por sexo p valor >0.05 (F= 1.153,  $\eta^2$ =0.002).

**Tabla 31**

*Efecto de la Edad, Sexo y Nivel de Estudios en la puntuación Total del Recuerdo Libre Inmediato*

Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	$\eta^2$
Edad	1276.207	1	1276.207	42.996	<0.05	0.062
Sexo	34.221	1	34.221	1.153	0.283	0.002
NE	<b>608.290</b>	<b>2</b>	<b>304.145</b>	<b>10.247</b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>0.031</b>
Edad * Sexo	123.181	1	123.181	4.150	0.042	0.006
Edad * NE	199.420	2	99.710	3.359	0.035	0.010
Sexo * NE	14.462	2	7.231	.244	0.784	0.001
Error	19263.607	649	29.682			
Total	23168.980	658				

corregido

*Nota.* NE= nivel de estudios, gl= Grado de libertad, F= estadístico F, Sig.= nivel de significación,  $\eta^2$ = Eta cuadrado.

La **Tabla 32** expone los resultados de las puntuaciones del *Recuerdo Libre Diferido*.

Estos resultados muestran que tanto la edad como el nivel de estudios presentan una influencia estadísticamente significativa p valor <0.05 sobre la puntuación de esta variable (F= 59.117,  $\eta^2$ = 0.84; F=52.855,  $\eta^2$ = 0.016), mientras que el sexo no indica una influencia estadísticamente significativa (p>0.05, F= 3.319,  $\eta^2$ =0.005).

**Tabla 32**

*Efecto de la Edad, Sexo y Nivel de Estudios en la puntuación del Recuerdo Libre*

*Diferido*

Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	$\eta^2$
Edad	<b>591.972</b>	<b>1</b>	<b>591.972</b>	<b>59.177</b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>0.084</b>
Sexo	33.197	1	33.197	3.319	0.069	0.005
NE	<b>105.710</b>	<b>2</b>	<b>52.855</b>	<b>5.284</b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>0.016</b>
Edad * Sexo	5.824	1	5.824	0.582	0.446	0.001
Edad * NE	62.950	2	31.475	3.146	0.044	0.010
Sexo * NE	16.638	2	8.319	0.832	0.436	0.003
Error	6492.265	649	10.003			
Total	7910.158	658				

corregido

*Nota.* NE= nivel de estudios, gl= Grado de libertad, F= estadístico F, Sig.= nivel de significación,  $\eta^2$ = Eta cuadrado.

En la **Tabla 33** se presentan los resultados de las puntuaciones del *Recuerdo con Claves Semánticas Inmediato*. En esta variable, tanto la edad como el nivel de estudios mostraron una influencia estadísticamente significativa p valor <0.05 (F= 35.106,  $\eta^2$ = 0.051; F= 9.667,  $\eta^2$ = 0.029), sin embargo, el sexo no mostró un efecto estadísticamente significativo (p valor >0.05, F= 2.857,  $\eta^2$ =0.004).

**Tabla 33**

*Efecto de la Edad, Sexo y Nivel de Estudios en la puntuación del Recuerdo con Claves Semánticas Inmediato*

Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	$\eta^2$
Edad	<b>220.113</b>	<b>1</b>	<b>220.113</b>	<b>35.106</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.051</b>
Sexo	17.913	1	17.913	2.857	0.091	0.004
NE	<b>121.218</b>	<b>2</b>	<b>60.609</b>	<b>9.667</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.029</b>
Edad * Sexo	11.552	1	11.552	1.842	0.175	0.003
Edad * NE	16.438	2	8.219	1.311	0.270	0.004
Sexo * NE	24.277	2	12.139	1.936	0.145	0.006
Error	4069.231	649	6.270			
Total	4795.703	658				

corregido

*Nota.* NE= nivel de estudios, gl= Grado de libertad, F= estadístico F, Sig.= nivel de significación,  $\eta^2$ = Eta cuadrado.

La **Tabla 34** expone las puntuaciones del *Recuerdo con Claves Semánticas Diferido*. Los resultados indican que tanto la edad, así como el nivel de estudios muestran una influencia estadísticamente significativa p valor <0.05 (F= 48.759,  $\eta^2$ = 0.070; F=48.759,  $\eta^2$ = 0.070), en cambio, el sexo no mostró un efecto estadísticamente significativo (p valor >0.05, F= 2.639,  $\eta^2$ = 0.070) sobre las puntuaciones de esta variable.

**Tabla 34**

*Efecto de la Edad, Sexo y Nivel de Estudios en la puntuación del Recuerdo con Claves Semánticas Diferido*

Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	$\eta^2$
Edad	<b>396.867</b>	<b>1</b>	<b>396.867</b>	<b>48.759</b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>0.070</b>
Sexo	21.482	1	21.482	2.639	0.105	0.004
NE	<b>86.906</b>	<b>2</b>	<b>43.453</b>	<b>5.339</b>	<b>&lt;0.005</b>	<b>0.016</b>
Edad * Sexo	10.946	1	10.946	1.345	0.247	0.002
Edad * NE	42.120	2	21.060	2.587	0.076	0.008
Sexo * NE	7.406	2	3.703	0.455	0.635	0.001
Error	5282.472	649	8.139			
Total	6384.555	658				
corregido						

*Nota.* NE= nivel de estudios, gl= Grado de libertad, F= estadístico F, Sig.= nivel de significación,  $\eta^2$ = Eta cuadrado.

En la **Tabla 35** se observan los resultados de las puntuaciones del *Reconocimiento*.

Los resultados muestran que existe una influencia estadísticamente significativa p valor <0.05 de la edad, sexo y nivel de estudios sobre las puntuaciones del reconocimiento (F= (43.786,  $\eta^2$ = 0.063; F= 5.568,  $\eta^2$ = 0.009; F=3.852,  $\eta^2$ =0.012).

**Tabla 35***Efecto de la Edad, Sexo y Nivel de Estudios en la puntuación del Reconocimiento*

Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	$\eta^2$
Edad	<b>552.070</b>	<b>1</b>	<b>552.070</b>	<b>43.786</b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>0.063</b>
Sexo	<b>70.200</b>	<b>1</b>	<b>70.200</b>	<b>5.568</b>	<b>0.019</b>	<b>0.009</b>
NE	<b>97.131</b>	<b>2</b>	<b>48.566</b>	<b>3.852</b>	<b>0.022</b>	<b>0.012</b>
Edad * Sexo	24.001	1	24.001	1.904	0.168	0.003
Edad * NE	95.852	2	47.926	3.801	0.023	0.012
Sexo * NE	9.953	2	4.976	0.395	0.674	0.001
Error	8182.820	649	12.608			
Total	29471.000	659				
Total corregido	9706.385	658				

*Nota.* NE= nivel de estudios, gl= Grado de libertad, F= estadístico F, Sig.= nivel de significación,  $\eta^2$ = Eta cuadrado.

La **Tabla 36** expone el efecto de la edad, el sexo y el nivel de estudios sobre los tres grupos de participantes (STN, DCL y EAI). Los resultados indican que la edad muestra una influencia altamente significativa p valor <0.05, con un tamaño grande del efecto ( $\eta^2 = 0.184$ ). Asimismo, el sexo y el nivel de estudios muestran una influencia estadísticamente significativa p valor <0.05, sobre los grupos de participantes.

**Tabla 36***Efecto de la Edad, Sexo y Nivel de Estudios en los grupos de participantes*

Origen	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	$\eta^2$
Edad	96.020	36	2.667	4.062	<b>0.000</b>	<b>0.184</b>
Sexo	5.979	1	5.979	7.899	0.005	0.011
NE	11.028	5	2.206	2.980	0.011	0.022

*Nota.* NE= nivel de estudios, gl= Grado de libertad, F= estadístico F, Sig.= nivel de significación,  $\eta^2$ = Eta cuadrado.

En las **Tablas del 37 al 41**, se presentan los resultados de la influencia de las puntuaciones de la versión adaptada del HVLTR frente a los grupos de participantes (STN, DCL y EAI). Los resultados muestran un efecto estadísticamente significativo en todas las puntuaciones de la prueba p valor <0.05.

**Tabla 37***Efecto de las puntuaciones del Total del Recuerdo libre inmediato en los grupos de participantes*

Pruebas de efectos inter-sujetos					
Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	13884.630 <sup>a</sup>	2	6942.315	465.375	<0.001
Intersección	130193.789	1	130193.789	8727.480	0.000
DIAG	<b>13884.630</b>	<b>2</b>	<b>6942.315</b>	<b>465.375</b>	<b>&lt;0.001</b>
Error	10158.943	681	14.918		
Total	193372.000	684			
Total corregido	24043.573	683			

*Nota.* a= R al cuadrado = 0.577 (R al cuadrado ajustada = 0.576), DIAG= diagnósticos, gl= Grado de libertad, F= estadístico F, Sig.= nivel de significación.

**Tabla 38***Efecto de las puntuaciones del Recuerdo Libre Diferido en los grupos de participantes*

Pruebas de efectos inter-sujetos					
Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	5663.367 <sup>a</sup>	2	2831.683	767.492	<0.001
Intersección	7209.862	1	7209.862	1954.143	<0.001
DIAG	<b>5663.367</b>	<b>2</b>	<b>2831.683</b>	<b>767.492</b>	<b>&lt;0.001</b>
Error	2512.567	681	3.690		
Total	19827.000	684			
Total corregido	8175.934	683			

*Nota.* a= R al cuadrado = 0.693 (R al cuadrado ajustada = 0.692), DIAG= diagnósticos, gl= Grado de libertad, F= estadístico F, Sig.= nivel de significación.

**Tabla 39**

*Efecto de las puntuaciones del Recuerdo con Claves Semánticas Inmediato en los grupos de participantes*

Pruebas de efectos inter-sujetos					
Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	3109.368 <sup>a</sup>	2	1554.684	547.715	<0.001
Intersección	18010.987	1	18010.987	6345.270	0.000
DIAG	<b>3109.368</b>	<b>2</b>	<b>1554.684</b>	<b>547.715</b>	<b>&lt;0.001</b>
Error	1933.012	681	2.838		
Total	28928.000	684			
Total corregido	5042.380	683			

*Nota.* a= R al cuadrado = 0.617 (R al cuadrado ajustada = 0.616), DIAG= diagnósticos, gl= Grado de libertad, F= estadístico F, Sig.= nivel de significación.

**Tabla 40**

*Efecto de las puntuaciones del Recuerdo con Claves Semánticas Diferido en los grupos de participantes*

Pruebas de efectos inter-sujetos					
Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	4578.470 <sup>a</sup>	2	2289.235	759.672	<0.001
Intersección	13354.564	1	13354.564	4431.648	<0.001
DIAG	<b>4578.470</b>	<b>2</b>	<b>2289.235</b>	<b>759.672</b>	<b>&lt;0.001</b>
Error	2052.162	681	3.013		
Total	25578.000	684			
Total corregido	6630.632	683			

*Nota.* a= R al cuadrado = 0.691 (R al cuadrado ajustada = 0.690), DIAG= diagnósticos, gl= Grado de libertad, F= estadístico F, Sig.= nivel de significación.

**Tabla 41**

*Efecto de las puntuaciones del Reconocimiento en los grupos de participantes*

Pruebas de efectos inter-sujetos					
Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	6467.510 <sup>a</sup>	2	3233,755	591.303	<0.001
Intersección	13212.344	1	13212,344	2415.922	<0.001
DIAG	<b>6467.510</b>	<b>2</b>	<b>3233.755</b>	<b>591.303</b>	<b>&lt;0.001</b>
Error	3724.295	681	5.469		
Total	29851.000	684			
Total corregido	10191.806	683			

*Nota.* a= R al cuadrado = 0.635 (R al cuadrado ajustada =0.634), DIAG= diagnósticos, gl= Grado de libertad, F= estadístico F, Sig.= nivel de significación.

## *CAPÍTULO 8. DISCUSIÓN*

## 8. Discusión

La presente tesis doctoral tiene por objetivo proporcionar datos clínicos de una versión adaptada del HVLТ-R. En este trabajo se han analizado datos de 685 participantes del estudio poblacional NEDISA (Cacho y cols., 2011), procedentes de la ciudad de Salamanca.

En primer lugar, consideramos fundamental analizar y comparar los resultados obtenidos por los tres grupos de participantes, STN, DCL y EAI, según lo planteado en nuestro objetivo específico. Con relación a nuestro objetivo específico 1, se obtuvieron diferencias altamente significativas con un tamaño del efecto elevado al comparar los tres grupos de participantes STN, DCL y EAI en los índices de *Total del Recuerdo Libre Inmediato*, *Recuerdo Libre Diferido*, *Recuerdo con Claves Semánticas Inmediato*, *Recuerdo con Claves Semánticas Diferido* y en *Reconocimiento* de la versión adaptada del HVLТ-R. Los participantes STN mostraron mejor rendimiento en las puntuaciones del HVLТ-R que el grupo de participantes pacientes con DCL, y este, a su vez, presentó un mejor rendimiento que los participantes pacientes con EAI.

En ese sentido, nuestros resultados son coincidentes con los mostrados en los distintos trabajos revisados de la literatura, sobre la significación estadística para discriminar el rendimiento de la memoria explícita episódica con el HVLТ-R en grupos de participantes STN, DCL y EA (Brandt y cols., 1991; Aretouli y Brandt, 2010; Sawyer y cols., 2016; Bailey y cols., 2018; Hammers y cols., 2021a). Debemos señalar que, los estudios anteriores no incorporan los análisis del tamaño del efecto, excepto el estudio de Hammers y cols. (2021a), que obtienen un tamaño significativo para discriminar entre los tres grupos de participantes, resultando concordante con nuestros resultados. No obstante, en lo que al análisis y comparación de la facilitación o claves semánticas se refiere, no pudieron compararse con otros estudios porque no tenemos

constancia de que exista una versión del HVLTR que incorpore los índices con claves semánticas inmediatas y diferidas. Debemos resaltar que, en nuestro estudio, todos los índices del test mostraron un tamaño del efecto elevado, pero, los índices de claves semánticas junto al recuerdo libre diferido mostraron un tamaño del efecto mayor ( $\eta^2=0.69$ ). Estos resultados coinciden con el planteamiento de Shapiro y cols., 1999; Gaines y cols., 2006; Dubois y cols., 2007; MacLaughlin y cols., 2012; Shi y cols., 2012; González-Palau y cols., 2013; Xu y cols., 2014; Gómez-Gallego y Gómez-García, 2019; Hammers y cols., 2021, que señalan el recuerdo libre diferido como un indicador significativo para discriminar DCL y EA, sin embargo, nuestros hallazgos consideran el recuerdo con claves semánticas diferido como el mejor predictor de DCL y EAI. Por lo tanto, podemos puntualizar que el uso de las claves semánticas diferidas del HVLTR, podría considerarse un indicador significativo para discriminar DCL y EAI.

En el estudio transversal realizado por González-Palau y cols. 2013, con una muestra de 298 participantes, 109 STN, 54 DCLa y 132 EA, examinaron la efectividad del HVLTR para discriminar sujetos con DCLa y EA en una población española. En la misma línea que nuestros resultados, concluyeron que el HVLTR ayuda a discriminar en los rendimientos de los índices de *Total del Recuerdo Libre Inmediato*, *Recuerdo Libre Diferido* y *Reconocimiento* mostrando diferencias estadísticamente significativas entre los participantes STN, DCL y EAI.

Diversos estudios han correlacionado las puntuaciones del *Recuerdo Libre Inmediato* y *Recuerdo Libre Diferido* del HVLTR con las puntuaciones del recuerdo inmediato y diferido del test de memoria visuoespacial BVMT-R, observándose una correlación positiva entre ambas pruebas. Aunque el análisis del Reconocimiento no fue documentado en estos estudios, sería interesante ver la correlación de estas dos pruebas en este índice (Gaines y cols., 2006; Norman y cols., 2011; MacLaughlin y cols. 2012;

Miotto y cols., 2012; Duff, 2016; Venkatesan y cols., 2020; Diaz-Santos y cols., 2021; Hammers y cols., 2021a; Wong y cols., 2022). En este sentido, debemos destacar la importancia de incorporar en la evaluación neuropsicológica de la memoria explícita episódica, tanto test que valoren la memoria explícita episódica por vía audioverbal como por vía visual. Ya que pueden favorecer una valoración más amplia de la misma.

No obstante, en el estudio transversal realizado por Bailey y cols. 2018, con una muestra de 100 participantes, 35 STN y 65 DC, analizaron las puntuaciones del Reconocimiento del HVLТ-R y del BVMT-R. En este grupo de participantes, la especificidad fue alta en ambas pruebas (0.92 y 0.95), sin embargo, la sensibilidad fue mayor en el HVLТ-R (0.67) en comparación con el BVMT-R (0.40). Este estudio puede presentar limitaciones por la baja muestra de participantes STN, ya que no se delimita el grupo DC en participantes con DCL y EA, pudiendo alterar los resultados.

Por otro lado, en los hallazgos de Bonner-Jackson y cols., 2015, analizaron la relación del rendimiento de la memoria explícita episódica con el volumen del hipocampo. Utilizaron una muestra de 226 participantes, 25 STN, 82 DCLa, 13 DCLna, 34 EA y 72 con otros trastornos neurológicos. Estos autores, correlacionaron las imágenes de Resonancia Magnética Estructural y el HVLТ-R. Los resultados mostraron una alta correlación entre el rendimiento de los índices *Total del Recuerdo Libre Inmediato* y el *Recuerdo Libre Diferido* con el volumen hipocampal izquierdo.

En esa línea, podemos señalar un reciente estudio realizado por Wong y cols. 2022. Estos investigadores analizaron la asociación del volumen del hipocampo con el rendimiento del HVLТ-R y la memoria lógica de la escala de memoria de Wechsler IV (ML). Utilizaron una muestra de 1.617 participantes con DC pertenecientes a una clínica de memoria, de los cuales en 179 se les realizó un estudio de imagen de Resonancia Magnética estructural. En los resultados se observó que el *Recuerdo Libre Diferido* del

HVLT-R se vio más afectado (48,8 %) que el recuerdo diferido de la subescala de ML de Wechsler IV (35,7%). Estos autores concluyeron que el aprendizaje de listas del HVLT-R puede considerarse más sensible al deterioro cognitivo y, por lo tanto, podría evaluar mejor la memoria explícita episódica que la subprueba de ML de Wechsler IV.

En esa línea, se observaron similitudes en la investigación de Tremont y cols., 2010, quienes compararon el rendimiento del HVLT-R y de la subescala de ML de Wechsler III. Este estudio estaba formado por 90 participantes con DCLa previamente diagnosticados y pertenecientes a un programa de Neuropsicología. Los participantes mostraron peores puntuaciones en el índice de *Recuerdo Libre Diferido* del HVLT-R en comparación con los resultados de la ML. Es preciso señalar que resaltar que estos autores no utilizaron participantes STN. Podría ser interesante hacer comparaciones entre ambos test integrando un grupo STN.

Otros autores como Lacritz y cols. (2001), han correlacionado el HVLT-R con el test CVLT. Para este estudio, estos autores utilizaron una muestra de 25 participantes STN y 40 EA probable. Los resultados indicaron una correlación significativa pero modesta en el total de aprendizaje entre ambas pruebas. Sin embargo, estos investigadores alegan que los participantes con EA recordaron más palabras en el *Recuerdo Libre Diferido* del test CVLT en comparación con las palabras recordadas de la prueba HVLT-R. Consideramos que este estudio muestra limitaciones ya que utiliza una muestra pequeña de participantes STN. Sería interesante repetir esta investigación con una muestra más grande.

En otra investigación, Sumiyoshi y cols. (2017), analizaron la correlación entre el HVLT-R y el CVLT-II, en una muestra de 42 participantes STN y 36 pacientes bipolares leves. Los resultados señalaron una correlación significativa entre el HVLT-R y el CVLT-II. Asimismo, las puntuaciones del test HVLT-R y las del CVLT-II fueron

significativamente más bajas para los pacientes bipolares en comparación con los participantes STN.

En relación con la existencia de biomarcadores asociados a la EA, en el estudio de Goldstein y cols. (2019), analizaron el *Reconocimiento* y la discriminabilidad en una muestra de 60 participantes, 28 EA y 32 DCLa. En este estudio se utilizaron el HVLTR y el análisis del LCF para obtener biomarcadores de EA. Los resultados indicaron un bajo rendimiento de ambos grupos, pero el desempeño más bajo fue del grupo de participantes con EA en el *Total del Recuerdo Libre Inmediato*, en el *Recuerdo Libre Diferido* y en *Reconocimiento* del HVLTR. Además, mostró una correlación con la presencia de proteínas amiloide y Tau. Podría ser interesante estudiar de forma longitudinal estos participantes y así evaluar de forma continuada los diversos cambios cognitivos.

Por tanto, atendiendo a nuestros resultados, y, de acuerdo con nuestra *hipótesis 1* del objetivo específico 1, podemos concluir que, el grupo de participantes STN obtuvo un rendimiento mayor en los distintos índices de la prueba HVLTR que el grupo con DCL, y este, a su vez, alcanzó mejores puntuaciones en comparación con el grupo EAI.

Con respecto a nuestro **objetivo específico 2**, se han calculado los índices de validez para los puntos de corte como el ABC, la sensibilidad y especificidad y su fiabilidad mediante consistencia interna.

En nuestra versión adaptada del HVLTR, se han obtenido altas puntuaciones de capacidad diagnóstica del test para cada uno de los índices estudiados, así como una alta fiabilidad (0.95).

Debemos destacar que, en nuestra investigación, el índice *Total del Recuerdo Libre Inmediato* del HVLTR alcanzó una alta sensibilidad y especificidad (0.91 y 0.93) en el grupo de sujetos STN vs EA, similar al resultado del *Recuerdo con Claves Semánticas*

*Diferido*. En relación a los citados hallazgos, nuestros resultados van en consonancia con la evidencia encontrada en la literatura por Hogervorst y cols. 2011, donde este índice presentó buena sensibilidad y especificidad (1.00 y 0.78). En este grupo de participantes, el *Recuerdo con Claves Semánticas Diferido* de nuestra adaptación del HVLTR, mostró la más alta ABC, con alta especificidad y sensibilidad (0.97 y 0.93) y un buen porcentaje de eficacia. En el *Total del Recuerdo Libre Inmediato* del HVLTR, obtuvimos una buena ABC para el grupo STN vs DCL (0.88) y para DCL vs EA (0.78). Estos datos son similares a las puntuaciones del ABC encontradas en la investigación de Hammers y cols. en 2021a (0.89 y 0.80). En nuestra investigación, el grupo DCL vs EA mostró un ABC de 0.76 en el índice de *Reconocimiento*, semejante a la ABC obtenida en el estudio de Sawyer y cols. 2016 (0.78). Estos autores estudiaron una muestra de 109 militares estadounidenses con una media edad de 52 años, 86 STN y 26 DC. Estos autores analizaron los índices del *Reconocimiento* en el HVLTR y en el BVMT-R. Ambos test mostraron buena especificidad (0.93 y 0.92), pero la probabilidad de identificar a los enfermos fue baja (0.53 y 0.31). Para extrapolar los resultados obtenidos por los estudios anteriores, posiblemente sea necesario aumentar la muestra de participantes pacientes con DC, delimitar la muestra y calcular los índices de fiabilidad.

Por otra parte, debemos destacar que, en nuestro estudio, el *Recuerdo con Claves Semánticas Diferido*, obtuvo las mayores ABC, altos valores de sensibilidad y especificidad y los mejores % de eficacia, al comparar los tres grupos de participantes STN, DCL y EAI.

A partir de lo planteado en el **objetivo específico 3**, hemos analizado el efecto de la edad, el nivel de estudios y el sexo en el rendimiento de la prueba HVLTR. La edad mostró una influencia estadísticamente significativa en el *Recuerdo Libre Inmediato*

(ensayo 1, 2 y 3), en el *Total del Recuerdo Libre Inmediato*, en el *Recuerdo Libre Diferido*, en el *Recuerdo con Claves Semánticas Inmediatas* y *Recuerdo con Claves Semánticas Diferidas* (apartado incluido en nuestra adaptación), y en el *Reconocimiento*, aunque el tamaño del efecto en cada uno de los índices fue moderado. Estos resultados son consistentes con estudios previos en los que se ha reportado la influencia de la edad en las puntuaciones del *Total del Recuerdo Libre Inmediato*, *Recuerdo Libre Diferido* y en *Reconocimiento* (Friedman y cols., 2002; Arango-Lasprilla y cols., 2015; Duff, 2016; Rivera y cols., 2019, Hammers y cols., 2021a). Asimismo, en el estudio transversal realizado por González-Palau y cols. 2013, con una muestra española de 298 participantes, 109 STN, 132 DCLa y 54 EA, la edad mostró una influencia significativa en el rendimiento del *Total del Recuerdo Libre Inmediato* y *Recuerdo Libre Diferido*.

En nuestros resultados, observamos que los participantes con menos años de estudios mostraron peor rendimiento en los índices de la adaptación HVLTR, lo cual ha sido ampliamente reportado en estudios que destacan el impacto del nivel de estudios sobre el rendimiento del HVLTR (Friedman y cols., 2002; Arango-Lasprilla y cols., 2015; Rivera y cols., 2019; Hammers., 2021b).

En este estudio, el sexo no presentó influencias estadísticamente significativas en la mayoría de los índices del HVLTR. Estos resultados son similares con los hallazgos de otros estudios (Arango-Lasprilla y cols., 2015; Hammers y cols., 2021b), sin embargo, en las puntuaciones del *Reconocimiento*, el sexo mostró un efecto estadísticamente significativo. Este punto puede guardar relación con el estudio normativo realizado por Rivera y cols. 2019 con sujetos controles, donde alegan que las mujeres mostraron mejor desempeño al realizar las tareas del HVLTR. Sería interesante aplicar otra de las

6 formas del HVLTR para analizar si influencia del sexo se mantiene en el reconocimiento.

Hogervorst y cols. 2011, realizaron un estudio para detectar demencia en una muestra de 719 participantes STN mayores de 60 años en Indonesia. Los resultados mostraron que las diferencias en el rendimiento del HVLTR por categoría diagnóstica, demostraron que la edad tuvo un tamaño del efecto grande ( $\eta^2=0.18$ ), mientras que el nivel de estudios y el sexo no mostraron una influencia en el diagnóstico.

En la literatura existen estudios previamente publicados sobre la normalización del HVLTR en diferentes países como Estados Unidos, Australia y países latinoamericanos como Brasil, Argentina, Bolivia, Chile, Cuba, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Paraguay, Perú y Puerto Rico (Rivera y col., 2019). En España, disponemos de un reciente estudio con datos normativos con una muestra clínica de participantes españoles cognitivamente sanos (Sáez-Atxukarro y cols. 2021). Sin embargo, no disponemos de una adaptación del HVLTR que evalúe el *Recuerdo con Claves Semánticas Inmediato y Diferido*, ni contamos con datos clínicos de una muestra poblacional que incluya DCL y EAI.

Por otra parte, se podría considerar aportar datos clínicos de la adaptación del HVLTR en otras enfermedades, como la Enfermedad de Parkinson, demencia Vascular, demencia por cuerpos de Lewy, ya que estos pacientes, así como aquellos con otras patologías, pueden presentar una disminución del aprendizaje y de la memoria explícita episódica (González-Palau y cols., 2013).

Resaltamos la importancia de realizar una evaluación integral de la memoria explícita episódica, teniendo en cuenta la pauta con claves semánticas que facilita el aprendizaje, a diferencia de otros test que no incorporan pautas semánticas.

Consideramos apropiado utilizar test visuales como el BVMT-R o audioverbales como nuestra adaptación del HVLT-R en la evaluación neuropsicológica para valorar de forma profunda la memoria explícita episódica permitiendo una evaluación rápida y eficaz.

Asimismo, debemos destacar que, sería interesante realizar una investigación con otra de las 6 formas del HVLT-R adaptando los índices de evaluación del Recuerdo con Claves Semánticas Inmediato y Diferido, y así contar con otras formas equivalentes del test y que estén disponibles para su uso en la práctica clínica.

## ***CAPÍTULO 9. CONCLUSIONES***

### 9. Conclusiones

#### 9.1. Limitaciones del estudio

#### 9.2. Líneas Futuras

## 9. Conclusiones

1- Los índices Recuerdo Libre Inmediato, el Recuerdo Libre Diferido, el Recuerdo con Claves semánticas Inmediato, el Recuerdo con Claves Semánticas Diferidas y el Reconocimiento de nuestra versión adaptada del HVLT-R, permiten discriminar entre los grupos de participantes STN, DCL y EAI en la evaluación de la memoria explícita episódica.

2- Los participantes STN mostraron mejor rendimiento en los índices la versión adaptada del HVLT-R que el grupo de participantes pacientes con DCL, y este, a su vez, presentó un mejor rendimiento que los participantes pacientes con EAI.

3- Facilitar las claves semánticas favorece el aprendizaje a diferencia de otros test que no incorporan la pauta semántica en la evaluación de la memoria explícita episódica.

4- El Recuerdo con Claves Semánticas Diferido y el Recuerdo Libre Inmediato son los dos índices con mayor tamaño del efecto para discriminar DCL y EA de participantes STN.

5- El Recuerdo con Claves Semánticas Diferido obtuvo las mayores ABC al comparar los tres grupos de participantes STN, DCL y EAI y el mayor porcentaje de eficacia.

6- El punto de corte para los participantes con EAI en nuestra versión adaptada del HVLT-R son: Recuerdo Libre Inmediato fue  $\leq 11$ , en Recuerdo Libre Diferido  $\leq 1$ , el Recuerdo con Claves semánticas Inmediato  $\leq 4$ , el Recuerdo con Claves Semánticas Diferidas  $\leq 3$  y el Reconocimiento  $\leq 3$ .

7- El punto de corte para los participantes con DCL en nuestra versión adaptada del HVLT-R son: Recuerdo Libre Inmediato fue 12-15, en Recuerdo Libre Diferido 2-4, el Recuerdo con Claves semánticas Inmediato 5-6, el Recuerdo con Claves Semánticas Diferidas 4-5 y el Reconocimiento 4-5.

8- El punto de corte para los participantes STN en nuestra versión adaptada del HVLТ-R son: Recuerdo Libre Inmediato fue  $\geq 16$ , en Recuerdo Libre Diferido  $\geq 5$ , el Recuerdo con Claves semánticas Inmediato  $\geq 7$ , el Recuerdo con Claves Semánticas Diferidas  $\geq 6$  y el Reconocimiento  $\geq 6$ .

9- La edad mostró una influencia estadísticamente significativa en el rendimiento de los índices de *Recuerdo Libre Inmediato*, *el Recuerdo Libre Diferido*, *el Recuerdo con Claves semánticas Inmediato*, *el Recuerdo con Claves Semánticas Diferido* y *el Reconocimiento*, así como en los grupos diagnósticos.

10- El sexo no mostró una influencia estadísticamente significativa en los índices de *Recuerdo Libre Inmediato*, *el Recuerdo Libre Diferido*, *el Recuerdo con Claves Semánticas Inmediato*, *el Recuerdo con Claves Semánticas Diferido*, excepto en el *Reconocimiento* que mostró un efecto significativo.

11- El nivel de estudios no mostró una influencia estadísticamente significativa en los índices de *Recuerdo Libre Inmediato*, *el Recuerdo Libre Diferido*, *el Recuerdo con Claves semánticas Inmediato*, *el Recuerdo con Claves Semánticas Diferido*.

12- Por lo tanto, los distintos índices de la versión adaptada del HVLТ-R valoran el rendimiento de la memoria explícita episódica por vía audioverbal y, discriminan alteraciones neurocognitivas como el DCL y EAI de controles sanos.

## **9.2 Limitaciones del estudio**

1- Nuestra investigación se basa en un diseño observacional transversal caso control. Una limitación que presenta nuestro estudio es que carece de un seguimiento longitudinal que facilitara el rastreo del proceso neurocognitivo de los grupos de participantes.

2. La falta de delimitar el grupo de participantes pacientes con DCL en subgrupos según la clasificación de los criterios establecido, puede dificultar la obtención de datos más precisos sobre las características del DCL.

3- Por otra parte, nuestra versión adaptada del HVLT-R, solo incluye la Forma 1 de las 6 formas equivalentes de la versión original del test.

### **9.1. Líneas Futuras**

Según lo expuesto anteriormente, las líneas futuras podrían ser las siguientes:

- 1- Realizar estudios longitudinales en grupos de personas con quejas subjetivas de pérdida de memoria y EA. Aplicar test neuropsicológicos que evalúen memoria explícita episódica por vía audioverbal y visual, realizar un seguimiento por un tiempo prolongado. Utilizar biomarcadores de neuroimagen, análisis de sangre, análisis del LCR, y realizar una estricta clasificación de los grupos diagnósticos.
- 2- Realizar otro estudio de adaptación con otra de las 6 formas del HVLT-R para evitar el factor aprendizaje en la práctica clínica.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

**Referencias Bibliográficas**

- Aguirre-Milachay, E. y Alva-Díaz, C. (2018). ¿Es posible reducir la prevalencia de demencia? Necesitamos nuevos enfoques para enfrentar la demencia. *Medicina de Familia Semergen*, 44 (8), 586-589. Doi: 10.1016/j.semerg.2018.07.002
- Allain, P., Kauffmann, M., Dubas, F., Berrut, G. y Le Gall, D. (2007). Funcionamiento ejecutivo y envejecimiento normal: estudio de la resolución numérica de problemas. *Psicología y Neuropsiquiatría del envejecimiento*, 5(4), 315-325. Doi:10.1684/pnv.2007.0106.
- Allegri, R. F., Arizaga, R. L., Bavec, C. V., Colli, L. P., Demey, I., Fernández, M. C., Frontera, S. A., Garau, M. L., Jiménez, J. J., Golimstok, A., Kremer, J., Labos, E., Mangone, C. A., Ollari, J. A., Rojas, G., Salmini, O., Ure, J. A. y Zuin, D. R. (2011). Enfermedad de Alzheimer. Guía de práctica clínica. *Neurología Argentina*, 3(2), 120-137. Doi: 10.1016/S1853-0028(11)70026-X
- Almeida, O. P. y Almeida, S. A. (1999). Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(10), 858-865. Doi: 10.1002/(sici)1099-1166(199910)14:10<858::aid-gps35>3.0.co;2-8.
- Altuna-Azkargorta, M. y Mendioroz-Iriarte, M. (2021). Biomarcadores sanguíneos en la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*, 36(9), 704-710. Doi: 10.1016/j.nrl.2018.03.006
- American Psychiatric Association -APA. (1994). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-IV*, (4ª ed.) Washington DC: Asociación Americana de Psiquiatría.

- American Psychiatric Association - APA. (2014). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-V* (5ª. ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Andersen, S., Du, M., Cosentino, S., Schupf, N., Roscoe, A., Perls, T. y Sebastiani, P. (2021). Slower Decline in Processing Speed Is Associated with Familial Longevity. *Gerontology*, 68(1), 17-29. Doi: 10.1159/000514950.
- Andrews, G., Halford, G. S., Shum, D. H., Maujean, A., Chappell, M. y Birney, D. P. (2014). Verbal learning and memory following stroke. *Brain Injury*, 28(4), 442–447. Doi: 10.3109/02699052.2014.888758.
- Apostolo, J., Hollandb, C., O’Connell, M., Feeney, J., Tabares-Seisdedos, R., Tadros, F. y Campos, E., Santos, N., Robertsonc, D., Marcucci, M., Varela-Nietok, I., Crespo-Facorrol, B., Vieta, E., Navarro-Pardo, E., Selva-Vera, G., Balanzá-Martínez, V. y Canor, A. (2015). Mild cognitive decline. A position statement of the Cognitive Decline Group of the European Innovation Partnership for Active and Healthy Ageing (EIPAAH). *Maturitas*, 83, 83-93. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.10.008>.
- Arango-Lasprilla, J. C., Rivera, D., Garza, M. T., Saracho, C. P., Rodriguez, W., Rodríguez-Agudelo, Y., Aguayog, A., Schebelah, S., Lunai, M., Longonij, M., Martínez, C., Doylel, S., Ocampo-Barbam, N., Galarza-del-Angeln, J., Aliagao, A., Bringasp, M., Esenarroq, L., García-Eganr, P. y Perri, P. B. (2015). Hopkins Verbal Learning Test-Revised: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *Neurorehabilitation*, 37(4), 699-718. Doi: 10.3233/NRE-151286
- Aretouli, E. y Brandt, J. (2010). Episodic Memory in Dementia: Characteristics of New Learning that Differentiate Alzheimer’s, Huntington’s and Parkinson’s Diseases.

*Archives of Clinical Neuropsychology*, 25(5), 396-409.

Doi: 10.1093/arclin/acq038

Ardila, A. (2012). Neuropsicología del Envejecimiento Normal. *Revista de*

*Neuropsicología Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 12(1), 1-20.

<http://revistaneurociencias.com/index.php/RNNN/article/view/309/253>

Atkinson, R. C. y Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: a proposed system and its

control processes. En: K. W. Spence (Ed), *Psychology of Learning and*

*Motivation* (pp. 89-194). London: Academic Press.

[https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60422-3](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60422-3)

Baddeley, A. D. y Hitch, G. (1974). Working memory. En: G. A. Bower (Ed.). *The*

*Psychology of Learning and Motivation* (pp. 47- 89). New York: Academic

Press.

Bailey, K. C., Soble, J. R. Bain, K. M., Fullen, C. (2018). Embedded Performance

Validity Tests in the Hopkins Verbal Learning Test-Revised and the Brief

Visuospatial Memory Test-Revised: A Replication Study. *Archives of Clinical*

*Neuropsychology*, 33(7), 895–900. Doi:10.1093/arclin/acx111.

Ball, H. A., Swirski, M., Newson, M., Coulthard, E. J. y Pennington, C. M. (2021).

Differentiating Functional Cognitive Disorder from Early Neurodegeneration: A

Clinic-Based Study. *Brain Science*, 11(6), 800.

[https://doi.org/10.3390/ brainsci11060800](https://doi.org/10.3390/brainsci11060800).

Ballesteros, S. (2009). Memoria implícita en el envejecimiento normal y en la

enfermedad de Alzheimer: un enfoque desde la neurociencia cognitiva. *Revista*

*Española de Geriatria y Gerontología*, 44(5), 235-237.

Doi: 10.1016/j.regg.2009.04.004

- Barr, W. B. (2003). Neuropsychological testing of high school athletes: Preliminary norms and test-retest indices. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 18(1), 91-101. PMID: 14591481
- Barrera-López, F. J., López, E., Baldivieso, N., Maple, I. V., López-Moraila, M. A. y Murillo-Bonilla, L. M. (2018). Diagnóstico Actual de la Enfermedad de Alzheimer. *Revista Médica Clínica*, 2(2), 57-73.
- Barulli, M., Piccininni, M., Brugnolo, A., Musarò, C., Di Dio, C., Capozzo R., Tortelli, R., Lucca, U. y Logroscino, G. (2021). The Italian Version of the Test Your Memory (TYM-I): A Tool to detect Mild Cognitive Impairment in the Clinic Setting. *Frontiers in Psychology*, 11, 614920.  
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.614920>.
- Benedet M. J. y Alejandre, M. A. (2014). Test de Aprendizaje Verbal España- Complutense. Madrid: TEA Ediciones.
- Benedict, R. H. B., Schretlen, D., Groninger, L. y Brandt, J. (1998). Hopkins Verbal Learning Test – Revised: Normative Data and Analysis of Inter-Form and Test-Retest Reliability. *The Clinical Neuropsychologist*, 12(1), 43-55.  
<http://dx.doi.org/10.1076/clin.12.1.43.1726>.
- Blackford, R. C. y LaRue, A. (1989) Criterios para diagnosticar el deterioro de la memoria asociado a la edad: mejoras propuestas desde el campo. *Developmental Neuropsychology*, 5 (4), 295-306. <http://dx.doi.org/10.1080/87565648909540440>.
- Blessed, G., Tomlinson, B. E., y Roth, M. (1968). The association between quantitative measures of dementia and of senile changes in the cerebral gray matter of elderly subjects. *British Journal of Psychiatry*, 114(512), 797–811.  
Doi: 10.1192/BJP.114.512.797

- Bondi, M., Jak, A., Delano-Wood, L., Jacobson, M., Delis, D. y Salmon, D. (2008). Neuropsychological Contributions to the Early Identification of Alzheimer's Disease. *Neuropsychology Review*, 18(1), 73–90.  
<http://org.doi.10.1007/s11065-008-9054-1>
- Bonner-Jackson, A., Mahmoud, S., Miller, J. y Banks, S. J. (2015). Verbal and non-verbal memory and hippocampal volumes in a memory clinic population. *Alzheimer's Research & Therapy*, 7, 61. Doi: 10.1186/s13195-015-0147-9.
- Brandt, J. (1991). The hopkins verbal learning test: Development of a new memory test with six equivalent forms. *Clinical Neuropsychologist*, 5(2), 125-142.  
<http://dx.doi.org/10.1080/13854049108403297>.
- Brandt, J. y Benedict R. (2001). Hopkins Verbal Learning Test-Revised. Professional manual. Lutz, Florida: Psychological Assessment Resources.
- Brown, J., Lansdall, C., Wiggins, J., Dawson, K., Cazadora, K., Rowe, J. y Parker, R. (2017). The Test Your Memory for Mild Cognitive Impairment (TYM-MCI). *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 88(12),1045-1051.  
Doi: 10.1136/jnnp-2016-315327.
- Brusco, L. (2018). *Salud mental y cerebro*. Editorial Akadia.  
[https://www.fmed.uba.ar/departamentos\\_y\\_catedras/departamento-de-psiquiatria-y-salud-mental-salud-mental/material-educativo](https://www.fmed.uba.ar/departamentos_y_catedras/departamento-de-psiquiatria-y-salud-mental-salud-mental/material-educativo)
- Buckner, C. y Fridland, E. (2017). ¿Qué es la cognición? Monismo agustín, pluralismo permisivo y el futuro de la ciencia cognitiva. *Síntesis*, 194(4), 4191-4195.  
<https://doi.org/10.1007/s11229-017-1505-x>
- Buschke, H., Sliwinski, M. J., Kuslansky, G. y Lipton, R. B. (1996). Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: Encording specificity improves

- diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology*, 48(4), 989-997.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.48.4.989>
- Cacho, J., García-García, R., Arcaya, J., Vicente, J. L. y Lantada, N. (1999). Una propuesta de aplicación y puntuación del test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 28(7), 648-655.  
<https://doi.org/10.33588/rn.2807.98501>
- Cacho, J., García-García, R., Fernández-Calvo, B., Gamazo, S., Rodríguez-Pérez, R., Almeida, A. y Contador, I. (2005). Improvement pattern in the clock drawing test in early Alzheimer's disease. *European Neurology*, 53(3), 140–145.  
<https://doi.org/10.1159/000085832>
- 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 Alzheimer Disease*, 22(3), 889-896.  
Doi: 103233/JAD-2010-101182
- Cacho, J., Benito-León, J., Louis, E. D., & the members of NEDISA Study Group. (2011). Methods and design of the baseline survey of the neurological disorders in Salamanca (NEDISA) cohort: A population-based study in Central-Western Spain. *Neuroepidemiology*, 36(1), 62–68. <https://doi.org/10.1159/000323269>.
- Calso, C., Besnard, J. y Allain, P. (2016). Envejecimiento normal de las funciones cognitivas frontales. *Geriatric Psychology Neuropsychiatric Old*, 14 (1), 77-85.
- Camilleri, J., Müller, V., Fox, P., Laird, A., Hoffstaedter, F., Kalenscherf, T. y Eickhoff, S. (2018). Definition and characterization of an extended multiple-demand network. *Neuroimage*, 165, 138-147. Doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.10.020

- Carrascal, S. y Solera, E. (2014). Creatividad y desarrollo cognitivo en personas mayores. *Arte, Individuo y Sociedad*, 26(1), 9-19.  
[http://dx.doi.org/10.5209/rev\\_ARIS.2014.v26.n1.40100](http://dx.doi.org/10.5209/rev_ARIS.2014.v26.n1.40100).
- Carnero-Pardo, C., Orduna, I. C., Martínezd, B. E., Viedmae, S. C., García, P. T. y Olazarán, J. (2013). Efectividad del Mini-Mental en la detección del deterioro cognitivo en Atención Primaria. *Atención Primaria*, 48(8), 426-433.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.04.009>
- Carrasco-Peña, K., Farías-Moreno, K. y Trujillo-Hernández, B. (2018). Frecuencia de envejecimiento exitoso y fragilidad. Factores de riesgo asociados. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 53(1), 23-25.  
<https://doi.org/10.1016/j.regg.2017.05.011>.
- Carvajal, A., Centeno, C., Watson, R., Martínez, M. y Sanz-Rubiales, A. (2011). ¿Cómo validar un instrumento de medida de la salud? *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 34(1), 63-72. <https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/10317>
- Castro-Suárez, (2018). Envejecimiento saludable y deterioro cognitivo. *Revista de Neuropsiquiatria*, 81(4), 215-216. Doi: <https://doi.org/10.20453/rnp.v81i4.3435>
- Clare, L. (2011). Intervención de la memoria en el envejecimiento y las demencias. *Rehabilitación neuropsicológica: intervención y práctica clínica* (pp. 319-333). Elsevier España, S. L.
- Córcoles, D., Malagón, A., Bersolá, M., González, A., Cortizo, R., León, J., Bulbena, A., Pérez, V. y Martín, L. M. (2018). Síntomas neuropsiquiátricos como factor de confusión en la detección de la demencia. *Atención Primaria*, 50(5), 267-273.  
<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2017.01.015>

- Craik, F. I. M. y Tulving, E. (1975). Depth of processing and the retention of words in episodic memory. *Journal Experimental Psychology: General*, 104(3), 268-294.  
<https://doi.org/10.1037/0096-3445.104.3.268>
- Crook, T., 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 of Neuropsychology*, 2(4), 261–276.  
<https://doi.org/10.1080/87565648609540348>
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A. y Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44(12), 2308-2314.  
<https://doi.org/10.1212/wnl.44.12.2308>
- Cumming, J. L. (1997). The Neuropsychiatric Inventory: Assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*, 48(5 Suppl 6), S10-S16.  
Doi: 10.1212/wnl.48.5\_suppl\_6.10s.
- Custodio, N., Herrera, E., Lira, D., Montesinos, R., Linares, J. y Bendezú, L. (2012). Deterioro Cognitivo Leve: ¿dónde termina el envejecimiento normal y empieza la demencia? *Anales de la Facultad de Medicina*, 73(4), 321-330.  
Doi: 10.15381/anales.v73i41032
- Custodio, N., Montesinos, R., Cruzado, L., Alva-Díaz, C., Failoc-Rojasc, V. E., Celisj, V., Cuenca Alfaro, J. y Lira, D. (2022). Estudio comparativo de la capacidad denominativa y la memoria episódica de los pacientes con demencia degenerativa. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 51(1), 8-16.  
<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2020.09.003>

- Dawe, B. y Procter, A. (1992). Concepts of mild memory impairment in the elderly and their relationship to dementia. A review. *Interview Journal of Geriatric Psychiatry*, 7(7), 473-479. <https://doi.org/10.1002/gps.930070704>
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., y Ober, B.A. (1987) California Verbal Learning Test. Research Edition Manual. New York: Psychological Corporation.
- De Jager, C. A., & Budge, M. M. (2005). Stability and predictability of the classification of mild cognitive impairment as assessed by episodic memory test performance over time. *Neurocase*, 11(1), 72-79.  
[Doi.org/10.1080/13554790490896820](https://doi.org/10.1080/13554790490896820)
- Díaz-Mardomingo, M., García-Herranz, S., Rodríguez-Fernández, R., Venero, C. y Peraita, H. (2017). Problems in Classifying Mild Cognitive Impairment (MCI): One or Multiple Syndromes? *Brain Science*, 7(111), 1-19.  
[Doi:10.3390/brainsci7090111](https://doi.org/10.3390/brainsci7090111).
- Díaz, F. y Pereiro, A. (2018). Neurociencia cognitiva del envejecimiento. Aportaciones y retos. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 53(2), 100-104.  
[Doi: 10.1016/j.regg.2017.07.002](https://doi.org/10.1016/j.regg.2017.07.002)
- Díaz-Santos, M., Suárez, P. A., Marquine, M. J., Umlauf, A., Rivera, M., Artiola, L., Heaton, R. K. y Cherner, M. (2021). Updated Demographically-Adjusted Norms for the Brief Visuospatial Memory Test-Revised and Hopkins Verbal Learning Test-Revised in Spanish-Speakers from the U.S.-Mexico Border Region: The NP-NUMBRS Project. *Clinical Neuropsychology*, 35(2), 374–395.  
[Doi:10.1080/13854046.2020.1861329](https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1861329).
- Duff, K. (2016). Demographically-Corrected Normative Data for the Hopkins Verbal Learning Test-Revised and Brief Visuospatial Memory Test-Revised in an

- Elderly Sample. *Applied Neuropsychology Adult*, 23(3), 179-185.  
Doi: 10.1080/23279095.2015.1030019.
- Drag, L., Light, S., Langenecker, S., Hazlett, K., Wilde, E., Welsh, R., Steinberg, B. y Bieliauskas, L. (2015). Patterns of frontoparietal activation as a marker for unsuccessful visuospatial processing in healthy aging. *Brain Imaging and Behavior*, 10(3), 686-696. Doi: 10.1007/s11682-015-9428-y.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J. y Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*, 6(8), 734-746. Doi:10.1016/s1474-4422(07)70178-3.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Delacourte, A., Frisoni, G., Fox, N. C., Galasko, D., Gauthier, S., Hampel, H., Jicha, G. A., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Sarazin, M., de Souza, L. C., Stern, Y., Visser, P. J. y Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurology*, 9(11), 1118-1127.  
Doi:10.1016/S1474-4422(10)70223-4.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., DeKosky, S. T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G. B., Fox, N. C., Galasko, D., Habert, M., Jicha, G. A., Nordberg, A. ...Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurology*, 13(6), 614-629. Doi: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0

- Dubois, B., Hampela, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisene, P., Andrieuf, S., Bakardjiang, H., Benalich, H., Bertrami, L., Blennow, K., Broichl, K., Cavedo, E., Crutchin, S., Dartigueso, J., Duyckaert, C., Epelbaum, S., Frisoni, G. B., Gauthiers, S., Genthont, R. ... Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) American Alzheimer's Association on "The Preclinical State of AD". (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement*, 12(3), 292-323.  
Doi: 10.1016/j.jalz.2016.02.002
- Dunne, R., Aarsland, D., O'Brien, J., Ballard, C., Banerjee, S., Fox, N., Isaacs, J., Underwood, B., Perry, R., Chan, D., Denning, T., Thomas, A., Schryer, J., Jones, A. M., Evans, A., Alessi, C., Coulthard, E., Pickett, J., Elton, P., Jones, R., Mitchell, S., Hooper, N., Kalafatis, C., Rasmussen, J., Martin, H., Schott, J. y Burns, A. (2021). Mild Cognitive Impairment: the Manchester consensus. *Age and Ageing*, 50(1), 72–80. Doi: 10.1093/ageing/afaa228.
- Duque, P., Ibáñez, J., Del Barco, A., Sepulcre, J., De Ramón, E., Fernández-Fernández y Grupo de estudio de la Batería Neuropsicológica Breve en Esclerosis Múltiple. (2012). Normalización y validación de la batería neuropsicológica breve como test neuropsicológico de referencia en esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 54(5), 263-270. <https://doi.org/10.33588/rn.5405.2011452>
- Ebbinghaus, H. (1885). Memory: A Contribution to Experimental Psychology. Reprinted en 2013). *Annals of Neurosciences*, 20(4), 155-156.  
Doi: 10.5214/ans.0972.7531.200408
- El-Haj y Antoine, P. (2018). Context Memory in Alzheimer's Disease: The "Who, Where, and When". *Archives of Clinical Neuropsychology*, 33(2), 158–167.  
Doi: 10.1093/arclin/ACX062

- Fernández-Duque, D. y Black, S. (2006). Attentional networks in normal aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 20(2), 133-143.  
Doi: 10.1037/0894-4105.20.2.133
- Ferrer, A., Formiga, F., Sanz, H., Monserrat, E., Verges, D. y Grupo Octabaix (2014). Envejecimiento satisfactorio e indicadores de fragilidad en los mayores de la comunidad. *Atención Primaria*, 46(9), 475-482.  
Doi: 10.1016/j.aprim.2014.01.004
- Flicker, c., Ferris, S. y Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia. *Neurology*, 41(7), 1006-1009.  
Doi: 10.1212/WNL.41.7.1006.
- Flores, M. E., Rodríguez, M., González, G. J., Robles, J. R. y Valle, M. A. (2022). Declive Cognitivo de Atención y memoria en adultos mayores sanos. *Panamerican Journal of Neuropsychology*, 14(1), 65-77.  
<http://doi.10.7714/CNPS/14.1.208>.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E. y McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric research*, 12(3), 189-198.  
[https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Frederiksen, K. S., Nielsen, T. R., Winblad, B., Schmidt, R., Kramberger, M. G., Jones, R. W., Hort, J., Grimmer, T., Georges, J., Frölich, L., Engelborghs, S., Dubois, B. y Waldemar, G. (2021). Declaración de posición de la Academia Europea de Neurología / European Alzheimer's Disease Consortium sobre la divulgación diagnóstica, el asesoramiento sobre biomarcadores y el manejo de pacientes con deterioro cognitivo leve. *European Journal Neurology*, 28(7), 2147-2155.  
Doi: 10.1111/ene.14668. Epub 2020

- Friedman, M. A., Schinka, J. A., Mortimer, J. A., Graves y A. B. (2002). Hopkins verbal learning test–revised: Norms for elderly African Americans. *The Clinical Neuropsychologist*, *16*(3), 356-72.  
<http://dx.doi.org/10.1076/clin.16.3.356.13857>.
- Gaines, J., Shapiro, A., Alt, M y Benedict, R. (2006). Semantic Clustering Indexes for the Hopkins Verbal Learning Test–Revised: Initial Exploration in Elder Control and Dementia Groups. *Applied Neuropsychology*, *13* (4), 213-222.  
Doi: 10.1207/s15324826an1304\_2.
- Gainotti, G., Quaranta, D., Vita, G. y Marra, C. (2014). Neuropsychological Predictors of Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer’s Disease. *Journal of Alzheimer’s Disease*, *38*(3), 481-95. Doi: 10.3233/JAD-130881.
- Garbóczy, S., Magócs, E., Szöllösi, G., Harsányi, S., Égerházi, A. y Kolozsvári, L. (2020). The use of the Hungarian Test Your Memory (TYM-HUN), MMSE, and ADAS-Cog tests for patients with mild cognitive impairment (MCI) in a Hungarian population: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, *20*(1), 571.  
Doi: 10.1186/s12888-020-02982-6.
- García-García-Patino, R. (2017). Memoria explícita, Función Ejecutiva y Actividades Aomplejas de la Vida Daria en el Deterioro Cognitivo Leve y En la Enfermedad de Alzheimer. (Tesis Doctoral), Universidad de Salamanca, España.
- García-García-Patino, R., Benito-León, J., Mitchell, A. J., Pastorino-Mellado, D., García, R., Ladera-Fernández, V., Vicente-Villardón, J. L., Perea-Bartolomé, M. V. y Cacho, J. (2020). Memory and Executive Dysfunction Predict Complex Activities of Daily Living Impairment in Amnestic Multi-Domain Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer’s Disease*, *75*(3), 1061-1069.  
Doi:10.3233/JAD-191263.

- García-Ribas, G., López-Sendón, J. L., Moreno, J. L. y García-Caldentey, J. (2014). Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 58(7), 308-317. Doi: 10.33588/rn.5807.2013394
- González-Martínez, P., Oltra-Cucarella, J., Sitges-Maciá, E. y Bonete-López, B. (2021). Revisión y actualización de los criterios de deterioro cognitivo objetivo y su implicación en el deterioro cognitivo leve y la demencia. *Revista de Neurología*, 72(8), 288-295. Doi: 10.33588/rn.7208.2020626.
- Goldstein, F. C., Loring, D. W., Thomas, T., Saleh, S. y Hajjar, I. (2019). Recognition Memory Performance as a Cognitive Marker of Prodromal Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 72(2), 507-514. Doi: 10.3233/JAD-190468.
- Gómez-Gallego, M. y Gómez-García, J. (2019). Stress and verbal memory in patients with Alzheimer's disease: different role of cortisol and anxiety. *Aging & Mental Health*, 23(11), 1496-1502. <https://doi.org/10.1080/13607863.2018.1506741>.
- González-Palau, F., Franco, M., Jiménez, F., Parra, E., Bernate, M. y Solis, A. (2013). Clinical Utility of the Hopkins Verbal Test-Revised for Detecting Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment in Spanish Population. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 28(3), 245-253. Doi:10.1093/arclin/act004.
- Grandi, F. y Tirapu, J. (2017). Neurociencia cognitiva del envejecimiento: modelos explicativos. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 52(6), 326-331. Doi: 10.1016/j.regg.2017.02.005
- Grenfell-Essam, R., Hogervorst, E. y Rahardjo, T. B. W. (2017). The Hopkins Verbal Learning Test: an in-depth analysis of recall patterns. *Memory*. 26(4), 485-405 Doi: 10.1080/09658211.2017.1349804.
- Gutiérrez-Martínez, F. y Ramos, M. (2014). La memoria operativa como capacidad predictora del rendimiento escolar. Estudio de adaptación de una medida de

- memoria operativa para niños y adolescentes. *Psicología Educativa*, 20(1), 1-10.  
Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pse.2014.05.001>
- Habets, J., Spooner, R., Mathiopoulou, V., Lofredi, R., Feldmann, L., Busch, J., Florin, E. y Kühn, A. (2023). Accelerometer-data-driven assessment of UPDRS finger tapping for Parkinson disease monitoring. *Clinical Neurophysiology*, 23(11) 52-38. Doi: 10.1016/j.clinph.2023.02.112
- Hammers, D. B., Suhrie, K., Dixon, A. Gradwohl, B. D., Duff, K. y Spencer, R. J. (2021a). Validation of HVLt-R, BVMT-R, and RBANS Learning Slope Scores along the Alzheimer's Continuum. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 37(1), 1–13. Doi:10.1093/arclin/acab023.
- Hammers, D. B., Suhrie, K., Dixona, A., Gradwohl, B. D., Archibald, King, J. B., Spencere, R. J., Duff, K. y Hoffman, J. M. (2021b). Relationship between a novel learning slope metric and Alzheimer's disease biomarkers. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, 29 (5), 799-819.  
Doi: 10.1080/13825585.2021.1919984.
- Hammers, D. B., Duff, K. y Spencer, R. J. (2021c). Demographically-corrected normative data for the HVLt-R, BVMT-R, and Aggregated Learning Ratio values in a sample of older adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 43(3), 290-300. Doi: 10.1080/13803395.2021.1917523.
- Harada, C., Natelson, M. y Triebeld, K. (2013). Normal Cognitive Aging. *Clinical Geriatric Medicine*, 29(4), 737–752. Doi: 10.1016/j.cger.2013.07.002
- Hartwigsen, G. (2018). Flexible Redistribution in Cognitive Networks. *Trends in Cognitive Sciences*, 22(8), 687-698. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.05.008>.
- Hodges, J. (1994). *Valoración Cognitiva*. Barcelona: Prous Science.

- Hoffman, P. y Morcom, A. (2018). Age-related changes in the neural networks supporting semantic cognition: A meta-analysis of 47 functional neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 84, 134-150.  
Doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.11.010
- Hogervorst, E., Combrinck, M., Lapuerta, P., Rue, J., Swales, K., y Budge, M. (2002). The Hopkins Verbal Learning Test and screening for dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 13(1), 13-20. <https://doi.org/10.1159/000048628>
- Hogervorst, E., Rahardjo, T. B. y Bandelow, S. (2011, 1 de julio). Cross cultural validation of a dementia screening test (communication in congress) Alzheimer and Dementia. Indonesia. Doi:10.1016/j.jalz.2011.05.433
- Introzzi, I., Zamora, E., Aydmune, Y., Richard's, M., Comesaña, A. y Canet-Juric, L. (2020). The Change Processes in Selective Attention during Adulthood. Inhibition or Processing Speed? *The Spanish Journal of Psychology*, 16(23), e37. Doi: 10.1017/SJP.2020.41
- Instituto Nacional de Estadística INE. (2020). Esperanza de vida.  
[http://ine.es/ss/Satellite?L=es\\_ES&c=INESeccion\\_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout](http://ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout)
- Instituto Nacional de Estadística INE. (2021). Indicadores de Crecimiento y Estructura de la Población. Índice de Envejecimiento por año. Disponible en:  
<https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/p278/p01/2018-2068/idb/10/&file=03004a.px#!tabs-grafico>.
- Instituto Nacional de Estadística INE (8 de agosto 2022). Indicadores de Crecimiento y Estructura de la Población. Índice de Envejecimiento por año. Disponible en:  
<https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?tpx=28925#!tabs-grafico>

- Isingrinni, Taconnat, (2008). Mémoire épisodique, fonctionnement frontal et vieillissement Episodic memory, frontal functioning, and aging. *Revue Neurologique*, 164(3), S91-S95.  
[https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(08\)73297-1](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(08)73297-1).
- Jáuregui, M. y Razumiejczyk, E. (2011). Memoria y aprendizaje: una revisión de los aportes cognitivos. *Revista Virtual de la Facultad de Psicología y Psicopedagogía de la Universidad del Salvador*, 26, 20-44.  
<http://racimo.usal.edu.ar/4501/1/174-712-1-PB.pdf>
- James, W. (1890). *Principles of Psychology*. New York: Henri Holt.
- Jia, X., Wang, Z., Huang, F., Su, C., Du, W., Jiang, H., Wang, H., Wang, J., Wang, F., Su, W., Xiao, H., Wang, Y. y Zhang, B. (2021). A comparison of the Mini-Mental State Examination (MMSE) with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for mild cognitive impairment. *BMC Psychiatry*, 21(1), 432.  
<https://doi.org/10.1186/s12888-021-03495-6>.
- Juan, S. y Adlard, P. (2019). *Ageing and Cognition*. The Florey Institute of Neuroscience and Mental Health and The University of Melbourne (pp.107-122). Parkville: Australia.
- Jurica, P. J., Leitten, C. y Mattis, S. (2001). *Dementia Rating Scale (DRS-2): Professional Manual*. Psychological Assessment Resources.
- Kirova, A. M., Bays, R. B. y Lagalwar, S. (2015). Working Memory and Executive Function Decline across Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *BioMed Research International*, 2015, 1-9.  
<https://doi.org/10.1155/2015/748212>.
- Klein, S. (1994). *Aprendizaje: Principios y Aplicaciones*. Madrid: McGraw-Hill.

- Kral, V. A. (1958). Neuro-psychiatric observations in an old people`s home. Studies of memory dysfunction in senescence. *Journal of Gerontology*, 13,169-176.  
Doi: 10.1093/geronj/13.2.169
- Kral, V. A. (1962). Senescent forgetfulness: Benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal*, 86(6), 257-260. PMID: 14459267
- Lacritz, L., Cullum, M., Weiner, M. y Rosenberg, R. (2001). Comparison of the Hopkins Verbal Learning Test–Revised to the California Verbal Learning Test in Alzheimer’s Disease. *Applied Neuropsychology*, 8(3), 180-184.  
Doi: 10.1207/S15324826AN0803\_8
- Lebra, J. A. y Menor, J. (2014). Estimulación cotidiana y funcionamiento cognitivo: la importancia de la participación de personas mayores sanas en actividades cotidianas cognitivamente demandantes. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*, 4(3), 309-319. Doi: 10.1989/ejihpe.v4i3.78
- Levy, R. (1994). Aging-associated cognitive decline. *International Psychogeriatrics*, 6(1), 63-68. <http://dx.doi.org/10.1017/S1041610294001626>.
- Li, Y., Xiong, C., Aschenbrenner, A. J. Chang, C., Weiner, M. W., Nosheny, R. L., Mungas, D., Bateman, R. J. Hassenstab, J., Moulder, K. L. y Morris, J. C. (2021). Item response theory analysis of the Clinical Dementia Rating. *Alzheimers Dement*, 17(3), 534-542. Doi: 10.1002/alz.12210
- Liao, Z., Bu, Y., Li, M., Han, R., Zhang, N., Hao, J. y Jiang, W. (2019). Remote ischemic conditioning improves cognition in patients with subcortical ischemic vascular dementia. *BMC Neurology*, 19(1), 206.  
Doi.org/10.1186/s12883-019-1435-y.
- Lieberman, M. D. (2012). Education and the social brain. *Trends in Neuroscience and Education*, 1(1), 3-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tine.2012.07.003>

- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Larson, E. B., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E. L., Samus, Q., Schneider, L. S., Selbæk, G., Teri, L. y Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention and care. *The Lancet Commissions*, 390(10113), 2673-2734. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6).
- Llamas-Velasco, S., Llorente-Ayuso, L., Contador, I. y Bermejo-Pareja, F. (2015). Versiones en español del Minimental State Examination (MMSE). Cuestiones para su uso en la práctica clínica. *Revista de Neurología*, 61(8), 363-371. Doi: 10.33588/rn.6108.2015107
- Lombardi, G., Crescioli, G., Cavedo, E., Lucenteforte, E., Casazza, G., Bellatorre, A., Lista, C., Costantino, G., Frisoni, G., Virgili, G. y Filippini, G. (2020). Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Library*, 3(3), 1-186. Doi: 10.1002/14651858.CD009628.pub2.
- López, A. G. y Calero, M. D. (2009). Predictores del deterioro cognitivo en ancianos. (Revisión). *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 44(4), 220-224. Doi:10.1016/j.regg.2009.03.006
- López-Álvarez, J. y Agüera-Ortiz, L. F. (2015). Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría*, 5(1), 3-14.
- Lord, S., Delbaere, K. y Sturnieks, D. (2018). Aging. *Handbook of Clinical Neurology* (pp. 157-171). Sydney, Australia: Lord editions.

- MacLughlin, N. C., Chang, A. C. y Malloy, P. (2012). Verbal and Nonverbal Learning and Recall in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease. *Applied Neuropsychology: Adult*, 19, 86–89. Doi: 10.1080/09084282.2011.643944
- Mahendran, R., Chua, J., Feng, L., Kua, E. H. y Preedy, V. R. (2015). The Mini-Mental State Examination and Other Neuropsychological Assessment Tools for Detecting Cognitive Decline. En: C. R. Martin y V. R. Preedy (Eds.), *Diet and Nutrition in Dementia and Cognitive Decline* (pp. 1159-1174. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407824-6.00109-9>.
- Malek-Ahmadi, M., Raj, A. y Small, B. J. (2011). Semantic Clustering as a Neuropsychological Predictor for Amnesic-MCI. *Neuropsychology Development and Cognitive Section B Aging Neuropsychology Cognitive*, 18(3), 280–292. Doi: 10.1080/13825585.2010.540642.
- Marty, M. A., Pepin, R., June, A. y Segal, D. L. (2010). Geriatric Depression Scale. En M. T. Abou-Saleh, C. Katona y A. Kumar (Eds.), *Principles and Practice of Geriatric Psychiatry* (pp.152-156). Wiley Online Library. <https://doi.org/10.1002/9780470669600.ch29>
- Martín-Aragoneses, M. T. y Fernandez-Blázquez, M. A. (2012). El lenguaje en el envejecimiento: procesos de recuperación léxica. *Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología*, 32 (2), 34-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rlfa.2012.03.005>
- Mata, I. F., Johnson, C. O., Leverenz, J. B. Weintraub, D., Trojanowski, J. Q., Van-Deerlin, V. M., Ritz, B., Rausch, R., Factor, S., A., Siverio, C. W., Quinn, J. F., Chung, K. A., Hiller, A. L. P., Espay, A. J., Revilla, F. J., Devoto, J. Yearout, D., Shu-Ching Hu, Cholerton, B. A., Montine, T. J., Edwards, K. L. y Zabetian, C. P. (2017). Large-scale exploratory genetic analysis of cognitive impairment in

- Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, 56(211) e1-e7.  
Doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.04.009
- Matteau, E., Dupré, N., Langlois, M., Jean, L., Thivierge, S., Provencher, P. y Simard, M. (2011). Mattis Dementia Rating Scale 2: Screening for MCI and Dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 26(5), 389-398.  
Doi: 10.1177/1533317511412046.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. y Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group\* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-944.  
Doi: 10.1212/WNL.34.7.939
- Miller, J. B. y Kauwe, J. S. (2020). Predicting Clinical Dementia Rating Using Blood RNA Levels. *Genes*, 11(6), 706. <http://org.doi.10.3390/genes11060706>
- Miotto, E. C., Campanholo, K. R., Rodrigues, M. M., Serrao, V. T., Lucia, M. y Scaff, M. (2012). Hopkins verbal learning test-revised and brief visuospatial memory test-revised: preliminary normative data for the Brazilian population. *Archivos de Neuropsiquiatria*, 70(12), 962-965.  
<http://doi.org/10.1590/S0004-282X2012001200014>
- Monge-García, V., Llorca-Tolón, L., Gasparini-Berenguer, R. y Monge-Argilés, J. A. (2021). Aportación del cociente A $\beta$ 1-42/A $\beta$ 1-40 al concepto "enfermedad de Alzheimer contribuye al deterioro cognitivo leve". *Revista de Neurología*, 72(11), 371-376. Doi: 10.33588/rn.7211.2020594
- Montenegro, P. (2015). Quejas subjetivas de memoria en el envejecimiento y en adultos jóvenes: variables implicadas. (Tesis Doctoral). Universidad Complutense de Madrid, España.

- Montenegro-Peña, M., Montejo, P., Llanero, M. y Reinoso, A. (2012). Evaluación y diagnóstico del deterioro cognitivo leve. *Logopedia, Foniatría y Audiología*, 32(2), 47-56. <https://doi.org/10.1016/j.rlfa.2012.03.002>
- Moreno, R., Pedraza, C. y Gallo, M. (2013). Neurogénesis hipocampal adulta y envejecimiento cognitivo. *Escritos de Psicología*, 6(3), 14-24.
- Morris J. C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*, 43(11), 2412–2414. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.11.2412-a>
- Moscoso, F. (2017). Vocabulary, Grammar, Sex, and Aging. *Cognitive Science a Multidisciplinary Journal*, 41(4), 950-975. Doi: 10.1111/Cogs.12367
- Moutoussamy, I., Tacconat, L., Pothier, K., Toussaint, L. y Fay, S. (2022). Episodic memory and aging: Benefits of physical activity depend on the executive resources required for the task. *PLOS ONE*, 17(2), 1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263919>.
- Norman, M., A., Moore, D., J., Taylor, M., Franklin, Jr. D., Cysique, L., Ake, C., Lazarretto, D., Vaida, F., Heaton, R. K. y HNRC Group. (2011). Demographically corrected norms for African Americans and Caucasians on the Hopkins verbal learning test–revised, brief visuospatial memory test–revised, Stroop color and word test, and Wisconsin card sorting test 64-card version. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 33(7), 793-804. Doi:10.1080/13803395.2011.559157.
- Nyberg, L., Lovden, M. y Riklund. (2012). Ulman Lindenberger and Lars Back man Memory aging and brain maintenance. *Trends in Cognitive Sciences* 16(5). 292-305. Doi: 10.1016/J.tics.2012.04.005
- Oltra-Cucarella, J. (2018). *Revisión de los criterios diagnósticos del Deterioro Cognitivo Leve: Nuevos marcadores predictivos de la Enfermedad de Alzheimer*

- [Tesis de Doctorado publicada Universidad de Alicante]. Unidad de Digitalización Universidad de Alicante.
- Oltra-Cucarella, J., Sánchez-SanSegundo, M., Lipnicki, D., Sachdev, P., Crawford, J., Perez-Vicente, J., Cabello-Rodríguez, L., Ferrer-Cascales, R. y for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2018). Using Base Rate of Low Scores to Identify Progression from Amnesic Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *The Journal American Geriatrics Society*, 66(7), 1360-1366, Doi: 10.1111/jgs.15412.
- O'neil-pirozzi, T. M., Goldstein, R., Strangman, G. E., y Glenn, M. B. (2012). Test-retest reliability of the Hopkins Verbal Learning Test-Revised in individuals with traumatic brain injury. *Brain Injury*, 26(12). 1425–1430.  
Doi: 10.3109/02699052.2012.694561.
- Organización Mundial de la Salud OMS. (2019). Risk reduction of cognitive decline and dementia. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550543>
- Organización Mundial de la Salud OMS. (1 de octubre de 2022). Ageing and Health. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/ageing-and-health>
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et la mémoire. *Archives of Psychology*, 30, 286-356.
- Paitel, E., Samii, M. y Nielson, K. (2021). A systematic review of cognitive event-related potentials in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Behavioural Brain Research*, 396(112904), 1-17.  
Doi: 10.1016/j.bbr.2020.112904.
- Palsetia, D., Rao, G. P., Tiwari, S. C., Lodha, P. y De Sousa, A. (2018). The Clock Drawing Test versus Mini-mental Status Examination as a Screening Tool for

- Dementia: A Clinical Comparison. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 40(1), 1-10. Doi: 10.4103/IJPSYM. IJPSYM\_244\_17.
- Peelle, J. y Troiani, V. y Grossman, M. (2010). Neural Processing during Older Adults Comprehension of Spoken Sentences: Age Differences in Resource Allocation and Connectivity. *Cerebral Cortex*, 20(4), 773-782.
- Doi: 10.1093/Cercor/BHP142
- Pereiro, A. y Juncos, O. (2002). Deterioro atencional en la vejez. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 5(5), 283-289.
- Pérez, J., Abellán, A. y Aceituno, P. (2020). Un perfil de las personas mayores en España. *Informes Envejecimiento en Red*, 25, 1-39.
- Petersen, P., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R., Morris, J., Rabins, P., Ritchie, K., Rossor, M., MDFRCP, Thal, L. y Winblad, B. (2001). Current Concepts in Mild Cognitive Impairment. *Archive of Neurology*, 58, 1985-1992.
- Petersen, R. (2016). Mild Cognitive Impairment. *Continuum Journal* 22(2), 404-418.
- Doi: 10.1001/archneur.58.12.1985
- Petersen, R. y Negash, S. (2008). Mild Cognitive Impairment: An Overview. *CNS Spectrus*, 13(1), 45-53. Doi: 10.1017/S109285290001651.
- Petersen, R., Smith, G., Waring, S., Ivnik, R., Kokmen, E. y Tangelos, E. (1997). Envejecimiento, memoria y deterioro cognitivo leve. *Institute Psychogeriatric*, 9(1), 65-9. Doi: 10.1017/s1041610297004717.
- Petersen, R., Smith, G., Waring, S., Ivnik, R., Tangelos, E. y Kokmen, E. (1999). Mild Cognitive Impairment. Clinical Characterization and Outcome. *Archive of Neurology*, 56(3), 303-308. Doi: 10.1001/archneur.56.3.303
- Petretto, D., Pili, R., Gavianoa, L., Matos, C. y Zuddas, C. (2016). Envejecimiento activo y de éxito o saludable: una breve historia de modelos conceptuales.

- Revista Española de Geriátría y Gerontología*, 51(4), 229-241.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2015.10.003>.
- Pink, J., Robinson, L. y Longson, D. (2018). Dementia: assessment, management and support: summary of updated NICE guidance. *The British Medical Journal*, 361, k2438. Doi: 10.1136/bmj.k2438
- Pérez, G., Santabárbara, J., López-Antón, R., Gracia-García, P., Lobo, E., De la Cámara, C., Marcos, G. y Lobo, A. (2021). Different subpopulations of mild cognitive impairment are identified by using Petersen's or DSM-5 criteria. *The European Journal of Psychiatry*, 31(2), 80-86. Doi: 10.1016/j.ejpsy.2016.11.001
- Putcha, D. y Tremont, G. (2016). Predictors of independence in instrumental activities of daily living: Amnestic versus nonamnestic MCI. *Journal Clinical and Experimental Neuropsychology*, 38, 991-1004.  
<https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1181716>.
- Reisberg, B., Ferris, S., De Leon, M., Sinaiko, E., Franssen, E., Kluger, A., Mir, P., Borenstein, J., George, A., Shulman, E., Steinberg, G. y Cohen, J. (1988). Stage-Specific Behavioral, Cognitive, and In Vivo Changes in Community Residing Subjects with Age-Associated Memory Impairment and Primary Degenerative Dementia of the Alzheimer Type. *Drug Development Research*, 15, 101-114.  
<https://doi.org/10.1002/ddr.430150203>
- Rendón-Torres, L., Sierra-Rojas, I., Benavides-Guerrero, C., Botello-Moreno, Y., Guajardo-Balderas, V. y García-Perales, L. (2021). Factores predictores del deterioro cognitivo en personas mayores de 60 años. *Enfermería Clínica*, 31, 91-98. Doi: 10.1016/j.enfcli.2020.10.026
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives of Psychology*, 28, 286-340. Doi: 10.4236/oju.2020.105018

- Rivera, D., Cadavid, N., Gutiérrez-Hernández, C. C., Calderón, J. A., De los Reyes, C. J. y Arango-Lasprilla, J. C. (2019). Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins – Revisado (HVLTR): Datos normativos basados en regresiones múltiples para población colombiana. *Revista Iberoamericana de Neuropsicología*, 2(2), 69-81.
- Rodríguez-Lorenzana, A., Núñez-Fernández, S., Adan, L. A., Mascialino, G., Ponce, T. Y., Rivera, D. y Arango-Lasprilla, J. C. (2020). Normative data for test of learning and memory in an ecuatorian adult population. *Neuropsychologist*, 34(sup1), 54-69. Doi: 10.1080/13854046.2020.1775892
- Rovner, B W. y Folstein, M. F. (1987). Mini-Mental State Exam in clinical practice. *Hospital Practice*, 22(1A), 99-110. PMID: 3100557
- Ruíz, M. A. (2019). Relación entre deterioro cognitivo y deterioro funcional en el continuum del envejecimiento normal a la demencia (Tesis Doctoral), Universidad de Santiago de Compostela. <http://hdl.handle.net/10347/1980.1>
- Ruíz-Vargas, J. M. (2008). Envejecimiento y memoria: ¿cómo y por qué se deteriora la memoria con la edad? *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 43(5), 268-270. [http://doi.org/10.1016/S0211-139X\(08\)73568-6](http://doi.org/10.1016/S0211-139X(08)73568-6)
- Ryan, J., Woods, R. L., Murray, A. M., Shah, R. C., Britt, C. J., Reid, C. M., Wolfe, R., Nelson, M. R., Lockery, J. E., Orchard, S. G., Trevaks, R. E., Chong, T. J., McNeil, J. J., Storey, E. y on behalf of the ASPREE Investigator Group. (2021). Normative performance of older individuals on the Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLTR) according to ethno-racial group, gender, age and education level. *The Clinical Neuropsychologist*, 35(6), 1174–1190. <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1730444>.
- Sáez-Atxukarro, O., Del Pino, R., Peña, J., Schretlen, D., Ibarretxe-Bilbao, N. y Ojeda, N. (2021). Test de aprendizaje verbal de Hopkins revisado: normalización y

- estandarización de la prueba en población española. *Revista de Neurología*, 72(2), 35-42. Doi: 10.33588/rn.7202.2020412
- Sánchez, I. y Pérez, V. (2008). El funcionamiento cognitivo en la vejez: atención y percepción en el adulto mayor. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 24(2), 1-7.
- Sanford, A. (2017). Mild Cognitive Impairment. *Clinics in Geriatric Medicine*, 33(3), 225-237. Doi: 10.1016/j.cger.2017.02.005.
- Sawyer, R. J., Testa, M. y Dux, M. (2016). Embedded performance validity tests within the Hopkins Verbal Learning Test-Revised and the Brief Visuospatial Memory Test-Revised. *The Clinical Neuropsychologist*, 31(1), 207-218.  
Doi: 10.1080/13854046.2016.1245787
- Shapiro, A. M., Benedict, R., Schretlen, D. y Brandt, J. (1999). Construct and Concurrent Validity of the Hopkins Verbal Learning Test-Revised. *The Clinical Neuropsychologist*, 13(3), 348-358.  
<http://dx.doi.org/10.1076/clin.13.3.348.1749>.
- Shin, C., Park, M. H., Lee, S. H., Ko, Y. H., Kim, Y. K., Han, K. M., Jeong, H. G. y Han, C., (2019). Usefulness of the 15-item geriatric depression scale (GDS-15) for classifying minor and major depressive disorders among community-dwelling elders. *Journal of Affective Disorders*, 259, 370-375.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.053>.
- Singh-Manoux, A., Kivimaki, M., Glymour, M., Elbaz, A., Berr, C., P Ebmeier, K., Ferrie, J. y Dugravot, A. (2012). Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II. *British Medical Journal*, 344(7622), 1-8.  
Doi: 10.1136/bmj.d7622.

- Springate, B. A., Tremont, G., Papandonatos, G. y Ott, B. R. (2014). Screening for Mild Cognitive Impairment Using the Dementia Rating Scale-2. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 27(2), 139-144.  
<https://doi.org/10.1177/089198871452270>
- Sotomayor, P. A., Fuentes, P. y Slachevsky, A. (2007). Correlación entre la frecuencia de síntomas neuropsiquiátricos y de disfunción ejecutiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer: Estudio Exploratorio. *Persona: Revista de la Facultad de Psicología*, 10, 125-159.  
<https://doi.org/10.26439/persona2007.n010.916>
- Suárez, P., Alva, E. A. y Ferreira, E. (2015). Velocidad de Procesamiento como Indicador de Vocabulario en el Segundo Año de Vida. *Acta de Investigación Psicológica*, 5(1), 1926-1937.  
<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=358941542010>
- Sumiyoshi, T., Toyomaki, A., Kawano, N., Kitajima, T., Kusumi, I., Ozaki, N., Iwata, N., Sueyoshi, K. y Nakagome, K. (2017). Verbal Memory impairment in patients with subsyndromal Bipolar Disorder. *Front Psychiatry*, 8, 168.  
Doi: 10.3389/fpsyt.2017.00168.
- Stewart, K. J., Gale, S. D. y Diamond, P. T. (2002). Early assessment of post-stroke patients entering acute inpatient rehabilitation: Utility of the WASI and HVLTR. *American Journal of Physical Medicine Rehabilitation*, 81(3), 223-228.  
Doi: 10.1097/00002060-200203000-00011
- Stuss, D. T. (2008). Rehabilitation of frontal lobe dysfunction: a working framework. En: M. Oddy y A. Worthington (Eds.), *Rehabilitation of executive disorders: a guide to theory and practice* (pp. 3-17). Oxford: Oxford University Press.

- Taylor, B. A., Dager, A. D., Panza, G. A., Zaleski, A. L., Meda, S., Book, G., Stevens, M. C., Tartar, S., Blanco, C. M., Godfrey, D. M., Pearlson, D. y Thompson, P. D. (2018). The effect of high-dose atorvastatin on neural activity and cognitive function. *American Heart Journal*, 197, 166-174.
- Teunisse, S., Derix, M. M., y Van Crevel, H. (1991). Assessing the severity of dementia: Patient and caregiver. *Archives of Neurology*, 48(3), 274-277.  
<https://doi.org/10.1001/archneur.1991.00530150042015>.
- Terum, T. M., Andersen, J. R., Rongve, A., Aarsland, D., Svendsboe, E. J. y Testad, I. (2017). The relationship of specific items on the Neuropsychiatric Inventory to caregiver burden in dementia: a systematic review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 32(7), 703-717. Doi: 10.1002/gps.4704
- Tirapu, U. y Grandi, F. (2017). Sobre la memoria de trabajo es la memoria declarativa: propuesta de una clasificación conceptual. *Cuaderno de Neuropsicología Panamerican Journal of Neuropsychology*, 10(3), 13-31.  
Doi:10.7714/CNPS/10.3.201
- Toledano, A., Álvarez, M. I. y Toledano-Díaz, A. (2014). Envejecimiento Cerebral normal y patológico: continuum fisiopatológico o dualidad de procesos involutivos. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 80(3), 500-539.  
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4895833>
- Tulving, E. (1987). Multiple memory systems and consciousness. *Human Neurobiology*, 6(2), 67-80. PMID: 3305441.
- Tulving, E. (2002). Episodic Memory: From Mind to Brain. *The Annual Review of Psychology*, 53, 1-25. Doi: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135114.
- Tremont, G., Miele, A. Smith, M. M., y Westervelt, H. J. (2010). Comparison of verbal memory impairment rates in mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and*

- Experimental Neuropsychology*, 32(6), 630-636.  
Doi: 10.1080/13803390903401328
- Vallejo, J. M. y Palma, M. R. (2010). Prevalencia del deterioro cognitivo leve en mayores institucionalizados. *Gerokomos*, 21(4), 153-157.
- Valls-Pedret, C., Molinuevo, J. L. y Rami, L. (2010). Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Neurología*, 51, 471-480. Doi: 10.33588/rn.5108.2010501
- Vanderploeg, R. D., Schinka, J. A., Jones, T., Small, B. J., Graves, A. B. y Mortimer, J. A. (2000). Elderly Norms for the Hopkins Verbal Learning Test Revised. *The Clinical Neuropsychologist*, 14(3), 318-324.  
[http://dx.doi.org/10.1076/1385-4046\(200008\)14:3;1-P;FT318](http://dx.doi.org/10.1076/1385-4046(200008)14:3;1-P;FT318)
- Van-Rheenen, T. E. y Rossell, S. L. (2014). Investigation of the Component Processes Involved in Verbal Declarative Memory Function in Bipolar Disorder: Utility of the Hopkins Verbal Learning Test-Revised. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(7), 727-735. Doi:10.1017/S1355617714000484.
- Vega, T., Miralles, M., Mangas, M., Castrillejo, D., Rivas, A., Gil, M., López, A., Arrieta, E., Lozano, J. y Fragua, M. (2018). Prevalence of cognitive impairment in Spain: The Gómez de Caso study in health sentinel networks. *Neurología* 33(8), 491-498. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2016.10.002>
- Venkatesan, U. M., Margolis, S. A., Tremont, G., Festa, E. K. y Heindel, W. C. (2020). Forward to the past: Revisiting the role of immediate recognition in the assessment of episodic memory. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 42(2), 160–170. Doi: 10.1080/13803395.2019.1697210
- Veríssimo, J., Verhaeghen, P., Goldman, N., Weinstein, M. y Ullman, M. (2021). Evidence that ageing yields improvements as well as declines across attention

- and executive functions. *Nature Human Behaviour*. 5, 1458.  
<https://doi.org/10.1038/s41562-021-01199-1>.
- Verny, M., y Duyckaerts, C. (2020). Cognitive deficit, and neuropathological correlates, in the oldest-old. *Revue Neurologique*. 176(9), 670-676.  
Doi: 10.1016/j.neurol.2020.01.355
- Vicente, S. G., Ramos-Usuga, D., Barbosa, F., Gaspar, N., Dores, A. R. Rivera, D. y Arango-Lasprilla, J. C. (2021). Regression-Based Norms for the Hopkins Verbal Learning Test-Revised and the Rey-Osterrieth Complex Figure in a Portuguese Adult Population. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 36(4), 587-596.  
Doi:10.1093/arclin/acia087
- Vivas, L. y Fernández, M. (2017). TAXON: un nuevo instrumento para evaluar déficits semánticos. *Neurología Argentina*, 9(1), 10-18.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2016.08.004>
- Vogel, A., Mortensen, E. L., Gade, A. y Waldemar, G. (2007). The Category Cued Recall test in very mild Alzheimer's disease: discriminative validity and correlation with semantic memory functions. *European Journal of Neurology*, 14(1), 102–108. <http://doi.10.1111/j.1468-1331.2006.01568.x>
- Voigt-Radloff, S., Leonhart, R., Schutzwahl, M., Jurjanz, L., Reuster, T., Gerner, A., Marschner, K., van Nes, F., Graff, M., Vernooij-Dassen, M., Olde-Rikkert, M., Holthoff, V. y Hull, M. (2012). Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia: construct and concurrent validity in patients with mild to moderate dementia. *International Psychogeriatrics*, 24(3), 382–390.  
Doi: 10.1017/S1041610211001785
- Webb, K. L., Ryan, J., Wolfe, R., Woods, R. L., Shah, R. C., Murray, A. M., Orchard, S. G. y Storey, E. (2022). Test-Retest Reliability and Minimal Detectable

- Change of Four Cognitive Tests in Community-Dwelling Older Adults. *Journal Alzheimer`s Disease*, 87(4), 1683–1693. Doi:10.3233/JAD-215564.
- Weinstein, Gujral, S., Butters, M., Bowie, C., Fischer, C., Flint, A., Herrmann, N., Kennedy, J., Mah, L., Ovaysikia, S., Pollock, B., Rajji, T. y Mulsant, B. (2021). Diagnostic Precision in the Detection of Mild Cognitive Impairment: A Comparison of Two Approaches. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 30(1), 54-64. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2021.04.004>.
- Wikee, G. y Martella, D. (2018). Capacidad física y reserva cognitiva como factores protectores de las funciones atencionales en adultos mayores. *Revista Médica de Chile*, 146, 570-577. Doi: 10.4067/s0034-98872018000500570
- Wilson, S. R., Leurgans, S. E., Boyle, P. A. y Bennett, D. A. (2011). Cognitive Decline in Prodromal Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology*, 68(3), 351-356. Doi:10.1001/archneurol.2011.31
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L., Nordberg, A., Bäckman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., De León, M., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., Jack, C., Jorm, A., Ritchie, K., Van Duijn, C., Visser, P. y Petersen, R. (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. Doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x.
- Wisdom, N., Mignogna, J. y Collins, R. (2012). Variability in Wechsler Adult Intelligence Scale-IV Subtest Performance. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 27(4), 389-397. Doi:10.1093/arclin/acs041.

- Wöbbecking-Sánchez, M. Bonete-López, B. Cabaco, A., Urchaga-Litago, J. y Afonso, R. (2020). Relationship between Cognitive Reserve and Cognitive Impairment in Autonomous and Institutionalized Older Adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17, 5777. Doi:10.3390/ijerph17165777.
- Woodard, J. L. (2010). Geriatric Neuropsychological Assessment. En: P. A. Lichtenberg (Ed.), *Handbook of Assessment in Clinical Gerontology* (2da ed., pp. 461-501). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374961-1.10018-1>
- Wong, G. C., Jeffers, S. L., Bella, S. A. Caldwell, J., Banks, S. J. y Miller, J. B. (2022). Story Memory Impairment Rates and Association with Hippocampal Volumes in a Memory Clinic Population. *Journal Intitute of Neuropsychology Sociedade*, 28(6), 611–619. Doi:10.1017/S1355617721000850.
- Xu, X., Rahardjo, T. B., Xiao, S. y Hogervorst, E. (2014). The Hopkins Verbal Learning Test and Detection of MCI and Mild Dementia: A Literature Review. *Journal of Alzheimer's Disease & Parkinsonism*, 4(5), 1-9. Doi: 10.4172/2161-0460.1000166.
- Xue, J., Li, J., Liang, J. y Chen, S. (2018). The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in China: A Systematic Review. *Aging and Disease*, 9(4), 706-715. Doi: 10.14336/AD.2017.0928.
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M. y Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17(1), 37-49. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4)

Zhuang, L., Yang, Y. y Gao, J. (2019). Cognitive assessment tools for mild cognitive impairment screening. *Journal of Neurology*. 268(5), 1615-1622.

<https://doi.org/10.1007/s00415-019-09506-7>.

Zurique, C., Cadena, M. O., Zurique, M., Camacho, P. A., Sánchez, M., Hernández, S., Velásquez, K. y Ustate, A. (2019). Prevalencia de demencia en adultos mayores de América Latina: revisión sistemática. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 54(6), 346-355. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2018.12.007>.

**ANEXOS**

## Anexos

## Anexo 1

## Estudios que han utilizado el HVLTL y el HVLTL-R

Autores	Año	Objetivo	Muestra	Tipo de estudio	Análisis Estadístico	Se.	Esp.	Resultados
Andrews y cols.	2014	Analizar si el deterioro de aprendizaje y memoria después de un ACV (lesión en hemisferio izquierdo LHI o derecho LHD), perdura en el tiempo o se compensa con la memoria de trabajo. Se evalúa utilizando las pruebas HVLTL-R, LNS y BNT.	41 controles 21 LHI 20 LHD	Longitudinal	Análisis de regresión			Las personas con LHI se desempeñaron peor en la HVLTL-R que los controles. El recuerdo inmediato, un recuerdo diferido, reconocimiento y un aprendizaje más deficiente, pero una retención intacta, lo que sugiere un deterioro de la codificación. El rendimiento de HVLTL-R de personas con lesiones en el hemisferio derecho fue comparable al de los controles. BNT (pero no LNS) fue un predictor significativo del rendimiento de recuperación y reconocimiento de HVLTL-R.
Arango-Lasprilla y cols.	2015	Generar datos normativos sobre la HVLTL-R en 11 países de América Latina, con ajustes específicos de cada país por género, edad y educación, según corresponda.	3.977 STN 18-95 años	Transversal, observacional	Pruebas t, tamaño del efecto, Regresión lineal múltiple.			Se observaron diferencias por país tanto en la edad como en la educación, pero no en el género, en el rendimiento del recuerdo total y diferido de la HVLTL-R.
Aretouli y Brandt	2010	<i>Fase I:</i> Determinar si el aprendizaje y la memoria episódica puede diferenciar a pacientes con	EA=135 EH=90	Longitudinal	ANOVA Curvas ROC	-EA vs EH Recuerdo libre total=0.97	-EA vs EH Recuerdo libre total=0.52	El HVLTL-R proporcionó una sensibilidad y especificidad muy altas para distinguir a los pacientes

		enfermedad de Alzheimer (EA), Enfermedad de Huntington (EH) y Enfermedad de Parkinson (EP) a través de la prueba HVL-T-R. <i>Fase 2:</i> determinar la sensibilidad y la especificidad con las que las puntuaciones de corte derivadas del HVL-T-R y que pueden distinguir a los pacientes con EA, EH y EP emparejados por la gravedad general de la demencia.	EP=111			Recuerdo Diferido=0.83  -EA vs EP  Recuerdo libre=0.72 Recuerdo Diferido=0.89	Recuerdo Diferido=0.83  -EA vs EP  Recuerdo libre=0.52 Recuerdo Diferido=0.62	con EA de los pacientes con demencias subcorticales. Se logró una precisión de clasificación del 91% para separar demencias corticales y subcorticales, una precisión del 79% para discriminar los tres grupos. El recuerdo diferido fue el mejor discriminador.
Bailey y cols.	2018	Validar/replicar la prueba de validez del rendimiento integrado en la HVL-T-R y BVMT-R.	35 STN 65 DC	Transversal	Análisis correlacionales, curvas ROC.	HVL-T-R= 0.67 BVMT-R= 0.40	HVL-T-R= 0.92 BVMT-R=0.95	Se replicaron los hallazgos originales de Sawyer y cols. 2016 para HVL-T-R que obtuvieron buena sensibilidad y especificidad, pero no para BVMT-R.
Ball y cols.	2021	Mejorar la caracterización clínica del deterioro cognitivo funcional (DCF), y su diferenciación del deterioro cognitivo neurodegenerativo temprano (DCLn).	25 STN 21 DCF 17 DCLn	Transversal	Análisis descriptivos, ANOVA.			Las puntuaciones de la HVL-T-R para el recuerdo libre inmediato (del ensayo 1 al 3), se vieron en los grupos DCF y DCLn comparación con los controles sanos. Lo mismo se encontró en el índice de discriminación del reconocimiento. A pesar de que hubo similitud en varias tareas de memoria entre los grupos DCF y DCLn, el recuerdo diferido del grupo DCF puntuaron mejor que el DCLn.
Benedict y cols.	1998	Aportar una versión revisada del HVL-T	541 STN 17-88 años	Trasversal.	Análisis de comparación, descriptivos,			Se encontró que las seis formas del HVL-T revisado (HVL-T-R) eran equivalentes con respecto a los

		para las 6 formas equivalentes.			Kruskal-Wallis, ANOVA, test-retest.			ensayos de recuerdo, pero hubo algunas diferencias modestas en el reconocimiento. La fiabilidad test-retest de los componentes de recuerdo total y diferido del HVLt-R es buena, con correlaciones de 0,74 y 0,66 respectivamente.
Bonner-Jackson y cols.	2015	Examinar la relación entre la memoria episódica y los volúmenes del hipocampo en la detección temprana de enfermedades neurodegenerativas.	N= 226 86 DCLa 13 DCLna 34 EA 25 STN  72 otros trastornos neurológicos	Transversal	Análisis correlacionales, ANOVA, análisis de subgrupos. transformaciones de la r a la z de Fisher para comparar las magnitudes de las correlaciones			Los análisis entre individuos con DCLa revelaron asociaciones positivas significativas entre los volúmenes hipocampales bilaterales en el recuerdo libre total como en el recuerdo retrasado en el BVMT-R. En cambio, no se detectaron tales relaciones para HVLt-R. Además, la correlación del recuerdo libre total del BVMT-R y el volumen del hipocampo derecho fue significativamente mayor que la correlación entre el aprendizaje total de HVLt-R y el volumen del hipocampo derecho. Se encontró una asociación positiva entre los volúmenes del hipocampo izquierdo y la retención del HVLt-R. Asimismo como relaciones positivas entre los volúmenes del hipocampo derecho y la curva de aprendizaje del BVMT-R.
Brandt y cols.	1991	Analizar el rendimiento de la HVLt en participantes con DCLa y EA.	18 STN 3 DCLa 45 EA	Transversal	Análisis descriptivos, ANOVA.	Punto corte 19/20  Sensi.= 0.94	Espe.= 1.00	Ha mostrado ser una prueba útil en participantes que presentan deterioro cognitivo. Sus 6 formas son equivalentes en sujetos sanos.
Díaz-Santos y cols.	2021	Generar normas ajustadas demográficamente para la prueba BVMT-R y HVLt-R	254 STN	Transversal observacional	Estadística descriptiva, pruebas t, pruebas de			Los puntajes T ajustados demográficamente resultantes mostraron las propiedades psicométricas esperadas y corrigieron la clasificación errónea

		para hispanohablantes ≤ 60 años de la región fronteriza de EE. UU. y México.			Shapiro-Wilk, regresión lineal.			en las tasas de deterioro que se obtuvieron al aplicar las normas basadas en la muestra de habla inglesa. Los participantes en Arizona obtuvieron puntajes T de HVL-T-R ligeramente más bajos que los de California.
Duff	2016	Analizar la influencia de la edad, la educación y el género en las puntuaciones de la HVL-T-R y BVMT-R.	290 STN ≥65 años	Transversal	Correlación de Pearson, Regresiones múltiples.			La edad se correlacionó negativamente con casi todos los puntajes en HVL-T-R y BVMT-R, y la educación se correlacionó positivamente con la mayoría de los puntajes en estas mismas dos pruebas de memoria. hubo menos diferencias de género.
Friedman y cols.	2002	Aportar datos normativos de la HVL-T-R para ancianos afroamericanos que viven en Tampa, Florida.	255 STN 60-84 años	Transversal	Análisis de regresión lineal. Percentiles acumulativos.			Nuestros análisis mostraron que la edad tenía un efecto moderadamente grande en el rendimiento del HVL-T-R, sin embargo, la educación y el género tienen efectos significativos de tamaño moderado en el rendimiento de HVL-T-R.
Gaines y cols.	2006	Examinar la validez de los índices de agrupamientos semánticos de la HVL-T-R en un grupo sin deterioro cognitivo, un grupo con EA y otro con demencia vascular (DV).	150 STN 39 EA 22 DV	Transversal	Pruebas de Kolmogorov-Smirnov, análisis factorial con rotación varimax, análisis de chi-cuadrado. ANCOVA, regresión logística.			En el grupo STN, el recuerdo libre total del HVL-T-R, el recuerdo retrasado y los aciertos de reconocimiento se correlacionaron positivamente con el recuerdo libre total y el retraso de BVMT-R, y negativamente con la Prueba B de Trail-Making. En relación con los grupos DV y EA, este último se desempeñó peor que los controles.
González-Palau y cols.	2013	Examinar la efectividad de la HVL-T-R para discriminar sujetos con EA, DCL amnésico (DCL-a) y	N= 298 109 STN 54 EA 132 DCLa	Transversal	ANOVA y t-test, Mann-Whitney U-test	DCLa -Total Recuerdo libre= 15 Sen. =0.83 -Recuerdo diferido= 4	DCLa  Esp =0.65	Hubo diferencias significativas en el recuerdo diferido de la HVL-T-R y las puntuaciones de recuerdo libre total de DCLa, EA y sujetos de control.

		un grupo control sano en una población española.				Sen. =0.88 -Recon. Sen. = 0.61 EA -Total Recuerdo libre= <13 Sen. =0.95 -Recuerdo diferido= 3 Sen. =0.88 Recon. Sen.=0.63	Esp. =0.70  Esp. = 0.68 EA  Esp. =0.84  Esp. =0.80  Esp. = 0.49	
Goldstein y cols.	2019	Evaluar si la memoria de reconocimiento y los índices asociados, incluida la discriminabilidad y el sesgo de respuesta de la teoría de detección de señales, diferencian a las personas DCLa de la EA prodrómica (EAp) y de la EA no prodrómica (EAnp) utilizando los resultados del líquido cefalorraquídeo (LCR) y los datos de la HVLt-R.	60 DCLa clasificados en: -28 EAp -32 EAnp	Transversal	Correlaciones de Pearson, paramétricas (ANOVA, ANCOVA y regresión logística), no paramétricas, X <sup>2</sup> , d de cohen			Las correlaciones de amiloide y Tau, se asociaron significativamente con peor recuerdo inmediato, peor recuerdo diferido, porcentaje de retención de palabras y discriminabilidad en el HVLt-R. Ningún biomarcador se correlacionó significativamente con aciertos, falsas alarmas, aciertos menos falsas alarmas o sesgo de respuesta.
Gómez-Gallego y Gómez-García	2019	Analizar el efecto, de las relaciones entre los marcadores de estrés y el desempeño en diferentes tareas de memoria en pacientes con EA y en controles sanos utilizando el test de alteración de	104 STN 80 EA	Transversal	Análisis descriptivo, análisis de regresión, ANOVA, prueba de chi-cuadrado, modelo de regresión			Hubo diferencias significativas en la edad y el nivel educativo entre EA y controles. Las puntuaciones medias en todas las pruebas neuropsicológicas fueron significativamente más bajas en las EA que en los controles. El ABC del grupo cortisol y memoria, fue un predictor significativo de la memoria total de

		meoria (TAM) y el HVLt-R.						HVLt-R, la memoria retrasada de HVLt-R, las puntuaciones de memoria semántica y libre de TAM.
Grenfell-Essam y cols.	2017	Realizar un análisis en profundidad de los patrones de recuerdo de la HVLt de los casos y controles con demencia.	N= 719 76 demencia 396 caso control	Casos de control	ANOVA, chi-cuadrado, curva de posiciones seriales, pruebas t. Corrección Greenhouse-Geisser, alfa de 0,05			Los casos de demencia presentaron una puntuación total de recuerdo inmediato mucho más baja en el HVLt en comparación con los controles. los casos de demencia mostraron un recuerdo consistente y deficiente en los tres ensayos; con el peor retiro para la categoría "refugio humano" y el mejor recuerdo para la categoría "animales". La puntuación total de recuerdo fue de 14,9 palabras (DE = 5,65) para los casos de control y de 6,6 palabras (DE = 5,39) para los casos de demencia. Esta diferencia fue estadísticamente significativa.
Hammers y cols.	2021a	Calcular la tasa de aprendizaje (TA) y las tasas de aprendizaje bruto (TAB) de tres pruebas (HVLt-R, BVMT-R, evaluación del estado neuropsicológico RBANS) en DCL y EA.	52 STN 37 DCL 34 EA	Transversal	Análisis múltiple de covarianza (MANOVA), análisis de covarianza (ANCOVA), comparaciones post hoc de Bonferroni, análisis de varianza, chi-cuadrado.	TA HVLt-R 0,73 BVMT-R 0,85 RBANS 0,92 TAB HVLt-R 0,83 BVMT-R 0,73 RBANS 0,75	TA HVLt-R 0,89 BVMT-R 0,90 RBANS 0,85 TAB HVLt-R 0,54 BVMT-R 0,46 RBANS 0,50	Se observaron puntuaciones de la TA más bajas para los grupos con EA y DCL en comparación con el grupo STN. El grupo EA se desempeñó peor que el grupo con DCL en varios cálculos de pendiente. Las puntuaciones más bajas de la tasa de aprendizaje se asociaron consistentemente con peores desempeños en las medidas de memoria explícita de las pruebas.

Hammers y cols.	2021b	Analizar la influencia de la edad y la educación en las puntuaciones de la tasa de aprendizaje (TA) para HVLTR, BVMT-R y un HVLTR/BVMT-R.	200 STN ≥65	Transversal descriptivo	Regresión lineal			La edad se correlacionó negativamente con todas las métricas de TA y la educación se correlacionó positivamente con la mayoría. No se identificaron diferencias en el sexo. Los valores de TA se predijeron a partir de la edad y la educación.
Hammers y cols.	2021c	Analizar los datos para comprender la sensibilidad de la tasa de aprendizaje (TA) en relación con biomarcadores en el continuo de la EA.	52 STN 37 DCL 34 EA	Transversal	MANCOVA, ANOVA			El rendimiento de TA se asoció consistentemente con biomarcadores de EA. Los rendimientos más bajos en cada una de las métricas de TA en el estudio actual se asociaron significativamente con volúmenes hipocámpales totales más pequeños.
Hogervorst y cols.	2011	Validación de dos pruebas de cribado (HVLTR y MMSE) para detectar demencia en Indonesia,	N= 719  60-98 años	Transversal	Puntos de corte	HVLTR -Total recuerdo inmediato STN vs EA Punto corte 19.5 Sen. = 1.00 MMSE Sen.= 0.88	Esp. = 0.78  Esp. = 0.96	Se pueden usar dos pruebas cognitivas cortas para la detección de demencia en las zonas rurales de Indonesia.
Lacritz y cols.	2001	Examinar la validez de la HVLTR comparando los rendimientos con el California Verbal Learning Test (CVLT).	40 EA	Transversal observacional	Medias, desviaciones estándar, correlaciones			La correlación entre el número total de palabras aprendidas en el HVLTR y CVLT fue significativa, aunque algunas variables solo se correlacionaron modestamente.
Liao y cols.	2019	Analizar la efectividad del tratamiento condicionamiento isquémico remoto (CIR) en un grupo con Demencia vascular isquémica	19 DVIS (grupo control) 18 CIR	Longitudinal	Análisis con la prueba t de dos muestras independientes, X <sup>2</sup> prueba exacta de Fisher y la prueba U de Mann-Whitney.			Se observó una mejoría en el grupo se le aplicó el tratamiento CIR durante 6 meses en el desempeño de las pruebas HVLTR, COWAT Y TMT A y B). Al contrario, el grupo control mostró una mejoría menor.

		subcortical (DVIS) utilizando la HVLT-R y otras pruebas.						
MacLaughlin y cols.	2012	Analizar y comparar las similitudes y diferencias entre los grupos con Demencia cuerpos de Lewy (DLB) y EA en tareas de memoria verbal y no verbal utilizando la HVLT-R y BVMT-R.	22 DLB 32 EA	Retrospectivo	Análisis multivariados de varianza (MONOVA), análisis univariados.			Con respecto a la edad, la educación. El grupo con EA desempeñó significativamente peor que el grupo con DLB en las puntuaciones de aprendizaje, recuerdo libre diferido y porcentaje retenido del HVLT-R, así como en las puntuaciones de recuerdo libre diferido y porcentaje retenido del BVMT-R. En la tarea de memoria no verbal, el grupo DLB mostró disminución del aprendizaje visual, pero pudo retener mucha más información que el grupo con EA, lo que indica que el aprendizaje visoespacial fue el principal déficit en la DLB.
Malek-Ahmadi y cols.	2011	Determinar si las diferencias en el agrupamiento semántico pueden diferenciar con precisión a los pacientes con DCLa de los individuos STN utilizando la HVLT-R, y determinar hasta qué punto el procesamiento semántico podría estar asociado con las funciones ejecutivas utilizando TMT-B, WAIS-R, Dígitos de símbolos.	N= 202  134 STN 68 DCLa  ≥ 50 años	Transversal	ANCOVA, chi-cuadrado, ANOVA, coeficiente de correlación, regresión.			Existe deficiencias en el procesamiento semántico en los pacientes con DCLa, lo que se demuestra índices de agrupamiento semántico reducidos y un rendimiento más bajo en la prueba de fluidez categorial en comparación con los individuos STN. El DCLa mostró un desempeño marginal en el recuerdo libre total y en el recuerdo diferido de la HVLT-R. Los déficits en el funcionamiento ejecutivo estaban presentes en un pequeño grupo de pacientes con DCLa.

Miotto y cols.	2012	Aportar datos normativos de la HVLt-R y BVMT-R	1.108 STN Hasta los 85 años	Transversal Observacional	Se realizaron análisis descriptivos y pruebas no paramétricas utilizando SigmaStat 3.5 (Kruskal-Wallis, Mann Whitney y prueba post-hoc utilizando Muller-Dunn).			La edad y el nivel de estudios influyeron significativamente tanto en la HVLt-R como en la BVMT-R, en cambio, el género no influyó en los resultados.
Norman y cols.	2011	Proporcionar datos normativos de pruebas de memoria verbal y visual (HVLt-R y BVMT-R) y pruebas de funcionamiento ejecutivo (Stroop, Wisconsin Card) tomando en cuenta el componente raza-etnia.	103 afroamericanos 143 caucásicos Total 246 STN  20-65 años	Transversal	Análisis de regresión polinomial fraccionada. Puntuaciones t.			La raza/etnicidad se asoció con el rendimiento de la prueba. La edad tuvo un efecto significativo para todas las medidas especialmente en BVMT-R. La educación fue un predictor independiente significativo del rendimiento de la prueba de memoria para todas las medidas en ambos grupos, especialmente en la HVLt-R. Los efectos de género estuvieron ausentes o fueron modestos para ambos grupos en la mayoría de las medidas.
O'Neil-Pirozzi y cols.	2012	Determinar la confiabilidad test-retest de la HVLt-R en un grupo de individuos con traumatismo craneoencefálico (TCE).	75 TCE ≥21 años	Longitudinal	Coefficientes de correlación de Pearson (r), intervalos de confianza del 95 % para determinar la fiabilidad test-re-test de las siguientes variables continuas del HVLt-R,			Los coeficientes de correlación de confiabilidad test-retest de HVLt-R oscilaron entre 0.82 en recuerdo diferido y 0,64 en Reconocimiento, mostrando una confiabilidad test-retest de modera a alta en un grupo con TCE.

					análisis post-hoc.			
Rivera y cols.	2019	Generar datos normativos para el HVL-T-R para la población adulta colombiana.	1425 STN 18-90 años		-Desviaciones estándar. -Modelo de regresión lineal múltiple. -Modelo de regresión final.			La edad afectó el rendimiento, excepto para reconocimiento. Se encontró un efecto de la escolaridad para las puntuaciones de recuerdo total, recuerdo diferido y reconocimiento, donde las puntuaciones incrementan en función de la escolaridad. Las mujeres tuvieron mayores puntuaciones que los hombres.
Rodríguez y cols.	2020	Desarrollar datos normativos para el HVL-T-R y para la figura compleja de Rey en población ecuatoriana.	322 STN 18-84 años	Transversal	Regresión lineal múltiples			Los modelos finales de regresión lineal múltiple para HVL-T-R recuerdo total, recuerdo diferido y reconocimiento fueron significativas. La puntuación total de recuerdo de HVL-T-R fue negativa al estar influenciada por la edad, y aumenta en función de la educación.
Ryan y cols.	2021	Proporcionar datos normativos de la HVL-T-R en personas mayores sanas que viven en la comunidad según el grupo étnico-racial, la edad, el género y los años de educación completa, en Australia y los EE. UU.	19.114 STN ≥65 años 259 muestra excluida con diagnóstico de demencia	Transversal Longitudinal	Regresión lineal multivariante.			El hallazgo más consistente fue con respecto a las tareas de recuerdo total y diferido; en todos los grupos étnico-raciales, las mujeres superaron a los hombres, un mayor número de años de educación se asoció con un mejor rendimiento y la edad avanzada con un rendimiento más bajo. Hubo diferencias del grupo con demencia en el rendimiento de la prueba en comparación con los grupos sanos.
Sáez-Atxukarro y cols.	2021	Obtener datos normativos y estandarizados para el HVL-T-R adaptado a las características	700 STN 18-90 años	Transversal	-Analizaron las medias, los coeficientes de correlación.			Se observó un efecto significativo de la edad y el nivel educativo sobre las variables analizadas de la prueba.

		sociodemográficas de la población española actual.			-Análisis de regresión múltiple.			A mayor edad y menor nivel educativo, el rendimiento en el HVLТ-R fue menor en todas las variables analizadas.
Stewart y cols.	2002	Examinar la utilidad clínica de dos herramientas de evaluación breves, la Escala abreviada de inteligencia de Wechsler (WASI) y la HVLТ-R para predecir la necesidad continua de supervisión y el resultado funcional en el momento del alta en pacientes que han sufrido un accidente cerebro vascular (ACV) y que han ingresado a rehabilitación.	44 ACV	Retrospectivo	Correlación de Spearman, análisis de regresión lineal.			El rendimiento en la subprueba de reconocimiento y recuerdo diferido de la HVLТ-R y el razonamiento del WASI, predijo las puntuaciones de descarga cognitiva en el puntaje de alta y en la necesidad de supervisión en el momento del alta.
Shi y cols.	2012	Determinar el punto de corte apropiado de la HVLТ en población china.	N=631 249 STN 134 DCL 97 EA 14 DV 50 otras demencias 50-85 años	Transversal	Curvas ROC, valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN).	STN vs DCL Corte óptimo 21.5 Sen.=0.69  STN vs EA Corte óptimo 15.5 Sen. =0.95	STN vs DCL  Esp.=0.71  STN vs EA  Esp.= 0.93	Las puntuaciones HVLТ se vieron afectadas por la edad, la educación y el sexo. La puntuación de aprendizaje total HVLТ mostró un equilibrio óptimo entre sensibilidad y especificidad mediante una puntuación de corte de 15,5 para distinguir la EA del grupo control.
Sumiyoshi y cols.	2017	(1) probar la validez relacionada con el criterio y la confiabilidad test-retest de la versión japonesa del California Verbal Learning Test (CVLT)-II, y (2)	42 STN 36 Bipolar leves	Transversal	Fiabilidad test-retest, correlación de Pearson, ANOVA.			Las puntuaciones del CVLT-II se correlacionaron significativamente con las del HVLТ-R. Las puntuaciones de CVLT-II y la HVLТ-R fueron significativamente más bajas para los pacientes bipolares en comparación con los sujetos de control, menos en BACS.

		determinar si el tipo de tareas de aprendizaje de palabras afecta la gravedad de los déficits de memoria verbal en pacientes con trastorno bipolar subsindrómico, comparándolo con la HVL-T-R frente a la evaluación breve de Esquizofrenia (BACS).						
Tremont y cols.	2010	Analizar las tasas de deterioro similares entre la HVL-T-R y la memoria lógica (ML II) de la WMS-III, en participantes con DCL amnésicos.	N= 90 72 DCL 18 SNT	Transversal	Análisis estadísticos descriptivos, tabulación cruzada. Se utilizó un nivel alfa de 0,05 para todos los análisis.			Los resultados mostraron que en el recuerdo diferido del HVL-T-R, el 80% de los individuos se desempeñaron en el rango compatible con DCL, mientras que solo el 32,2% en la ML II. Las personas diagnosticadas con DCL tienen menos probabilidades de tener problemas en la subprueba ML II de la WMS-III, que en la prueba HVL-T-R.
Vanderploeg y cols.	2000	Evaluar los efectos de la edad, la educación y el género utilizando la prueba HVL-T-R en una muestra representativa de adultos mayores que viven en la comunidad y proporcionar datos normativos.	394 STN		Regresión lineal múltiple. Análisis descriptivo, ANOVA.			La edad y el género mostraron efectos significativos en el rendimiento de la HVL-T-R, sin embargo, el nivel educativo no afectó el desempeño.
Van-Rheenen y Rossell	2014	Evaluar los marcadores sensibles de la capacidad de memoria declarativa	51 STN 49 TB	Transversal	Análisis de varianza multivariado (MANOVA).			No hubo diferencias significativas en la edad, el sexo, el nivel de educación. Los pacientes con TB tuvieron mayor dificultad para

		verbal en el trastorno bipolar (TB), utilizando la HVLTR.			ANOVA, correlaciones bivariadas.			aprender la lista de palabras de la HVLTR en comparación con los controles. Asimismo, demostraron deterioro en el recuerdo y reconocimiento diferido. No hubo diferencias entre los grupos en su pendiente de aprendizaje, índice de recuperación, agrupamiento semántico o serial, errores o nivel de recuperación.
Venkatesan y cols.	2020	Examinar si una prueba de reconocimiento inmediato puede complementar el recuerdo al estimar la codificación sobre la retención de la memoria utilizando la HVLTR y BVMT-R.	Funcionamiento ejecutivo (EF) intacto 16 (STN) EF1= 20 y EF2=14 (DCL o demencia)	Transversal	Correlaciones de Pearson, correlaciones parciales, regresiones lineales, ANCOVA.			El reconocimiento verbal inmediato representó una variación significativa en ambas pruebas, asimismo el reconocimiento verbal como visual retrasados incluyendo el recuerdo inmediato, la edad y la educación. EF 1 y 2 funcionaron significativamente peor que el EF-intacto.
Vicente y cols.	2021	El objetivo principal de este estudio fue producir datos normativos ajustados para hablantes nativos de portugués europeo de Portugal en 2 pruebas para evaluar el aprendizaje y la memoria: la HVLTR y la figura compleja de Rey-Osterrieth. Prueba (ROCF).	300 STN 18-92 años	Transversal.	Correlaciones de Pearson. Análisis de regresión lineal múltiple.			La edad, la educación y el sexo se asociaron significativamente con el rendimiento de HVLTR y ROCF.
Webb y cols.	2022	Desarrollar un conjunto completo de medidas de confiabilidad test-retest y puntajes de cambio mínimos detectables para	16.703 Australia 2.411 EE. UU. ≥65 años	Longitudinal	Estadística descriptiva, coeficientes de correlación, coeficiente de confiabilidad,		HVLTR -Total recuerdo libre =0.51 a 0.69 -Recuerdo diferido= 0.56 a 0.70	Se ha encontrado una fiabilidad test-retest de moderada a buena para todas las pruebas cognitivas evaluadas. La confiabilidad test-retest más alta se observaron para SDMT (0,68 a

		cuatro pruebas cognitivas (HVLTR-R, 3MS, SDMT, COWAT-F), en subgrupos de raza/etnicidad y educación, administradas con 1 año de diferencia en la comunidad en Australia y EE. UU.			diagramas de Bland-Altman.			0,78) y HVLTR-R en recuerdo diferido.
Wong y cols.	2022	Comparar pruebas de memoria (WMS-IV, HVLTR-R y BVMT-R), con las tasas de deterioro y la asociación con los volúmenes del hipocampo.	N= 1.617 DC 179 asociación con el volumen del hipocampo  ≥ 65 años	Transversal	Distribuciones de frecuencias, correlaciones parciales no paramétricas, regresión lineal.			En el recuerdo diferido, casi la mitad de la muestra estaba afectada en HVLTR-R (48,8 %) y BVMT-R (46,1 %). Los pacientes tuvieron menos probabilidad de tener problemas en la memoria de historias del WMS-IV que en el aprendizaje de listas de la HVLTR-R y en memoria no verbal del BVMT-R. El deterioro sugiere que las tareas no estructuradas de aprendizaje de listas son más sensibles al deterioro de la memoria que las tareas estructuradas de memoria de historias.
Xu y cols.	2014	Revisar la utilidad del HVLTR para el diagnóstico de DCLa y/o demencia leve.	N= 26 artículos de revisión.	Revisión sistemática				En conclusión, el HVLTR ha demostrado ser un instrumento eficaz en el cribado de DCL y demencia leve con un alto nivel de sensibilidad y especificidad. El HVLTR no solo tiene la capacidad de diferenciar DCL de los controles, sino que también puede distinguir entre diferentes etapas de deterioro cognitivo, lo que es útil en el tratamiento y las evaluaciones de diagnóstico.

## Anexo 2

## Plantilla de la adaptación del HVLТ-R

<b>Versión Adaptada del Hopking Verbal Learning Test Revised</b>				
<i>Forma 1: Animales de cuatro patas, Piedras preciosas, Moradas humanas</i>				
<b>Parte A: Recuerdo Libre Inmediato y Diferido</b>				
	<b>Ensayo 1</b>	<b>Ensayo 2</b>	<b>Ensayo 3</b>	<b>Recuerdo Diferido (a los 25')</b>
<b>LEON</b>				
<b>ESMERALDA</b>				
<b>CABALLO</b>				
<b>CARABANA</b>				
<b>ZAFIRO</b>				
<b>HOTEL</b>				
<b>CUEVA</b>				
<b>OPALO</b>				
<b>TIGRE</b>				
<b>PERLA</b>				
<b>VACA</b>				
<b>CABAÑA</b>				
<b>Correctas</b>				
<b>INTRUSIONES</b>				

<b>Parte B: Recuerdo con Claves Semánticas Inmediato y Diferido</b>		
<b>CATEGORIAS</b>	<b>INMEDIATO</b>	<b>DIFERIDO</b>
Animales de cuatro patas		
Piedras preciosas		
Moradas Humanas		
Correctas		
<b>INTRUSIONES</b>		

<b>Parte C: Reconocimiento</b>					
<b>CABALLO</b>	rubí*	<b>CUEVAS</b>	globo	café	<b>LEON</b>
casa*	<b>OPALO</b>	<b>TIGRE</b>	barco	bufanda	<b>PERLA</b>
<b>CABAÑA</b>	<b>ESMERALDA</b>	<b>ZAFIRO</b>	perro	Apartamento*	peseta
<b>CARAVANA</b>	montaña	gato*	<b>HOTEL</b>	<b>VACA</b>	diamante
<b>Correctas</b>					
<b>Errores</b>					